

Сибирское медицинское обозрение

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Siberian Medical Review

№ 2 (146), 2024



МЕДИЦИНСКИЙ



Сибирское медицинское обозрение

Март-апрель 2024 **2** (146)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор А. В. Протопопов

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. О. Камарали

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Учетного совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-85289 от 30 мая 2023 г.

Адрес редакции, издателя:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-98-26, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 22.04.2024 г. Дата выхода в свет 25.04.2024 г.

Формат 60×84/8, п. л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 133. Тираж 1000 экз.

Свободная цена. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) - член-корр. РАН

А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) - д. м. н., профессор

Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Говорин (Чита, Россия) - д. м. н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. В. Козлов (Москва, Россия) - к. м. н., доцент

И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) - д. м. н., профессор

О. Д. Остроумова (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

С. В. Прокопенко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

И. А. Соловьева (Красноярск, Россия) - д. м. н., доцент

Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) - член-корр. РАН

Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) - д. м. н., доцент

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) - акад. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) - акад. РАН

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. В. Калинин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. С. Карпов (Томск, Россия) - акад. РАН

А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) - д. м. н., профессор

И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) - д. м. н., профессор

В. А. Марков (Томск, Россия) - д. м. н., профессор

Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

А. А. Модестов (Москва, Россия) - д. м. н., профессор

П. А. Самотёсов (Красноярск, Россия) - д. м. н., профессор

В. П. Пузырев (Томск, Россия) - акад. РАН

М. Ф. Чернов (Токио, Япония) - д. м. н., профессор

А. В. Черных (Воронеж, Россия) - член-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) - акад. РАН

А. D. Ebert (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор

M. Gollasch (Берлин, Германия) - д. м. н., профессор



SIX ISSUES
A YEAR

Was founded in 1918

Siberian Medical Review

March-April 2024 **2** (146)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor A. V. Protopopov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor P. A. Shesternya

Managing editor

E. A. Romanova

Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor S. S. Dunaevskaya

Technical secretary

A. O. Kamarali

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS77-85289 dated May 30, 2023.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: half-yearly – 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 22.04.2024. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 133. Print run 1000 copies.

Free price. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. A. Vigel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Yu. L. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. V. Kozlov (Moscow, Russia) - Cand. Med. Sci., Associate Professor

I. V. Litvinenko (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

S. V. Prokopenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

I. A. Soloveva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS

D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor

V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Acad. of RAS

M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Acad. of RAS

A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor

I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS

P. A. Samotyosov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

M. F. Chernov (Tokyo, Japan) - Dr. Med. Sci., Professor

A. V. Chernyh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) - Acad. of RAS

A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

M. Gollasch (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Хрулев А. Е., Попова П. С., Белова А. Н., Курятникова К. М., Хрулев С. Е. Шкалы и опросники для оценки пациентами исходов эндопротезирования тазобедренного сустава	5
Гарманова Т. Н., Маркарьян Д. Р., Уханов П. Г., Казаченко Е. А., Лукьянов А. М., Агапов М. А. Предоперационная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений после операций по поводу колоректального рака	16
Дмитриенко К. В., Яворская С. Д., Игитова М. Б., Лебедева Е. И. Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы)	24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лузина Е. В., Ларёва Н. В., Жигжитова Е. Б., Жилина Н. А. Распространенность и факторы риска инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в Забайкальском крае	30
Дунайская А. А., Есина Е. Ю., Лагутина С. Н., Добрынина И. С., Пашкова А. А. Анализ гиполипидемической терапии у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий	36
Тихонов А. М., Захаров А. В., Ковалевская М. Н., Романов В. В., Жеведь Н. Л., Эргешов А. Э. Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения деструктивного туберкулёза лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя	42
Абдуллаев Р. Ю., Шорохова В. А., Макарьянц Н. Н., Комиссарова О. Г. Состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных бронхиальной астмой, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2	50
Альменко М. А., Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Полоников А. В., Коломиец В. М., Козлов В. Н., Рагулина В. А., Трагира И. Н., Балобанова Н. П., Батищев А. В., Волкова С. Н. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких	56
Вишневская А. С., Болдырева Ю. А., Цхай В. Б., Егиазарян Г. А., Шеломенцева И. Г., Полстяной А. М., Полстяная О. Ю., Табакаева М. С. Сравнительный анализ эффективности хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов: сакропексии и пектопексии	64
Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Попова-Петросян Е. В., Мягкая Н. О. Маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты	71
Олина А. А., Галинова И. В. Применение цервикометрии как скринингового метода определения группы риска преждевременных родов	77
Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Якимова Я. Л., Самойлов Е. Ю., Бондаренко Т. В., Кудлай Д. А. Снижение мышечной массы у госпитальных пациентов гериатрического отделения	84
Дятел С. В., Дятел В. В., Свирдюкевич Д. С. Лечение инфрастмальных переломов большеберцовой кости: методика и устройство для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня	92

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Кузнецов В. А., Пустовойтов А. В., Мызников А. В., Каптюк Г. И., Ерахтин П. Е., Певнев А. А., Билоус Е. А. Клинический случай реваскуляризации миокарда у пациента с окклюзией инфраренального отдела аорты	97
Мурадов А. Г., Петров А. С., Гринштейн Ю. И., Дробот Д. Б., Сакович В. А. Клинический случай этапной гибридной реваскуляризации миокарда у пациента на фоне острого периперационного инфаркта миокарда	102
Шефер Н. А., Топольницкий Е. Б., Юнусов А. Н., Марченко Е. С. Реконструктивная хирургия диафрагмально-межреберных грыж: от истории к практике	107
Жилин И. В., Чашкова Е. Ю., Коротаева Н. С., Пак Е. В. Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом	113

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Khrulev A. E., Popova P. S., Belova A. N., Kuryatnikova K. M., Khrulev S. E.</i> Scales and questionnaires for assessment of hip replacement outcomes by the patients	5
<i>Garmanova T. N., Markaryan D. R., Ukhanov P. G., Kazachenko E. A., Lukianov A. M., Agapov M. A.</i> Preoperative antibiotic therapy for prevention of infectious complications after surgery for colorectal cancer	16
<i>Dmitrienko K. V., Yavorskaya S. D., Igitova M. B., Lebedeva E. I.</i> Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review)	24

ORIGINAL RESEARCH

<i>Luzina E. V., Lareva N. V., Zhigzhitova E. B., Zhilina N. A.</i> Prevalence and risk factors of <i>Helicobacter pylori</i> infection in the Transbaikal region	30
<i>Dunayskaya A. A., Esina E. Y., Lagutina S. N., Dobrynina I. S., Pashkova A. A.</i> Analysis of lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries	36
<i>Tikhonov A. M., Zakharov A. V., Kovalevskaya M. N., Romanov V. V., Zheved N. L., Ergeshov A. E.</i> Clinical and pharmaco-economic aspects in treatment of destructive pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen	42
<i>Abdullaev R. Yu., Shorokhova V. A., Makariyants N. N., Komissarova O. G.</i> The state of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with bronchial asthma after infection caused by SARS-CoV-2	50
<i>Alymenko M. A., Valiev R. Sh., Valiev N. R., Polonikov A. V., Kolomiets V. M., Kozlov V. N., Ragulina V. A., Tragira I. N., Mal G. S., Balobanova N. P., Batishchev A. V., Volkova S. N.</i> Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis	56
<i>Vishnevskaya A. S., Boldyreva Yu. A., Tskhay V. B., Egiazaryan G. A., Polstyanoy A. M., Polstyanaya O. Yu., Tabakaeva M. S.</i> Comparative analysis of the efficacy of surgical methods for correction of pelvic organ prolapse: sacropexy and pectopexy	64
<i>Ivanov I. I., Lyashenko E. N., Popova-Petrosyan E. V., Miagkaia N. O.</i> Markers of premature abruption of a normally located placenta	71
<i>Olina A. A., Galinova I. V.</i> Efficacy of cervicometry as a screening method for determining the risk group for preterm birth	77
<i>Samoilova Yu. G., Matveeva M. V., Yakimova Ya. L., Samoilov Ye. Yu., Bondarenko T. V., Kudlay D. A.</i> Muscle mass reduction in geriatric inpatients	84
<i>Dyatel S. V., Dyatel V. V., Sviridzukevich D. S.</i> Treatment of infraisthmal tibial fractures: technique and device for polyaxial distal locking of tibial intramedullary nail	92

CASES FROM PRACTICE

<i>Kuznetsov V. A., Pustovoitov A. V., Myznikov A. V., Kaptyuk G. I., Erakhtin P. E., Pevnev A. A., Bilous E. A.</i> A clinical case of myocardial revascularisation in a patient with infrarenal aortic occlusion	97
<i>Muradov A. G., Petrov A. S., Grinshtein Yu. I., Drobot D. B., Sakovich V. A.</i> A clinical case of staged hybrid myocardial revascularisation in a patient with acute perioperative myocardial infarction	102
<i>Shefer N. A., Topolnitskiy E. B., Yunusov A. N., Marchenko E. S.</i> Reconstructive surgery of diaphragmatic-intercostal hernia: from history to practice	107
<i>Zhilin I. V., Chashkova E. YU., Korotaeva N. S., Pak E. V.</i> Efficacy of the model for prediction of proctocolectomy risk for patients with ulcerative colitis	113



Научные обзоры / Scientific reviews

© ХРУЛЕВ А. Е., ПОПОВА П. С., БЕЛОВА А. Н., КУРЯТНИКОВА К. М., ХРУЛЕВ С. Е.

УДК: 616.01:616.72:617.3:617-089.844

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-5-15

Шкалы и опросники для оценки пациентами исходов эндопротезирования тазобедренного сустава

А. Е. Хрулев, П. С. Попова, А. Н. Белова, К. М. Курятникова, С. Е. Хрулев

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород 603005, Российская Федерация

Резюме. Число пациентов, нуждающихся в эндопротезировании тазобедренного сустава, неуклонно увеличивается, что делает проблему оценки исходов данного вмешательства весьма актуальной. В настоящее время при выборе инструментов оценки предпочтение отдается шкалам и опросникам, позволяющим самим пациентом оценивать эффективность лечения с позиций изменения качества своего здоровья. Проведен обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, Google Scholar, Scopus и Web of Science за период с 2005 по 2023 год, рассматривающих шкалы и опросники, применимые для оценки пациентами исходов эндопротезирования тазобедренного сустава. Рассмотрены основные требования, которые предъявляются к такого рода шкалам и опросникам. Рекомендуется использовать как минимум один специфический и один общий опросник, дополненные одноэлементным вопросом об удовлетворенности пациента результатами лечения. Приведена краткая характеристика специфических и общих инструментов, которые рекомендованы к использованию для определения исходов эндопротезирования тазобедренного сустава международными и национальными рекомендациями. Указаны инструменты (специфическая шкала ОНС и общие опросники SF-36 и EQ-5D-3L), которые в настоящее время имеют русскоязычную версию и прошли процедуру культурологической адаптации и валидации.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазобедренный сустав, оценка, исходы, шкалы, опросники.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Хрулев АЕ, Попова ПС, Белова АН, Курятникова КМ, Хрулев СЕ. Шкалы и опросники для оценки пациентами исходов эндопротезирования тазобедренного сустава. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-5-15

Scales and questionnaires for assessment of hip replacement outcomes by the patients

A. E. Khrulev, P. S. Popova, A. N. Belova, K. M. Kuryatnikova, S. E. Khrulev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod 603005, Russian Federation

Abstract. The number of patients in need of hip replacement is steadily increasing, which makes the problem of assessing the outcomes of this intervention quite relevant. Currently, when choosing assessment tools, preference is given to scales and questionnaires that allow the patient to evaluate the effectiveness of treatment from the standpoint of changing the quality of their health personally. Literature search was conducted in RSCI, Google Scholar, Scopus and Web of Science databases for the period from 2005 to 2023, considering scales and questionnaires for assessing the outcomes of hip replacement by the patients. This review examines the main requirements that apply to such scales and questionnaires. It is recommended to use at least one specific and one general questionnaire, supplemented by a single-item question on patient satisfaction with treatment results. A brief description of specific and general instruments that are recommended for use to determine the outcomes of hip replacement by international and national recommendations is given. The tools (specific scale – OHS and general questionnaires - SF-36 and EQ-5D-3L) that currently have a Russian-language version and have undergone the procedure of cultural adaptation and validation are indicated.

Key words: endoprosthesis, hip joint, assessment, outcomes, scales, questionnaires.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Khrulev AE, Popova PS, Belova AN, Kuryatnikova KM, Khrulev SE. Scales and questionnaires for assessment of hip replacement outcomes by the patients. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):5-15. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-5-15

Введение

Коксартроз (остеоартроз тазобедренного сустава) – гетерогенная группа заболеваний с поражением всех структур тазобедренного сустава (ТБС), развитием болевого синдрома и нарушением функции различной степени выраженности [1, 2]. Клинически и экономически обоснованным методом лечения поздних стадий как первичного, так и вторичного коксартроза является операция по его замене – тотальное

эндопротезирование ТБС (ЭТБС) [1, 3]. Частота выполнения операций ЭТБС в мире возрастает с каждым годом [4]. В Российской Федерации, согласно последнему отчету Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова (2020 г.), с 2017 по 2019 г. количество проведенных операций на ТБС у взрослых пациентов увеличилось с 70404 до 76849, а у пациентов старше трудоспособного возраста – с 46083 до 54182

операций [5]. Для оценки эффективности проведенного ЭТБС требуется использование инструментов, позволяющих объективизировать исходы вмешательств [6].

Целью данной статьи является обобщение актуальной информации, касающейся выбора оптимальных шкал и опросников для оценки самими пациентами исходов ЭТБС. Поиск литературы выполнялся по реферативным базам данных Scopus и Web of Science; в поисковой системе PubMed по базам MEDLINE и PubMed Central; на платформе Springer Link; в BioMed Central; Free Medical Journals; SSRN; Google Scholar за период 2005 по 2023 г. по ключевым словам: «hip replacement», «hip arthroplasty»/эндопротезирование тазобедренного сустава; «outcomes»/исходы; «patient-reported outcome measures/исходы, сообщаемые пациентами»; «arthroplasty registries/регистры эндопротезирования»; «questionnaire/опросник», «scale/шкала», «assessment/оценка».

Международные и национальные рекомендации по выбору опросников для пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава

Выделяют две группы инструментов, позволяющих оценивать эффективность ЭТБС: 1) инструменты, оценивающие «исходы, сообщаемые наблюдателями» (Observer Reported Outcomes, или OROs), в том числе «исходы, основанные на результатах» (Performance-Based Outcome Measures), и 2) инструменты, определяющие «исходы, сообщаемые пациентами» (Patient Related Outcome Measures, или PROMs), т. е. отражающие точку зрения пациента на свое здоровье и функционирование [7, 8]. Если ранее было принято оценивать успешность ЭТБС исходя из врачебной оценки и сроков выживаемости эндопротеза, то в настоящее время наиболее ценными метрическими инструментами считают PROMs, ориентированные на мнение и предпочтения самих респондентов/пациентов. Применение PROMs делает общение врача и пациента более эффективным и помогает реализовать пациент-ориентированный подход к медицинской помощи [7, 9]. Международное общество регистров эндопротезирования (The International Society of Arthroplasty Registries, или ISAR) создало специальную рабочую группу по изучению и оценке PROMs, которые использовались в регистрах разных стран [6]. В 2016 и 2021 г. этой рабочей группой были опубликованы рекомендации, направленные на повышение качества сбора информации при помощи соответствующих PROMs, на оптимизацию экспортирования этой информации в регистры эндопротезирования и реализацию возможности международных сопоставлений между национальными регистрами

[6, 10, 11]. В 2019 г. Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, или OECD) в рамках инициативы «Исследование показателей, сообщаемых пациентами» в разделе, посвященном изучению PROMs при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава в хирургии (Initiative: PROMs for Hip and Knee Replacement Surgery; Patient-Reported Indicator Surveys или PaRIS), были опубликованы международные рекомендации по сбору данных в условиях замены тазобедренного и коленного суставов. Эти рекомендации касаются только случаев одностороннего тотального первичного эндопротезирования ТБС по поводу коксартроза как основного заболевания [12].

Согласно рекомендациям ISAR (2016 и 2021 г.) и PaRIS (2019 г.), оценочные инструменты PROMs делятся на два основных типа: «общие» (Generic или General Health) и «специфические» (Specific или Condition-Specific). Общие инструменты предназначены для измерения общего состояния здоровья независимо от наличия либо отсутствия конкретного заболевания или конкретных симптомов. К ним относятся шкалы и опросники оценки качества жизни. Специфические PROMs сосредоточены на конкретных заболеваниях, симптомах, органах или частях тела пациента и могут быть разработаны специально для измерения эффекта конкретного вмешательства или лечения. Данные инструменты, в сравнении с «общими» опросниками, более чувствительны к обнаружению различий между группами пациентов с одинаковым заболеванием и к выявлению динамики изменений. Согласно приведенным рекомендациям ISAR и PaRIS, набор PROMs, рекомендованных для пациентов, перенесших ЭТБС, должен состоять из одного специфического и одного общего инструмента, а также содержать одноэлементные показатели (вопросы).

Выбор оптимального PROMs должен быть основан на соблюдении определенных условий: наличии проверки психометрических свойств инструмента (валидность, надежность, чувствительность); наличии перевода опросника на используемый респондентами язык; проведения процедуры повторной проверки психометрических свойств инструмента после перевода на язык корреспондента [13, 14]. Таким образом, даже если некоторые инструменты PROMs являются общепризнанными, для надлежащего их использования требуется проведение процедур культурологической адаптации и создание эквивалентного оригиналу инструмента на соответствующем языке [14].

Среди специфических PROMs рекомендовано выбирать только те, которые были надлежащим образом разработаны непосредственно для пациентов,

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

перенесших эндопротезирование [10]. В регистрах разных стран, согласно исследованию рабочей группы ISAR, наиболее часто применяются следующие опросники: Оксфордская шкала тазобедренного сустава (Oxford Hip Score, или OHS), Шкала оценки дисфункции тазобедренного сустава и остеоартрита (Hip and Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score, или HOOS), Шкала оценки дисфункции тазобедренного сустава и остеоартрита, исходы эндопротезирования (Hip And Osteoarthritis Outcome Score, Joint Replacement, или HOOS, JR), Шкала остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index, или WOMAC); Шкала Харрис (Harris Hip scale, или HHS) [11]. В рекомендациях PaRIS (2019 г.) указаны лишь шкалы OHS и HOOS; применение последней рекомендуется, если шкала OHS не может быть использована из-за отсутствия в стране ее культурной адаптации [12].

В качестве общего инструмента в регистрах разных стран наиболее часто используются: Европейский опросник качества жизни – 5 направлений (Euro Quality of life – 5 Dimensions, или EQ-5D), Краткая версия опросника здоровья – 36 (36-Item Short-Form Health Survey, или SF-36), Краткая версия опросника здоровья – 12 (12-Item Short-Form Health Survey, или SF-12), Опросник здоровья ветеранов Ранд – 12 (Veterans Rand 12-item Health Survey, или VR-12), Краткая Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 10-Question Short-Form, или PROMIS-10) [11, 12].

Что касается одноэлементных показателей, то в последних рекомендациях рабочей группы ISAR (2016 г.) рекомендовала использовать показатель удовлетворенности результатами операции («Насколько вы удовлетворены результатами замены [правого/левого] тазобедренного сустава? – выбрать ответ: очень неудовлетворен, неудовлетворен, нейтральный ответ, удовлетворен, очень удовлетворен») и один вопрос о выраженности боли («Как бы вы описали боль, которую на протяжении последних 4-х недель обычно испытываете в вашем [правом/левом] тазобедренном суставе? – выбрать ответ: нет боли, очень слабая, слабая, умеренная, выраженная») [10]. В рекомендациях PaRIS (2019 г.) в число одноэлементных показателей, помимо этих вопросов, были дополнительно включены следующие: 1) один вопрос об общем состоянии здоровья («В целом могли бы вы сказать, что ваше здоровье... выбрать нужный ответ: отличное, очень хорошее, хорошее, удовлетворительное, плохое»); 2) один показатель физической функции («Как

долго вы можете ходить, прежде чем боль в вашем тазобедренном суставе становится сильной [с тростью или без нее]?» – выбрать ответ: боли нет/более 30 минут, 16–30 минут; 5–15 минут; только по дому, вообще не могу/сильная боль при ходьбе»). Учитывая то, что показатели боли и физических функций представляют собой вопросы из OHS, авторы указывают на необходимость использования данных вопросов только в таком случае, если в набор PROMs не включен соответствующий инструмент.

Согласно рекомендациям PaRIS (2019 г.), опрос пациента следует проводить в течение 8 недель до ЭТБС и через 12 месяцев после ЭТБС (приемлемый срок для оценки отдаленных результатов – от 9 до 18 месяцев); «золотым стандартом» является опрос пациентов с применением электронных носителей, но допускается использование и бумажных [12].

Отечественные клинические рекомендации «Реабилитация при эндопротезировании тазобедренного сустава в специализированном отделении стационара» (2014 г.) рекомендуют использовать для оценки эффективности ЭТБС шкалу Лекен [15]. В клинических рекомендациях «Коксартроз», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021 г., в качестве оценочных инструментов функции ТБС приведены модифицированная шкала Харрис и модифицированная шкала Лекен (Lequesne Hip score, Lequesne Hip score, Lequesne-Algorithmic Index, Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip, или LISON), без конкретизации в отношении возможности использования этих инструментов при ЭТБС; шкалы качества жизни лишь упоминаются как возможные к применению для оценки эффективности реабилитации без детализации конкретных наименований общих опросников [1, 15].

Краткая характеристика специфических инструментов самооценки пациентом эффективности эндопротезирования тазобедренного сустава

Начиная с 40-х годов 20 века достижения в оперативном лечении заболеваний ТБС способствовали разработке многочисленных шкал и систем оценок, отражающих состояние больных с патологией ТБС до и после лечения, особенно эндопротезирования. Значительная часть этих рейтинговых систем не проходила надлежащих процедур валидации и не позволяла проводить сравнение результатов, полученных в различных медицинских учреждениях.

Ниже мы кратко привели те специфические PROMs, которые рассматриваются применительно к ЭТБС международными и национальными рекомендациями: OHS [16], WOMAC [17], HOOS [18, 19]; HOOS, JR [20]; Шкала Харрис [21, 22]; Шкала Лекен [23].

¹Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки у взрослых, 2022.

Шкала OHS представляет собой опросник, разработанный для оценки функции ТБС и выраженности болевого синдрома после эндопротезирования. Состоит из 12 вопросов, 5 из которых характеризуют болевой синдром (например, «Как бы вы описали интенсивность боли, которую обычно испытываете в ТБС?», «Беспокоит ли вас боль в бедре в ночное время, когда вы находитесь в постели?»), а 7 относятся к функции (например, «Способны ли вы подниматься по лестнице?», «Были ли у вас из-за вашего ТБС проблемы с мытьем и вытиранием тела (всего тела)?»). Каждый вопрос оценивается в баллах от 0 до 4, итоговая сумма баллов может варьировать от 0 (наихудшая оценка своего здоровья) до 48 (наилучшая оценка). Несомненным достоинством опросника является его краткость и простота, при этом авторы опросника подтвердили его валидность и внутреннюю согласованность. В системном обзоре, посвященном методологическому качеству и измерительным свойствам тех PROMs, которые используются при ЭТБС, шкала OHS выделена среди 32 других PROMs как обладающая наиболее полными доказательствами оценки своих измерительных свойств [24]. В то же время в последующем был выявлен ряд существенных недостатков этой шкалы. Так была продемонстрирована неоднозначность одного из вопросов данной шкалы («Как долго Вы могли ходить, прежде чем боль в бедре стала сильной?») при ответе на который у пациентов нередко возникали затруднения [25]. При оценке чувствительности шкалы к клиническим изменениям у пациентов после ЭТБС был выявлен эффект «потолка» [26]. Оценка содержательной валидности шкалы OHS показала, что ей недостает дополнительных элементов, способных оценить физическую активность, функциональные возможности, качество жизни и связанное с ним психологическое здоровье пациентов, получающих лечение в наши дни [27]. Тем не менее шкала OHS включена в рекомендации PaRIS (2019 г.) для пациентов, перенесших ЭТБС [12]. Шкала переведена на русский язык, прошла языковую адаптацию и может использоваться у русскоговорящих пациентов [28].

Шкала WOMAC представляет собой самоопросник для пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов, разработанный для мониторинга их клинического состояния, в том числе для оценки эффективности эндопротезирования [17]. Включает 24 вопроса, относящихся к разделам: «Боль» (5 вопросов – наличие боли при ходьбе, подъеме/спуске по лестнице, в ночное время, в покое, при нагрузке), «Скованность» (2 вопроса – наличие скованности в утреннее время, в течение дня) и «Физические функции» (17 вопросов, касающихся сложности в выполнении определенных действий – например,

спускаться или подниматься по лестнице, наклоняться к полу, вставать из положения сидя, надевать носки и т. д.). Каждый вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Суммарный балл от 0 до 14 соответствует отличному результату лечения, суммы баллов 15-28, 29-38 и более 38 соответственно хорошему, удовлетворительному и неудовлетворительному результату.

На основе шкалы WOMAC была создана ее расширенная версия – шкала HOOS. По данным одного из системных обзоров, шкала WOMAC является одним из наиболее изученных на предмет ее измерительных свойств (валидность, надежность, чувствительность, эффекты «пола» и «потолка») инструментов, предназначенных для оценки эффективности лечения пациентов с патологией ТБС [29]. В другом системном обзоре, проанализировавшем 32 PROMs, шкала WOMAC была признана вторым (после шкалы OHS) наиболее многообещающим инструментом самооценки пациентом исхода эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. При этом авторы отмечают необходимость проведения дальнейшей проверки шкалы в отношении содержательной валидности и дополнительных доказательств отсутствия проявлений эффектов потолка и пола [26]. Шкала WOMAC прошла русскоязычную лингвистическую адаптацию, однако процедура валидации касалась лишь оценки исходов заболеваний, повреждений и результатов лечения коленного сустава [30].

Шкала HOOS предназначена для пациентов с патологией ТБС и содержит 40 вопросов, которые можно сгруппировать в пять субшкал: «Боль», «Симптомы», «Повседневная жизнедеятельность», «Спорт и отдых» и «Качество жизни, связанное с ТБС» (число вопросов соответственно 10, 5, 17, 4 и 4). Шкала полностью включает вопросы, представленные в третьей версии WOMAC, поэтому, зная оценки, которые пациент дал на вопросы HOOS, можно подсчитать и суммарный балл по WOMAC. Это может быть полезным при сравнении результатов различных исследований, в которых были использованы эти шкалы [31]. На вопросы HOOS предусмотрено пять вариантов ответов: от 0 до 4. Методика оценки предусматривает подсчет суммарного балла по каждой из субшкал, затем «сырые» суммарные баллы конвертируются с использованием специальной номограммы, и итоговый балл по каждой из субшкал выставляется по 100-балльной системе, где оценка «0» является наихудшей, а 100 – наилучшей. Методика предусматривает возможность построения графического «профиля», основанного на результатах оценок по каждой из субшкал. Подсчет общего суммарного балла по всем 40 вопросам шкалы не предусмотрен.

Апробация первой версии HOOS у пациентов с коксартрозом продемонстрировала ее валидность

и надежность. Вторая версия шкалы была валидирована на группе пациентов, перенесших тотальное ЭТБС. В частности, чувствительность субшкал «Боль» и «Симптомы» оказалась выше, чем у соответствующих субшкал «Боль» и «Скованность» шкалы WOMAC. При этом HOOS продемонстрировала свою высокую чувствительность как для физически активных пациентов, чей возраст был моложе 66 лет, так и для пожилых пациентов, чей средний возраст пациентов на момент операции составил 73 года.

Шкала HOOS охватывает все сферы жизни пациента, перенесшего ЭТБС, поэтому дает возможность реализовывать на практике пациент-ориентированный подход; включена в рекомендации PaRIS (2019 г.) для пациентов, перенесших ЭТБС [12]. В то же время основным недостатком HOOS является ее трудоемкость: в связи с большим числом вопросов часть пациентов может отказываться от анкетирования [31]. Это послужило основанием для разработки сокращенных вариантов HOOS [32]. В частности, с целью определения эффективности ЭТБС была предложена шкала HOOS-JR [20]. В шкале HOOS-JR присутствует всего шесть вопросов, сгруппированных в две субшкалы («Боль» и «Повседневная активность»). Вместе с тем она не уступает исходной шкале HOOS по таким психометрическим показателям, как надежность и чувствительность [33]. Методика подсчета баллов аналогична применяемой в HOOS: 0 соответствует полной дисфункции, а 100 – идеальному состоянию ТБС. HOOS-JR, как более короткая версия HOOS, представляется более удобной в качестве инструмента для ведения больших реестров пациентов, перенесших ЭТБС. В частности, она рекомендована к использованию в США центрами оказания медицинских услуг Medicaid и Medicare [33]. К моменту написания статьи мы не нашли описаний русскоязычной культурологической адаптации шкалы HOOS.

Шкала Харрис, сочетающая в себе элементы PROMs и OROs, была разработана специально для оценки результатов ЭТБС в 1969 г. Несмотря на то, что эта система оценки исходов ЭТБС была предложена уже давно, она до сих пор широко используется в клинической практике [31]. Шкала включает оценку по четырем категориям признаков: «Боль», «Функция», «Деформация» и «Амплитуда движений» в ТБС. Категория «Боль» содержит 1 вопрос, касающийся выраженности боли. Категория «Функция» включает 3 вопроса, касающиеся походки (хромота, дополнительные средства опоры и дистанция передвижения), и 4 вопроса, касающиеся активности пациента (ходьба по ступеням, надевание туфель и носков, сидение, езда в общественном транспорте). Категория «Деформация» была введена для пациентов с тяжелой посттравматической деформацией

после дорожно-транспортных происшествий и включает 1 пункт, касающийся контрактур в ТБС и укорочения конечности. Категория «Амплитуда движений» отдельно оценивает сгибание, отведение, внутреннюю и наружную ротацию в ТБС. Категории «Боль» и «Функция» оцениваются на основании ответов пациента на вопросы; категории «Объем движений» и «Деформация» – на основании клинического обследования, проводимого медицинским персоналом. При этом боль и функциональная способность пациента являются двумя базовыми категориями, поскольку именно они определяют показания к хирургическому вмешательству в подавляющем большинстве случаев. Коррекция деформации или восстановление объема движений могут иметь первостепенное значение только у незначительного числа пациентов.

Каждая категория оценивается в баллах. Максимальный балл для категории «Боль» составляет 44, для категорий «Функция», «Амплитуда движений» и «Деформация» – соответственно 47, 5 и 4 балла. Для категорий «Боль» и «Деформация», содержащих по одному пункту, оценка определяется степенью выраженности данных явлений. Для категорий «Функция» и «Амплитуда движений» итоговый балл получают суммированием оценок, полученных по набору признаков, соответствующих данной категории. При оценке амплитуды движений, по мнению автора, необходимо учитывать значимость изменения амплитуды движения для функции сустава. Предполагается, что амплитуда движений в ТБС в разных плоскостях и разных диапазонах имеет разное практическое значение. В частности, первые 45 градусов сгибания имеют большую ценность, чем сгибание в диапазоне от 90 до 130 градусов. В связи с этим каждому диапазону движений в соответствующей плоскости определен соответствующий коэффициент (или индекс), отражающий функциональную значимость данного диапазона. Оценка производится в каждой плоскости и по каждому диапазону. Суммарный балл подсчитывается по формуле. Состояние левого и правого суставов определяется суммой баллов по всем четырем категориям. Максимальное число баллов для одного сустава, которое можно получить, оценивая состояние пациента по системе Харрис, равно 100. Сумма баллов от 100 до 90 оценивается как отличная функция сустава, от 89 до 80 – как хорошая, от 79 до 70 – как удовлетворительная и менее 70 – как неудовлетворительная.

В ходе изучения применимости шкалы Харрис у пациентов после эндопротезирования ТБС в 2001 г. были определены высокая валидность и надежность данной шкалы, а также выявлено наличие корреляции с индексом WOMAC. Однако в процессе апробации шкалы был обнаружен высокий эффект потолка,

что говорит о нечувствительности шкалы Харрис к улучшению у больных с достаточно сохранными функциями. Шкала Харрис (русскоязычный перевод) представлена в отечественных клинических рекомендациях [1].

Шкала Лекен (Альгофункциональный индекс Лекен, Лекен-индекс тяжести остеоартрита ТБС) является еще одним специфическим PROMs, разработанным для оценки эффективности терапии при патологии ТБС и определения показаний к ЭТБС [23]. Исходная версия шкалы состояла из 11 вопросов, объединенных в три субшкалы: «Боль или дискомфорт» (5 пунктов – например, «Продолжительность утренней скованности или боли после вставания»), «Максимальная дистанция передвижения» (2 пункта, касающиеся дистанции передвижения и дополнительных средств опоры) и «Повседневная активность» (4 вопроса – например, «Можете ли Вы поднять предмет с пола?»). Шкала Лекен доступна в нескольких своих разновидностях: версия шкалы в формате интервью, которая заполняется врачом; версия шкалы в виде опросника для самостоятельного заполнения пациентом и различные ее модификации [23]. В 1991 г. в субшкалу «Повседневная Активность» был добавлен вопрос о сексуальной активности женщин, нуждающихся в ЭТБС [23]. Каждому варианту ответа на пункты или вопросы шкалы соответствует определенная оценка, выраженная в баллах. Индекс Лекен равен сумме баллов по всем пунктам шкалы и может варьировать у мужчин от 0 (нет дисфункции ТБС) до 24 (выраженная дисфункция), у женщин – от 0 до 26 баллов.

По данным *Nilsdotter A. и соавт. 2011*, при удовлетворительной надежности шкала Лекен обладает сомнительной содержательной и конструктивной валидностью, поэтому не может быть рекомендована для использования в качестве единственной меры оценки патологии ТБС в практической деятельности врача и в научных исследованиях [23]. В зарубежной практике шкалу Лекен, как правило, применяют лишь до проведения эндопротезирования ТБС, но не для оценки эффективности реабилитации после ЭТБС [29]. Имеется перевод шкалы на русский язык [1, 15] и, согласно национальным клиническим рекомендациям «Реабилитация при эндопротезировании тазобедренного сустава в специализированном отделении стационара» (2014 г.), данный инструмент может использоваться при оценке исходов ЭТБС [15]. Однако в доступной литературе пока не имеется сведений о проведенной процедуре валидизации шкалы Лекен и проверке ее психометрических свойств применительно к русскоязычной популяции пациентов с ЭТБС.

Существует достаточно много и других инструментов, предназначенных для самооценки пациентами

исходов ЭТБС. В качестве примера можно привести «Опросник ожиданий от замены тазобедренного сустава, разработанной Госпиталем специализированной хирургии Нью-Йорка» (Hospital for Special Surgery (New York), Hip Replacement Expectation Survey, или HSS-HRES), который предназначен для выявления соответствия результатов ЭТБС ожиданиям пациента [34, 35] и был апробирован в том числе и в нашей стране [36]. Однако единичных публикаций недостаточно для внедрения этих инструментов в клиническую практику.

Краткая характеристика неспецифических (общих) инструментов оценки пациентами исходов эндопротезирования тазобедренного сустава

Ниже мы кратко рассмотрим те общие PROMs, которые оценивают качество жизни пациентов, перенесших ЭТБС, и служат дополнением к специфическим PROMs. К числу таких инструментов относятся опросники SF-36 [37-40], SF-12 [40-42], VR-12 [43, 44], PROMIS-10 [45, 46], EQ-5D [47-49].

Опросник SF-36 содержит 11 вопросов, некоторые из которых, в свою очередь, имеют подпункты. Общее число вопросов равно 36 [37-40]. Вопросы отражают общую самооценку здоровья и его динамику за последний год, а также восемь сфер (шкал) здоровья: «Физическое функционирование» (10 вопросов), «Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием» (4 вопроса), «Интенсивность боли» (2 вопроса), «Общее состояние здоровья» (5 вопросов), «Жизненная активность», или «Витальность» (5 вопросов), «Социальное функционирование» (2 вопроса), «Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием» (3 вопроса), «Психическое здоровье» (5 вопросов) [37-40]. Каждому варианту ответа на вопрос соответствует определенный балл. «Сырые» баллы с помощью специальной системы расчетов преобразуются в суммарный балл по каждой из шкал здоровья, варьирующий от 0 до 100, где 100 соответствует полному здоровью. Далее рассчитываются два итоговых показателя: физический компонент и психический компонент здоровья. Вычислены стандартизированные популяционные показатели качества жизни по данному опроснику в зависимости от пола и возраста респондентов [50].

В исследовании L. Busija et al. 2008 изучалась чувствительность опросника SF-36 к изменениям у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов на групповом и индивидуальном уровнях. Исследователи обнаружили низкую чувствительность данной шкалы на индивидуальном уровне и предупреждают об ограничениях ее использования с целью мониторинга изменений состояния здоровья у отдельных пациентов. Было также обнаружено наличие эффектов

потолка и пола в большинстве субшкал опросника SF-36 у данной категории пациентов [50].

По данным одного из систематических обзоров, касавшегося анализа измерительных свойств PROMs у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, SF-36 получила сомнительные оценки относительно ее содержательной валидности, надежности, выраженности проявлений эффектов потолка и пола [29]. Авторы обзора, однако, сделали вывод о том, что SF-36 возможно рассматривать в качестве инструмента оценки эффективности реабилитации после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Российскими исследователями была создана русскоязычная версия опросника SF-36, которая обладает удовлетворительными психометрическими свойствами [51]. Исследований психометрических свойств у русскоязычной популяции пациентов с ЭТБС не проводилось. Кроме того, следует учитывать, что процедура подсчета баллов представляется достаточно трудоемкой и защищена авторскими правами.

Опросник SF-12 является сокращенной версией SF-36 и содержит всего 12 вопросов, которые, однако, формируют те же 8 субшкал, что и полная версия [41]. Психометрические характеристики SF-12 изучались в том числе у пациентов с ЭТБС и в целом оказались сравнимыми с исходной версией SF-36 [40, 42]. S. Poitras et al. 2012 к тому же продемонстрировали отсутствие эффекта пола и потолка и достаточно высокую чувствительность показателя физического компонента здоровья при оценке динамики состояния больных через 3 месяца после ЭТБС [42]. Русскоязычная версия SF-12, судя по отсутствию соответствующих публикаций, не прошла еще процедуры валидации на популяции пациентов с ЭТБС.

Опросник VR-12 является сокращенной версией Veterans RAND 36-item Health Survey (VR-36) который, в свою очередь, разрабатывался в рамках того же проекта, что и SF-36, и является его модификацией (было увеличено число вариантов ответов в шкалах «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» и «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», несколько изменена формулировка некоторых вопросов, изменена процедура подсчета баллов) [43, 44]. Содержит те же 8 шкал, что и SF-36, а также предусматривает выделение двух итоговых показателей (физический и психический компоненты здоровья). Однако стандартизированные показатели нормы были получены только в популяции жителей США [52]. Русскоязычной версии VR-12 нами не найдено.

PROMIS-10 – опросник качества жизни, который состоит из 10 пунктов и измеряет физическое

здоровье, физическое функционирование, общее психическое здоровье, эмоциональный дистресс, удовлетворенность социальной деятельностью и отношениями, способность выполнять обычную социальную деятельность и роли, боль, усталость и общее качество жизни [45, 46]. Разработан специальный алгоритм подсчета баллов, который позволяет исследовать каждый из этих пунктов по-отдельности. В итоге могут быть рассчитаны два суммарных балла: балл глобального физического здоровья и балл глобального психического здоровья. Необходимо отметить, что база стандартизированных нормативных показателей имеется лишь для жителей США. Публикаций относительно наличия адаптированной русскоязычной версии PROMIS-10 нами не найдено.

EQ-5D – широко используемый общий PROMs для оценки качества жизни, связанного со здоровьем [47]. Опросник постоянно дорабатывался. К настоящему времени существуют три версии этого опросника: EQ-5D-5L, EQ-5D-3L и EQ-5D-Y [48, 49, 53]. Все версии построены по единому принципу и состоят из двух разделов: самоопросника и визуальной аналоговой шкалы здоровья. EQ-5D содержит 5 пунктов, касающихся 5 сфер жизни («Подвижность», «Самообслуживание», «Бытовая активность», «Боль/Дискомфорт», «Тревога/Депрессия»). При этом версия EQ-5D-3L предусматривает 3 варианта ответа на каждый вопрос [48], версия EQ-5D-5L – пять вариантов ответов [49]. Версия EQ-5D-Y предусмотрена для детей, и формулировка ответов в ней несколько изменена в сравнении с версиями для взрослых пациентов [53]. Пациент должен выбрать тот вариант ответа, который наилучшим образом описывает его состояние здоровья на момент опроса.

Визуальная аналоговая шкала представляет собой 20-сантиметровую вертикальную градуированную шкалу, которая позволяет опрашиваемому глобально оценить состояние своего здоровья, выставив оценку в промежутке от 0 до 100, где 0 – наихудшее состояние здоровья, а 100 – наилучшее. Итоговый результат опроса может быть представлен различными путями: в виде индивидуального «профиля здоровья», который строится в соответствии с теми вариантами ответов, которые пациент выбрал при оценке каждой из сфер здоровья (полученная последовательность цифр является качественной оценкой здоровья и не имеет арифметических свойств); в виде численной характеристики самооценки здоровья по визуально-аналоговой шкале; в виде «индекса здоровья», который рассчитывают по специальной методике путем преобразования пятизначного «профиля здоровья» с использованием наборов стандартизированных значений, полученных на репрезентативной выборке лиц, проживающих в конкретной стране.

В исследовании М.Е. Greene et al. 2015 было показано, что у пациентов после ЭТБС могут быть использованы и трех, и пятиуровневые версии EQ-5D, но 5-уровневая версия опросника EQ-5D-5L предпочтительнее и обладает меньшим эффектом потолка по сравнению с исходной версией EQ-5D-3L [54]. Позднее Т. Eneqvist et al. 2020 подтвердили этот вывод, а также предположили, что расширенная версия опросника EQ-5D-5L обладает лучшей способностью различать состояния здоровья у пациентов с ЭТБС [55].

Русская версия EQ-5D-3L была зарегистрирована Международной организацией по изучению качества жизни населения (International Society for Quality of Life Research, или ISQOL) и разрешена для использования в научных и клинических исследованиях без дополнительного согласования с разработчиками опросника [56]. Были исследованы психометрические свойства версии EQ-5D-3L применительно к русскоязычной популяции пациентов с ревматоидным артритом [57], а также версии EQ-5D-5L для пациентов со спондилоартритом [58]. По версии опросника EQ-5D-3L сформированы среднепопуляционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем для взрослого населения РФ, выделены нормативные популяционные показатели, стратифицированные по полу и возрасту, а также учитывающие уровень образования [59, 60]. Публикаций, касающихся использования EQ-5D-3L у русскоязычной популяции пациентов с ЭТБС, нами не найдено.

Заключение

Оценка исходов ЭТБС требует грамотного применения соответствующих шкал и опросников, среди которых предпочтение отдается инструментам самооценки пациентом качества состояния своего здоровья. Выбор оценочных инструментов диктуется конкретными задачами исследования. Опрос целесообразно проводить в 8-недельный срок до выполнения эндопротезирования и спустя 9–18 месяцев после него. Рекомендуется использовать как минимум один специфический и один общий опросник, дополненные одноэлементным вопросом об удовлетворенности пациента результатами лечения. Общими опросниками, которые имеют русскоязычную версию, прошли процедуру культурологической адаптации и валидации, являются опросники SF-36 и EQ-5D-3L; специфическим в отношении ЭТБС – OHS. Перспективным специфическим инструментом может стать опросник WOMAC в том случае, если его психометрические свойства будут исследованы у русскоязычного населения в отношении оценки исходов лечения не только коленного, но и тазобедренного сустава. В предоперационном периоде для оценки дисфункции ТБС, обусловленной

кокстартозом, оценочными инструментами могут служить, согласно национальным клиническим рекомендациям, также шкалы Харрис и Лекен. Актуальной задачей является выполнение работ по лингвистической адаптации и исследованию психометрических свойств и других специфических опросников, предназначенных для пациентов с ЭТБС.

Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Кокстартоз. 2021. Ссылка активна на 03.06.2023 [Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. Clinical recommendations. Coxarthrosis. 2021. Assessed June 3, 2023 (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/666_1
2. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojan T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; 27(11):1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
3. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711-1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3
4. The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the Management of Knee and Hip Osteoarthritis*. 2nd edn. 82 p. East Melbourne: RACGP, Assesed May 4, 2023. <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/knee-and-hip-osteoarthritis>
5. Соломянник ИА, Загородний НВ, Родионова СС, Дорохин АИ, Коньшина АВ, Горбатюк ЛС, Коршунова АН, Самарина МН, Муртазин ТМ, Писарева ОБ, Губин АВ, Рябых СО. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации в 2020 году: ежегодный статистический сборник. М.: ФГБУ МЗ РФ «НМИЦ ТО им. Приорова»; 2022:115-116 с. [Solomjannik IA, Zagorodnij NV, Rodionova SS, Dorohin AI, Kon'shina AV, Gorbatjuk LS, Korshunova AN, Samarina MN, Murtazin TM, Pisareva OB, Gubin AV, Rjabyh SO. Traumatism, orthopedic morbidity, organization of traumatological and orthopedic care in the Russian Federation in 2020: annual statistical collection. Moscow: Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov; 2022:115-116 p. (In Russian)]
6. Rolfson O, Eresian Chenok K, Bohm E, Lübbecke A, Denissen G, Dunn J, Lyman S, Franklin P, Dunbar M, Overgaard S, Garellick G, Dawson J. Patient-Reported Outcome Measures Working Group of the International Society of Arthroplasty Registries. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries. *Acta Orthopaedica*. 2016; 87(1):3-8. DOI 10.1080/17453674.2016.1181815
7. Pulik Ł, Romaniuk K, Jaśkiewicz K, Wojtyński P, Łęgosz P, Małdyk P. An update on joint-specific outcome measures in total hip replacement. *Reumatologia*. 2020; 58(2):107-115. DOI:10.5114/reum.2020.95366

8. Lee SH, Kao CC, Liang HW, Wu HT. Validity of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommended performance-based tests of physical function in individuals with symptomatic Kellgren and Lawrence grade 0-2 knee osteoarthritis. *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):1040. DOI: 10.1186/s12891-022-06012-2
9. Stasi S, Papathanasiou G, Diochnou A, Polikreti B, Chalimourdas A, Macheras GA. Modified Harris Hip Score as patient-reported outcome measure in osteoarthritic patients: psychometric properties of the Greek version. *Hip International : The Journal of Clinical and Experimental Research on Hip Pathology and Therapy*. 2021; 31(4):516-525. DOI:10.1177/1120700020901682
10. Rolfson O, Bohm E, Franklin P, Lyman S, Denissen G, Dawson J, Dunn J, Eresian Chenok K, Dunbar M, Overgaard S, Garellick G, Lübbecke A. Patient-Reported Outcome Measures Working Group of the International Society of Arthroplasty Registries. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries Report of the Patient-Reported Outcome Measures Working Group of the International Society of Arthroplasty Registries Part II. Recommendations for selection, administration, and analysis. *Acta Orthopaedica*. 2016; 87(1):9-23. DOI: 10.1080/17453674.2016.1181816
11. Bohm ER, Kirby S, Trepman E, Hallstrom BR, Rolfson O, Wilkinson JM, Sayers A, Overgaard S, Lyman S, Franklin PD, Dunn J, Denissen G, W-Dahl A, Ingelsrud LH, Navarro RA. Collection and Reporting of Patient-reported Outcome Measures in Arthroplasty Registries: Multinational Survey and Recommendations. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2021; 479(10):2151-2166. DOI:10.1097/CORR.0000000000001852
12. Canadian Institute for Health Information, Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Patient-Reported Indicator Surveys (PaRIS) Initiative: Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for Hip and Knee Replacement Surgery. International Data Collection Guidelines. Ottawa, ON: CIHI; 2019. Assesed May 4, 2023 <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/oecd-paris-hip-knee-data-collection-guidelines-en-web.pdf>
13. Белова АН. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е издание. М.: Практическая медицина; 2022. 696 с. [Belova AN. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. 4th ed. Moscow: Practical medicine; 2022. 696 p. (In Russian)]
14. Valdez D, Montenegro MS, Crawford BL, Turner RC, Lo WJ, Jozkowski KN. Translation frameworks and questionnaire design approaches as a component of health research and practice: A discussion and taxonomy of popular translation frameworks and questionnaire design approaches. *Social Science and Medicine*. 2021;(278):113931. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.113931
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство образования и науки Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации. Реабилитация при эндопротезировании тазобедренного сустава в специализированном отделении стационара. [Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. *Federal clinical recommendations*. Rehabilitation during hip replacement in a specialized hospital department. 2014 (In Russian)]
16. Kamal SI, Chowdhury LR. Functional outcome after total hip replacement surgery. *International Journal of Research in Orthopaedics*. 2023; 9(5):908-912. DOI: 10.18203/issn.2455-4510.IntJResOrthop20232608
17. Mezey GA, Paulik E, Mate Z. Effect of osteoarthritis and its surgical treatment on patients' quality of life: a longitudinal study. *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*. 2023; 24(1):537. DOI: 10.1186/s12891-023-06662-w
18. Green A, Walsh A, Al-Dadah O. Comparison of clinical outcomes between total hip replacement and total knee replacement. *World Journal of Orthopedics*. 2023; 14(12):853-867. DOI: 10.5312/wjo.v14.i12.853
19. Rienstra W, Stevens M, Blikman T, Bulstra SK, van den Akker-Scheek I. Responsiveness and interpretability of the painsubscale of the Knee and Hip Osteoarthritis Outcome Scale (KOOS and HOOS) in osteoarthritis patients according to COSMIN guidelines. *Public Library Of Science One*. 2023; 18(11): e0293760. DOI: 10.1371/journal.pone.0293760
20. Polascik BA, Hidaka C, Thompson MC, Tong-Ngork S, Wagner JL, Plummer O, Lyman S. Crosswalks Between Knee and Hip Arthroplasty Short Forms: HOOS/KOOS JR and Oxford. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2020;102(11):983-990. DOI: 10.2106/JBJS.19.00916
21. Lakhota D, Agrawal U. Functional Outcome of Uncemented Total Hip Replacement in Low Socioeconomic Group Using Modified Harris Hip Score: A Prospective Midterm Follow-Up Study. *Cureus*. 2023; 15(12):e50005. DOI: 10.7759/cureus.50005
22. Zhang Z, Xing Q, Zhong D, Pan Y, He T, Hu Y, Wang L. The Impact of Psychological Health on Patient Recovery After Arthroplasty. *Front Psychiatry*. 2022; 13:817716. DOI:10.3389/fpsyt.2022.817716
23. Nilsson A, Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. *Arthritis Care and Research*. 2011; 63(11):S200-7. DOI: 10.1002/acr.20549
24. Harris K, Dawson J, Gibbons E, Lim CR, Beard DJ, Fitzpatrick R, Price AJ. Systematic review of measurement properties of patient-reported outcome measures used in patients undergoing hip and knee arthroplasty. *Patient Related Outcome Measures*. 2016; (7):101-8. DOI:10.2147/PROM.S97774
25. Péchon PHM, Butler K, Murphy G, Singer GC. The perils of PROMs: question 5 of the Oxford Hip Score is ambiguous to 10% of English-speaking patients: a survey of 135 patients. *Hip International: the Journal of Clinical and Experimental Research on Hip Pathology and Therapy*. 2019; 29(3):299-302. DOI: 10.1177/1120700018775317
26. Kang S. Assessing responsiveness of the EQ-5D-3L, the Oxford Hip Score, and the Oxford Knee Score in the NHS patient-reported outcome measures. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021; 16(1):18. DOI:10.1186/s13018-020-02126-2. Erratum in: *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021; 16(1):115. DOI:10.1186/s13018-020-02126-2
27. Holmenlund C, Overgaard S, Bilberg R, Varnum C. Evaluation of the Oxford Hip Score: Does it still have content validity? Interviews of total hip arthroplasty patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2021; 19(1):237. DOI:10.1186/s12955-021-01869-8

28. Алиев АГ, Риахи А, Середа АП, Вебер ЕВ, Шубняков ИИ, Тихилов РМ. Влияние пандемии Covid-19 на госпитализацию пациентов после артропластики коленного и тазобедренного суставов. *Гений ортопедии*. 2021;27(5):570-577. [Aliiev AG, Riakhi A, Sereda AP, Veber EV, Shubniakov II, Tikhilov RM. Influence of the Covid-19 pandemic on hospital stay after knee and hip arthroplasty. *Genij Ortopedii*. 2021;27(5):570-577. (In Russian)] DOI:10.18019/1028-4427-2021-27-5-570-577
29. Alviar MJ, Olver J, Brand C, Tropea J, Hale T, Pirpiris M, Khan F. Do patient-reported outcome measures in hip and knee arthroplasty rehabilitation have robust measurement attributes? A systematic review. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2011; 43(7):572-83. DOI: 10.2340/16501977-0828
30. Иржанский АА, Корнилов НН, Куляба ТА, Кочергин ПГ. Разработка оригинальной балльной системы удовлетворенности результатами первичной артропластики коленного сустава. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(1):63 [Irzhanskij AA, Kornilov NN, Kulyaba TA, Kochergin PG. Development of original rating system of satisfaction with the results of primary knee arthroplasty. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(1):63 (In Russian)] DOI:10.17513/spno.30391
31. Вакуленко АВ. Шкалы количественной оценки пациента при последствиях травм и заболеваний тазобедренного сустава. *Травматология, ортопедия и военная медицина*. 2017; 2:66-69. [Vakulenko AV. Scales of quantitative assessment of the patient with the consequences of injuries and diseases of the hip joint. *Traumatology, Orthopedics and Military Medicine*. 2017; (2):66-69 (In Russian)]
32. Gandek B, Roos EM, Franklin PD, Ware JE. Jr. A 12-item short form of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS-12): tests of reliability, validity and responsiveness. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; 27(5):754-761. DOI: 10.1016/j.joca.2018.09.017
33. Iorio R. CORR Insights®: Validation of the HOOS, JR: A Short-form Hip Replacement Survey. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2016; 474(6):1483-5. DOI: 10.1007/s11999-016-4797-0
34. Yapp LZ, Clement ND, Macdonald DJ, Howie CR, Scott CEH. Patient expectation fulfilment following total hip arthroplasty: a 10-year follow-up study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2020;140(7):963-971. DOI: 10.1007/s00402-020-03430-6
35. Conner-Spady BL, Bohm E, Loucks L, Dunbar MJ, Marshall DA, Noseworthy TW. Patient expectations and satisfaction 6 and 12 months following total hip and knee replacement. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2020;29(3):705-719. DOI: 10.1007/s11136-019-02359-7
36. Черкасов МА, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Близиуков ВВ, Амбросенков АВ, Бояров АА, Билык СС, Мытыга ПГ, Антипов АП. Эффективность первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: когда и как её следует оценивать? *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 5. [Cherkasov MA, Tikhilov RM, Shubnykov II, Bliznyukov VV, Ambrosenkov AV, Boyarov AA, Bilyk SS, Mytyga PG, Antipov AP. The effectiveness of total hip replacement: how and when it should be assessed? *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2020; 5. (In Russian)] DOI: 10.17513/spno.30176
37. Hersnaes PN, Gromov K, Otte KS, Gebuhr PH, Troelsen A. Harris Hip Score and SF-36 following metal-on-metal total hip arthroplasty and hip resurfacing – a randomized controlled trial with 5-years follow up including 75 patients. *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*. 2021; 22(1):781. DOI: 10.1186/s12891-021-04671-1
38. Jaiswal P, Railton P, Khong H, Smith C, Powell J. Impact of preoperative mental health status on functional outcome 1 year after total hip arthroplasty. *Canadian Journal of Surgery*. 2019;62(5):300-304. DOI: 10.1503/cjs.013718
39. Khrulev AE, Kudryavtseva ES, Egorova PA, Rodionova AD, Sorokoumova SN, Suvorova OV. Quality of Life of Long-Term Hemodialysis Patients. *General Reanimatology*. 2019;15(2):4-12. DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-4-12
40. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care and Research*. 2011; 63(11):S383-412. DOI:10.1002/acr.20541
41. Yadegari I, Bohm E, Ayilara OF, Zhang L, Sawatzky R, Sajobi TT, Lix LM. Differential item functioning of the SF-12 in a population-based regional joint replacement registry. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2019; 17(1):114. DOI: 10.1186/s12955-019-1166-1
42. Poitras S, Beaulé PE, Dervin GF. Validity of a short-term quality of life questionnaire in patients undergoing joint replacement: the Quality of Recovery-40. *The Journal of Arthroplasty*. 2012; 27(9):1604-1608.e1. DOI:10.1016/j.arth.2012.03.015
43. Selim AJ, Rothendler JA, Qian SX, Bailey HM, Kazis LE. The History and Applications of the Veterans RAND 12-Item Health Survey (VR-12). *The Journal of Ambulatory Care Management*. 2022;45(3):161-170. DOI: 10.1097/JAC.0000000000000420
44. Bienstock DM, Snyder DJ, Kroshus TR, Ahn A, Koenig KM, Molloy IB, Jevsevar DS, Poeran J, Moucha CS. Relationship Between Baseline Patient-reported Outcomes and Demographic, Psychosocial, and Clinical Characteristics: A Retrospective Study. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research and Reviews*. 2019;3(5):e039. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-19-00039
45. Penrose CT, George SZ, Bolognesi MP, Bhavsar NA, Horn ME. Do You PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System)? Physical Function and Pain Interference Scores After Total Knee and Hip Arthroplasty. *Arthroplasty Today*. 2023;(23):101208. DOI: 10.1016/j.artd.2023.101208
46. Cella D, Choi SW, Condon DM, Schalet B, Hays RD, Rothrock NE, Yount S, Cook KF, Gershon RC, Amtmann D, DeWalt DA, Pilkonis PA, Stone AA, Weinfurt K, Reeve BB. PROMIS® Adult Health Profiles: Efficient Short-Form Measures of Seven Health Domains. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(5):537-544. DOI: 10.1016/j.jval.2019.02.004
47. Bischof AY, Steinbeck V, Kuklinski D, Marques CJ, Bohlen K, Westphal KC, Lampe F, Geissler A. What is the association between gender and self-perceived health status when controlling for disease-specific conditions? A retrospective data analysis of pre- and post-operative EQ-5D-5L differences in

total hip and knee arthroplasty. *BioMed Central Musculoskeletal Disorders*. 2023;24(1):914. DOI: 10.1186/s12891-023-07026-0

48. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Ссылка активна на 04.05.2023. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>

49. Jin X, Al Sayah F, Ohinmaa A, Marshall DA, Johnson JA. Responsiveness of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in patients following total hip or knee replacement. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2019; 28(9):2409-2417. DOI: 10.1007/s11136-019-02200-1

50. Busija L, Osborne RH, Nilsdotter A, Buchbinder R, Roos EM. Magnitude and meaningfulness of change in SF-36 scores in four types of orthopedic surgery. *Healthand Quality of Life Outcomes*. 2008; (6):55. DOI:10.1186/1477-7525-6-55

51. Соколова АО, Сухих ЕН, Смирнова ЛА. Особенности качества жизни пациентов с остеоартритом и коморбидной патологией. Научные исследования молодых учёных: сборник статей XXIII Международной научно-практической конференции. Пенза. 2023;331-334. [Sokolova AO, Suhih EN, Smirnova LA. Features of the quality of life of patients with osteoarthritis and comorbid pathology. Nauchnye Issledovaniya Molodyh Uchjonyh: Sbornik Statej XXIII Mezhdunarodnoj Nauchno-Prakticheskoy Konferencii. Penza. 2023;331-334 (In Russian)]

52. Fong DYT, Chan BKY, Li S, Wan CH, Kazis LE. Average and individual differences between the 12-item MOS Short-form Health Survey version 2 (SF-12 V.2) and the veterans RAND 12-item Health Survey (VR-12) in the Chinese population. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2022; 20:102. DOI: 1186/s12955-022-02010-z

53. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-Y User Guide, 2020. Ссылка активна на 04.05.2023. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>

54. Greene ME, Rader KA, Garellick G, Malchau H, Freiberg AA, Rolfson O. The EQ-5D-5L Improves on the EQ-5D-3L for Health-related Quality-of-life Assessment in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015; 473(11):3383-90. DOI:10.1007/s11999-014-4091-y

55. Eneqvist T, Nemes S, Kärrholm J, Burström K, Rolfson O. How do EQ-5D-3L and EQ-5D-5L compare in a Swedish total hip replacement population? *Acta Orthopaedica*. 2020; 91(3):272-278. DOI:10.1080/17453674.2020.1746124

56. Khabibullina A, Gerry CJ. Valuing Health States in Russia: A First Feasibility Study. *Value in Health Regional Issues*. 2019; (19):75-80. DOI: 10.1016/j.vhri.2019.01.005

57. Меликова НА, Филатова ЕС, Филатова ЕГ, Лила АМ. Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной фибромиалгией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):41-48 [Melikova NA, Filatova ES, Filatova EG, Lila AM. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis and comorbid fibromyalgia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):41-48 (In Russian)] DOI 10.14412/2074-27112023-2-41-48

58. Акулова АИ, Дорогойкина КД, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. *Современная ревматология*. 2019;13(4):36-40. [Akulova AI, Dorogojkina KD, Gajdukova IZ, Rebrov AP. Quality of life in spondyloarthritis patients receiving biological therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):36-40 (In Russian)] DOI 10.14412/1996-7012-2019-4-36-40

59. Александрова ЕА, Хабибуллина АР. Методология оценки качества жизни, связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(4):202-209. [Aleksandrova EA, Khabibullina AR. Health-related quality of life measurement using EQ-5D-3L questionnaire. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal*. 2019;25(4):202-209. (In Russian)] DOI:10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209

60. Александрова ЕА, Хабибуллина АР, Аистов АВ, Гарипова ФГ, Герри КД, Давитадзе АП, Заздравных ЕА, Кислицын ДВ, Кузнецова МЮ, Купера АВ, Мейлахс АЮ, Мейлахс ПА, Родионова ТИ, Тараскина ЕВ, Щапов ДС. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(3)99-107. [Aleksandrova EA, Khabibullina AR, Aistov AV, Garipova FG, Gerry Ch], Davitadze AP, Zazdravnykh EA, Kislitsyn DV, Kuznetsova MYu, Kupera AV, Meylakh AYu, Meylakh PA, Rodionova TI, Taraskina EV, Shchapov DS. Russian population health-related quality of life indicators calculated using the EQ-5D-3L questionnaire. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40(3)99-107. (In Russian)] DOI 10.15372/SSMJ20200314

Сведения об авторах

Хрулев Алексей Евгеньевич, д.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; тел.: +7(903)6072464; e-mail: alexey_khrulev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0169-3956>

Попова Полина Сергеевна, студент 6 курса лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; тел.: +7(902)8857388; e-mail: polina_popova43@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0001-3327-672X>

Белова Анна Наумовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; тел.: +79107960532; e-mail: anbelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Курятникова Ксения Максимовна, студент 6 курса лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; тел.: +79049108535; e-mail: ksusha160600@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0007-3908-9021>

Хрулев Сергей Евгеньевич, д.м.н., руководитель Института реабилитации Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; тел.: +79202502605; e-mail: khrulev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7656-3713>

Author information

Alexey E. Khrulev, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; Phone: +7(903)6072464; e-mail: alexey_khrulev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0169-3956>

Polina S. Popova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; Phone: +7(902)8857388; e-mail: polina_popova43@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0001-3327-672X>

Anna N. Belova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; Phone: +79107960532; e-mail: anbelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Ksenia M. Kuryatnikova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; Phone: +79049108535; e-mail: ksusha160600@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0007-3908-9021>

Sergey E. Khrulev, Dr. Med. Sci., Head of the Institute of Rehabilitation of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University; Address: 10/1 Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603005; +79202502605; e-mail: khrulev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7656-3713>

Дата поступления: 16.05.2023

Дата рецензирования: 28.02.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 16 May 2023

Revision Received 28 February 2024

Accepted 26 March 2024

© ГАРМАНОВА Т. Н., МАРКАРЬЯН Д. Р., УХАНОВ П. Г., КАЗАЧЕНКО Е. А., ЛУКЬЯНОВ А. М., АГАПОВ М. А.

УДК 616.381-006

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Предоперационная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений после операций по поводу колоректального рака

Т. Н. Гарманова¹, Д. Р. Маркарьян¹, П. Г. Уханов¹, Е. А. Казаченко¹, А. М. Лукьянов¹, М. А. Агапов²

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва 119991, Российская Федерация

² Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград 236041, Российская Федерация

Резюме. Одной из главных проблем современной колоректальной хирургии все еще остается высокая частота развития послеоперационных инфекционных осложнений. Микробиом толстой кишки – это сложная система взаимодействия организма человека и комплекса бактерий, оказывающая значимое влияние на состояние здоровья и принимающая участие во многих процессах. На данный момент в научной литературе имеется огромное количество исследований, направленных на изучение микробиома кишечника и взаимосвязь с колоректальным раком на различных этапах лечения. Однако единого консенсуса в отношении применения МПК или профилактической антибиотикопрофилактики до сих пор нет. В данной работе представлен обзор результатов исследований, оценивающих влияние предоперационной подготовки кишечника и применения антибактериальных препаратов на частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальная хирургия, послеоперационные осложнения, рак прямой кишки, послеоперационные инфекционные осложнения, хирургическая раневая инфекция, кишечная микробиота, механическая подготовка кишечника, пероральные антибиотики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гарманова ТН, Маркарьян ДР, Уханов ПГ, Казаченко ЕА, Лукьянов АМ, Агапов МА. Предоперационная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений после операций по поводу колоректального рака. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):16-23. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Preoperative antibiotic therapy for prevention of infectious complications after surgery for colorectal cancer

T. N. Garmanova¹, D. R. Markaryan¹, P. G. Ukhanov¹, E. A. Kazachenko¹, A. M. Lukianov¹, M. A. Agapov²

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation

² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad 236041, Russian Federation

Abstract. One of the main problems of modern colorectal surgery remains the high frequency of postoperative infectious complications. The gut microbiome is a complex system of interaction between the human body and a complex of bacteria, which has a significant influence on health and participates in many processes. At present, there is a huge amount of research in the scientific literature aimed at studying the gut microbiome and its relationship with colorectal cancer at different stages of treatment. However, there is still no consensus regarding the use of mechanical bowel preparation or antibiotic prophylaxis. This work presents a review of the results of studies evaluating the influence of preoperative bowel preparation and the use of antibacterial agents on the frequency of postoperative infectious complications in patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal surgery, postoperative complications, rectal cancer, postoperative infectious complications, surgical site infection, gut microbiome, mechanical bowel preparation, oral antibiotics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Garmanova TN, Markaryan DR, Ukhanov PG, Kazachenko EA, Lukianov AM, Agapov MA. Preoperative antibiotic therapy for prevention of infectious complications after surgery for colorectal cancer. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):16-23. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Введение

Колоректальный рак является третьим по распространенности раком во всем мире, ежегодно поражающим более миллиона пациентов [1]. Хирургическое лечение остается основным методом радикального лечения данного заболевания. Актуальной проблемой при этом продолжает оставаться высокая частота послеоперационных осложнений. Одну из ведущих позиций среди них занимают инфекционные осложнения, возникающие примерно у 13-20 % пациентов после абдоминальной хирургии [2, 3]. При этом большинство таких осложнений вызывается эндогенными бактериями кишечника, поэтому ранее считалось,

что механическая подготовка кишечника (МПК) может уменьшить количество послеоперационных осложнений, и в качестве стандартной схемы подготовки перед оперативным лечением колоректального рака стали практиковать МПК слабительными средствами, стимулирующих перистальтику кишечника [4].

Однако в 1972 г. проведенное E.S. Hughes рандомизированное исследование показало, что отмена МПК не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений [5]. Позже появились данные о том, что МПК не только не снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений, но и приводит к более частому развитию несостоятельности

анастомозов и хирургической раневой инфекции (ХРИ) [6, 7]. Имеются также исследования, демонстрирующие отсутствие статистической значимости в частоте возникновения послеоперационных осложнений у пациентов, получавших и не получавших МПК [8, 9].

Одновременно с МПК, начиная с 70-х годов XX века, широко применялась комбинация МПК с пероральными антибиотиками (МПК+ОА) [4]. Ряд крупных исследований показал, что МПК+ОА значительно снижает количество послеоперационных осложнений в сравнении с применением только МПК или при отсутствии предоперационной подготовки кишечника [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Имеются также результаты недавних крупных исследований, демонстрирующих, что предоперационное использование МПК+ОА достоверно не снижает частоту осложнений в сравнении с отсутствием подготовки [6, 16, 17].

Таким образом, вопрос влияния МПК и МПК+ОА на частоту инфекционных и других послеоперационных осложнений все еще остается актуальным. Дальнейшее изучение данной проблемы может способствовать окончательному решению об эффективности применения подготовки кишечника перед оперативным вмешательством.

Целью данного обзора является оценка влияния способа подготовки кишки у пациентов с колоректальным раком на частоту послеоперационных инфекционных осложнений на основании опубликованных данных литературы и результатов исследований.

Поиск англоязычных публикаций, опубликованных в течение последних 10 лет, производился в базах данных Medline, Scopus, Cochrane, Web Of Science, Cochrane Collaboration, EMBASE по следующим ключевым словам: «colorectal surgery», «postoperative complications», «rectal cancer», «infectious complications after surgical interventions», «surgical site infection», «gut microbiome», «mechanical bowel preparation», «oral antibiotics». Поиск не ограничивался рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), поскольку некоторые РКИ не указаны как таковые в базах. Поиск в указанных базах данных производился независимо двумя исследователями. Основные ограничения отобранных исследований включали небольшой размер выборок и неоднородность конечных точек исследования. Подбор источников был завершён ручным поиском актуальных исследований в библиографических списках ранее отобранных статей.

В обзор были включены англоязычные рандомизированные и наблюдательные исследования, посвященные изучению влияния способа подготовки кишки у пациентов с колоректальным раком на частоту послеоперационных инфекционных осложнений и имеющие данные о частоте инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

Качество исследований оценивалось согласно протоколу Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011

Levels of Evidence [18]. Исследования, освещающие вопросы прогностических факторов, дополнительно оценивались при помощи алгоритма QUIPS (Quality In Prognosis Studies tool). [19]

Сводная информация по каждому включенному исследованию фиксировалась в таблицы данных. Эта информация включала в себя общие данные по пациентам, описание хирургических вмешательств, данные о частоте послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных и хирургической раневой инфекции.

Количественный мета-анализ не проводился, так как не оказалось достаточного числа однородных исследований необходимого для проведения анализа.

После первичного поиска были выделены 620 исследований, 23 из которых были включены в обзор. Самыми распространенными причинами исключения из исследования были следующие: не рандомизированное исследование, повторное исследование, отсутствие данных о частоте инфекционных осложнений. Для качественного анализа исследования были разделены на три большие группы: послеоперационные осложнения, предоперационная подготовка кишечника, роль микробиоты кишечника.

Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения, включая хирургическую раневую инфекцию, несостоятельность анастомоза, послеоперационную кишечную непроходимость и клостридиальные инфекции, все еще остаются серьезными проблемами колоректальной хирургии, ухудшающими результаты оперативного вмешательства, повышающими риск неблагоприятного исхода и необходимости повторных оперативных вмешательств, ухудшают онкологический прогноз, а также увеличивающими финансовую нагрузку на службы здравоохранения. Фактически, колоректальная хирургия имеет один из самых высоких показателей частоты возникновения хирургической раневой инфекции [17]. Осложнения после хирургических вмешательств возникают, несмотря на совершенствование хирургической техники и применение новых методов профилактики. Риск смерти у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода статистически значимо больше [3, 20]. Вполне вероятно, что ХРИ возникает как результат сочетания сопутствующих заболеваний, воспалительного статуса пациента, а также активности и состава кишечной микробиоты (КМБ). Когда-то не считавшаяся фактором риска, КМБ влияет на метаболизм хозяина с помощью нескольких механизмов, включая выработку метаболитов и индукцию про- и противовоспалительных иммунных реакций [21, 22].

В 1992 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC – centers for disease control and prevention) пересмотрел определение «раневая инфекция», создав термин «хирургическая раневая инфекция», чтобы избежать путаницы между инфекцией

хирургического разреза и инфекцией травматической раны. ХРИ определяется как инфекция, связанная с хирургическим вмешательством, возникающая в хирургическом разрезе или рядом с ним в течение 30 дней после оперативного вмешательства или в течение одного года, если имплантат остается на месте. ХРИ анатомически подразделяется на поверхностную послеоперационную, глубокую послеоперационную и инфекцию органа/пространства [23]. Частота ХРИ может достигать 20 %, в зависимости от хирургического вмешательства, используемых критериев наблюдения и качества сбора данных. В большинстве случаев патогены ХРИ являются частью эндогенной флоры пациента. Наиболее часто выделяют коагулазонегативные стафилококки, особенно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*. На риск ХРИ влияют многочисленные факторы, связанные как с пациентом, так и с хирургическим вмешательством. Следовательно, для снижения вероятности бактериального заражения и повышения защитных сил пациента профилактика требует комплексного подхода с систематическим вниманием к множеству факторов риска. В рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний по профилактике ХРИ подчеркивается, что факторы риска, определяющие развитие хирургической инфекции, могут возникать на всех этапах периоперационного периода и в связи с этим профилактические мероприятия, направленные на предотвращение инфекционных осложнений, должны осуществляться как в предоперационный, интраоперационный, так и в послеоперационный периоды. Следовательно, важна хорошая предоперационная подготовка пациента, строгое соблюдение правил асептики и антисептики, антимикробная профилактика, а также выбранная техника операции [24].

Предоперационная подготовка кишечника

Несмотря на то, что реабилитация после колоректальных вмешательств улучшилась за последние несколько десятилетий благодаря применению малоинвазивной хирургии и расширенным протоколам восстановления после операции, такие операции по-прежнему связаны с частым развитием осложнений, в основном ХРИ, которые могут варьироваться от поверхностных раневых инфекций до опасной для жизни несостоятельности кишечного анастомоза [25]. Ранее в качестве стандартной подготовки толстой кишки перед операцией для снижения частоты послеоперационных осложнений использовали МПК и МПК в комбинации с пероральными антибиотиками с целью деконтаминации (МПК +ОА). Теоретически роль МПК и МПК +ОА заключается в облегчении функции системы иммунной защиты пациента за счет снижения плотности кишечных бактерий и механической очистки кишечника [7]. Долгое время МПК применялось в обязательном порядке, однако целый ряд проведенных рандомизированных исследований, а также более поздних мета-анализов

не показали преимуществ МПК, по сравнению с отсутствием подготовки кишечника при плановых операциях на толстой кишке [8, 16, 26, 27]. Такие же данные были получены и в некоторых российских исследованиях [28]. Результаты некоторых современных исследований подтверждают целесообразность использования МПК +ОА, демонстрируя, что снижается не только частота ХРИ, но и других осложнений по сравнению с отсутствием предоперационной подготовки [10-15, 29]. Например, к такому выводу пришел Zhang et al. в 2021 году в своем исследовании с участием 528 пациентов. Результаты работы показали, что пациенты, получавшие полную подготовку кишечника МПК+ОА, имели лучшую пятилетнюю выживаемость после перенесенной операции по поводу колоректального рака, в сравнении с пациентами, не получавшими предоперационную подготовку [30].

Имеются данные и о том, что пероральный прием антибиотиков сам по себе значительно снижает частоту возникновения ХРИ, несостоятельность анастомоза, послеоперационную кишечную непроходимость и основные осложнения после плановой колоректальной хирургии, а режим подготовки кишечника МПК +ОА не дает значительных преимуществ в снижении частоты осложненных исходов операций по сравнению с пероральными антибиотиками [9, 10, 15, 31, 32, 33].

Таким образом, вопрос об эффективности комбинации механической предоперационной подготовки кишечника с пероральными антибиотиками все еще остается дискуссионным.

Роль микробиоты кишечника

КМБ колонизирует кишечник человека сразу после рождения и продолжает расти и развиваться на протяжении всей жизни [34]. Микробиом кишечника представлен множеством различных видов организмов, набор которых индивидуален [35]. КМБ регулирует многие метаболические процессы в организме хозяина, приводя к интерактивным метаболическим, сигнальным и иммунно-воспалительным реакциям между хозяином и КМБ [36]. Существуют исследования, доказывающие патогенетическую связь между микробной функцией, метаболическими нарушениями, развитием заболеваний кишечника и центральной нервной системы [37, 38]. Одной из важнейших функций КМБ является защита кишечника от колонизации патогенными микроорганизмами, путем не только прямой конкуренции, но и ее иммуномодулирующих свойств. В связи с этим, изменение кишечного микробиоценоза увеличивает риск инфицирования кишечника патогенными микроорганизмами [39]. КМБ также характеризуется индивидуальной изменчивостью из-за генетических факторов и факторов окружающей среды, наибольшее влияние среди которых оказывают пищевые привычки и различные лекарственные препараты [40, 41].

Периоперационные изменения микробиоценоза онкологических больных – широко исследуемое явление в колоректальной хирургии. В настоящее время активно изучается роль КМБ толстой кишки на течение послеоперационного периода и развитие послеоперационных ХРИ, а также ее влияние на возможный рецидив заболевания [42, 43, 44, 45].

КМБ является важным медиатором системной воспалительной реакции на хирургическую травму, заживление ран и периоперационную функцию кишечника. Потеря критических микробных симбиотических функций, вызванная подготовкой кишечника и хирургическим вмешательством, оказывает неблагоприятное влияние на результаты операции [46].

Физиологические нарушения, вызванные хирургическим стрессом, наряду с селективным давлением, спровоцированным антибиотиками, гипоксией и истощением питательных веществ, вызывают изменение микробиотического баланса. Это селективное воздействие на кишечник приводит к изменениям в составе и функциях КМБ с глубоким воздействием на иммунную систему пациента, а также на течение и исход послеоперационного восстановления [47].

В своей работе Krezalek et al. показали КМБ в качестве основного средства взаимодействия генетики организма и окружающей среды, непосредственно влияющего на послеоперационные осложнения [48].

Исследование Deng et al., сосредоточенное на оценке с помощью метагеномного анализа КМБ в образцах фекалий из 4 различных групп – здоровые люди, пациенты с колоректальным раком, и пациентов с колоректальным раком, прошедших хирургическое вмешательство или химиотерапию, продемонстрировало снижение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличение количества *Proteobacteria* у пациентов после колоректальных вмешательств, по сравнению со здоровыми добровольцами [49]. В исследовании Sze et al. оценивалось изменение КМБ до и после операции у пациентов, получавших лечение по поводу аденомы, запущенной аденомы или карциномы толстой кишки. Различий составов КМБ в первых двух группах до и после лечения практически не наблюдалось, а вот в группе карциномы различия в составе микробиома до и после лечения были значительные, при этом КМБ после операции приближалась к составу здоровой толстой кишки [50].

Некоторые исследования показывают, что антибиотики оказывают не только кратковременное воздействие на МКБ человека, но и то, что отдельные антибиотики способны сохранять его в течение длительного периода времени. Кроме того, устойчивые к антибиотикам штаммы могут сохраняться в среде человека-хозяина при отсутствии селективного давления. Подходы, основанные на методах культивирования и секвенирования, выявили изменения в составе микробиоты после введения антибиотиков,

в частности, для определенных групп бактерий, как чувствительных, так и устойчивых к рассматриваемому антибиотику. Одним из самых значимых негативных последствий лечения антибиотиками – это длительное сохранение генов устойчивости к ним в кишечнике человека [51].

Для понимания влияния КМБ на возникновение, течение и исход ХРИ, важно знать о механизмах, позволяющих КМБ обеспечивать стимуляцию иммунной системы на микробно-эпителиальном уровне. Работа Yano et al. показала, например, что широко распространенные комменсалы, такие, как *Bacteroides fragilis* и *Bifidobacterium*, выделяют ключевые метаболиты, обеспечивающие тоническую стимуляцию эпителиальных рецепторов, что приводит к глубокому воздействию на иммунную систему всего организма. Для активации этих сигналов нет необходимости в перемещении самих кишечных бактерий, поскольку их простого взаимодействия с эпителиальными рецепторами или длинными ответвлениями ветвями дендритных клеток в эпителии достаточно для передачи информации. В то же время многие метаболиты кишечных бактерий могут поглощаться эпителиальными клетками и претерпевать модификацию до активных соединений, например, когда бактерии метаболизируют триптофан до 5-гидрокситриптофана, который является прекурсором серотонина, что дополнительно подчеркивает ключевую роль взаимодействий хозяин-микробиота в регуляции фундаментальных биологических процессов [52].

Обзор Alverdy et al. [53] продемонстрировал различия в динамике изменения КМБ после быстрых, малоинвазивных и бескровных операций с ограниченной хирургической раной и длительных, сложных операций, требующих повышенного воздействия антибиотиков и длительной госпитализации с тяжелой хирургической раной. Когда хирургическая травма ограничена минимально инвазивными методами и ослабленным физиологическим стрессом, влияние применения антибиотиков на КМБ также ограничено, что позволяет нормальной КМБ восстановиться и обеспечить конкурентное исключение любой входящей патобиоты.

В то же время, при тяжелой и длительной хирургической травме, вызывающей задержку возобновления нормального питания, рефаунация КМБ может нарушиться и привести к периоду уязвимости к колонизирующей патобиоте, последствиями которой может быть потеря системной иммунной функции из-за отсутствия тонической иммунной стимуляции КМБ [53].

Исследование, проведенное Narika et al., продемонстрировало изменение фекальной микробиоты у пациентов, которым была выполнена колоноскопия с МПК, и пациентов, перенесших колоректальную операцию, с подготовкой, состоящей из МПК +ОА и периоперационного внутривенного

введения антибиотиков. Состав микробиома исследовался до операции и в течение шести месяцев после каждого вмешательства. У пациентов после колоноскопии наблюдались незначительные сдвиги в составе КМБ, восстанавливающиеся до исходного уровня в среднем через 3 (1–13) дня, а у прооперированных пациентов определялись уже значительные сдвиги с увеличением количества *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Композиционные изменения сохранялись в раннем послеоперационном периоде с восстановлением исходного уровня в среднем через 31 (16–43) день, что подтверждает, что полная предоперационная подготовка кишечника МПК+ОА фактор, оказывающий значительное влияние на КМБ, а МПК – оказывает незначительное влияние на КМБ [54].

В китайском исследовании Chen et al. анализировалась КМБ мужчин с избыточным весом, которым была проведена подготовка кишечника перед колоноскопией. Результаты показали, что относительное количество наиболее доминирующих бактерий почти не изменилось с момента подготовки кишечника до 28 дней после колоноскопии. А вот активность в отношении метаболизма поглощения минералов и метаболизма арахидоновой кислоты значительно различалась между двумя типами КМБ – преобладание бактерий типа *Prevotella* или *Bacteroides*. В зависимости от типа дисперсия триглицеридов и С-реактивного белка также различалась между двумя типами участников [55].

Помимо иммунной функции КМБ, Shogan et al. продемонстрировали, что комменсальная бактерия *Enterococcus faecalis* способствует патогенезу несостоятельности анастомоза благодаря своей способности разрушать коллаген и активировать тканевую матриксную металлопротеазу-9 в тканях кишечника хозяина. Эксперимент на крысах показал, что несостоятельные ткани анастомоза, колонизируются штаммами *E. faecalis*, проявляющими повышенную активность по разрушению коллагена, а также повышенную способность активировать металлопротеазу-9 хозяина, что, в конечном счете, способствовало несостоятельности анастомоза. Элиминация штаммов *E. faecalis* путем прямого местного применения антибиотиков к тканям кишечника крыс, либо фармакологическое подавление активации кишечной металлопротеазы-9 позволяет предотвратить несостоятельность анастомоза у крыс. При этом рекомендуемые стандартные внутривенные антибиотики, используемые у пациентов после колоректальных вмешательств, не устраняют *E. faecalis* в тканях анастомоза и не предотвращают несостоятельность в модели на крысах [56]. Также недавние доклинические модели выявили взаимосвязь между бактериями *Enterococcus faecalis* и *Proteus mirabilis*, продуцирующих коллагеназу, и риск рецидива колоректальных опухолей после операции у мышей [57].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании Son et al. прием пробиотиков перед подготовкой кишечника для колоноскопии был определен как значимый фактор сокращения продолжительности незначительных осложнений [58]. Исследование Sadahiro et al., сравнивающее группы пациентов, получавших предоперационно пероральные антибиотики, либо пробиотики и группу, не получавшую никакой предоперационной подготовки, показало неэффективность предоперационной подготовки пробиотиками, по сравнению с пероральными антибактериальными препаратами [59].

Заключение

В данном обзоре представлены объективные данные об эффективности использования механической подготовки кишечника и других методах предоперационной подготовки, влияние принимаемых препаратов на состав микробиоты толстой кишки, а также взаимосвязь с послеоперационными инфекционными осложнениями после колоректальной хирургии.

Колоректальный рак по частоте возникновения занимает лидирующие позиции по сравнению с другими онкологическими заболеваниями. При этом, несмотря на широкое применение современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, инфекционные осложнения после операций на толстой кишке все еще остаются одной из главных проблем в данной области. Микробиом человека – достаточно сложная система взаимодействия организма хозяина и комплекса бактерий, который зависит как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды, обладая как защитными свойствами, в том числе и в отношении злокачественных опухолей, так и принимая участие в процессе канцерогенеза. На данный момент в научной литературе имеется огромное количество исследований, направленных на изучение микробиома кишечника и взаимосвязь с колоректальным раком на различных этапах лечения. Несмотря на высокий уровень доказательности многих из них, полученные результаты остаются достаточно противоречивыми. Это может косвенно свидетельствовать о том, что взаимодействие микробиома и человека изучено не до конца. Таким образом, единого консенсуса в отношении применения МПК или профилактической антибиотикотерапии в медицинском сообществе до сих пор нет.

Дальнейшее изучение влияния микробиома кишечника, его изменений на фоне приема антибактериальных препаратов и использование механической подготовки кишечника на послеоперационные осложнения в колоректальной хирургии остается все еще актуальным.

Литература /References

1. Global Cancer Observatory URL: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed 02.05.2023).

2. Maruyama H, Kusachi S, Makino H, Kanno H, Yoshida H, Niitsuma T. Postoperative Infection after Colorectal Surgery: Subanalysis of Data from the 2015 Japan Postoperative Infectious Complications Survey. *Journal of Nippon Medical School*. 2020;87(4):204-210. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-403
3. Staiger RD, Gerns E, Castrejón Subirà M, Domenghino A, Puhan MA, Clavien PA. Can Early Postoperative Complications Predict High Morbidity and Decrease Failure to Rescue Following Major Abdominal Surgery? *Annals of Surgery*. 2020; 272(5):834-839. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004254
4. Ju YU, Min BW. A Review of Bowel Preparation Before Colorectal Surgery. *Annals of Coloproctology*. 2021;37(2):75-84. DOI: 10.3393/ac.2020.04.01
5. Hughes ES. Asepsis in large-bowel surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1972; 51(6):347-56.
6. Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasilainen S, Klintrup K, Ehrlich A, Pinta T, Scheinin T, Sallinen V. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation in right and left colectomy: subgroup analysis of MOBILE trial. *BJS Open*. 2021;5(2):zrab011. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab011
7. Mahajna A, Krausz M, Rosin D, Shabtai M, Hershko D, Ayalon A, Zmora O. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. *Diseases of Colon and Rectum*. 2005; 48(8):1626-31. DOI: 10.1007/s10350-005-0073-1
8. Lewis J, Kinross J. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Techniques of Coloproctology*. 2019;23(8):783-785. DOI: 10.1007/s10151-019-02061-3
9. Jalalzadeh H, Wolfhagen N, Harmsen WJ, Griekspoor M, Boermeester MA. A Network Meta-Analysis and GRADE Assessment of the Effect of Preoperative Oral Antibiotics with and Without Mechanical Bowel Preparation on Surgical Site Infection Rate in Colorectal Surgery. *Annals of Surgery Open*. 2022;3(3):e175. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000175
10. Willis MA, Toews I, Soltau SL, Kalf JC, Meerpohl JJ, Vilz TO. Preoperative combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation for preventing complications in elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2(2):CD014909. DOI: 10.1002/14651858.CD014909.pub2
11. Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, Morgan G, Engel A, Ctercteko G. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2018; 1(6):e183226. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3226
12. Hansen RB, Balachandran R, Valsamidis TN, Iversen LH. The role of preoperative mechanical bowel preparation and oral antibiotics in prevention of anastomotic leakage following restorative resection for primary rectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023;38(1):129. DOI: 10.1007/s00384-023-04416-7
13. Koo CH, Chok AY, Wee IJY, Seow-En I, Zhao Y, Tan EJKW. Effect of preoperative oral antibiotics and mechanical bowel preparation on the prevention of surgical site infection in elective colorectal surgery, and does oral antibiotic regime matter? a bayesian network meta-analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023;38(1):151. DOI: 10.1007/s00384-023-04444-3
14. Lee JH, Ahn BK, Ryu J, Lee KH. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics in colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2021;36(9):1929-1935. DOI: 10.1007/s00384-021-03967-x
15. Oba T, Sato N, Otani M, Muramatsu K, Fushimi K, Nagata J, Torigoe T, Shibao K, Matsuda S, Hirata K. Mechanical and oral antibiotics bowel preparation for elective rectal cancer surgery: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *Annals of Gastroenterology and Surgery*. 2022;7(3):450-457. DOI: 10.1002/ags3.12641
16. Liu S, Huang N, Wei C, Wu Y, Zeng L. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2024;409(1):99. DOI: 10.1007/s00423-024-03286-z. PMID: 38504007
17. Zhang X, Yang Y, Liu P, Wang P, Li X, Zhu J, Mai W, Jin W, Liu W, Zhou Z, Wang J, Wu M, Ma R, Chi J, Wu X, Ren J. Identification of Risk Factors and Phenotypes of Surgical Site Infection in Patients After Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*. 2023;278(5):e988-e994. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005939
18. Jeremy Howick C. H., Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh and H. T. Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, "The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)," *Centre for Evidence-Based Medicine*, 2011.
19. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C, Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*, 2013; 158(4): 280-286. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
20. van den Bosch T, Warps AK, de Nerée Tot Babberich MPM, Stamm C, Geerts BF, Vermeulen L, Wouters MWJM, Dekker JWT, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, Miedema DM; Dutch ColoRectal Audit. Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e217737. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7737
21. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obesity Reviews*. 2018; 19(4):435-451. DOI: 10.1111/obr.12661
22. Гарманова ТН, Бредихин МИ, Тулина ИА, Царьков ПВ. Роль воспаления в течении и лечении колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2018 5(4): 36-45. [Garmanova TN, Bredikhin MI, Tulina IA, Tsarkov PV. The role of inflammation in the course and treatment of colorectal cancer. *Research and practice in medicine*. 2018 5(4): 36-45. (In Russian)]
23. Zabaglo M, Sharman T. Postoperative Wound Infection. 2023 Jul 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809368
24. Fuglestad MA, Tracey EL, Leinicke JA. Evidence-based Prevention of Surgical Site Infection. *Surgical Clinics of North America*. 2021;101(6):951-966. DOI: 10.1016/j.suc.2021.05.027
25. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, García-Erce JA, Camps-Cervantes Á, Ferrando-Ortolá C, Suarez de la Rica A, Cuellar-Martínez A, Marmaña-Mezquita S, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM; POWER Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and

- Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surgery*. 2019;154(8):725-736. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0995
26. Leenen JPL, Hentzen JEK, Ockhuijsen HDL. Effectiveness of mechanical bowel preparation versus no preparation on anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Updates in Surgery*. 2019;71(2):227-236. DOI: 10.1007/s13304-018-0526-4
27. Güenaga KE, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(9):CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4
28. Дятлов АП, Михайлов ИВ, Кудряшов ВА, Гнедько КА. Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):25-32. [Dyatlov AP, Mikhailov IV, Kudryashov VA, Gned'ko KA. Preoperative mechanical large bowel preparation in colorectal cancer surgery. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):25-32. (In Russian)] DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-2-4
29. Midura EF, Jung AD, Hanseman DJ, Dhar V, Shah SA, Rafferty JF, Davis BR, Paquette IM. Combination oral and mechanical bowel preparations decreases complications in both right and left colectomy. *Surgery*. 2018; 163(3):528-534. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.023
30. Zhang LM, Schuitevoerder D, White MG, Feldt S, Krishnan P, Hyman N, Shogan BD. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation is associated with prolonged recurrence-free survival following surgery for colorectal cancer. *Journal of Surgery Oncology*. 2021; 124(7):1106-1114. DOI: 10.1002/jso.26619
31. Liew AN, Narasimhan V, Peeroo S, Arachchi A, Tay YK, Lim J, Nguyen TC, Saranasuriya C, Suhardja TS, Teoh W, Centauri S, Chouhan H. Mechanical bowel preparation with pre-operative oral antibiotics in elective colorectal resections: an Australian single institution experience. *ANZ Journal of Surgery*. 2023;93(10):2439-2443. DOI: 10.1111/ans.18428
32. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2019 ;270(1):43-58. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003145
33. Yue Y, Chen X, Wang H, Cheng M, Zheng B. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics reduces infectious complications and anastomotic leak in elective colorectal surgery: a pooled-analysis with trial sequential analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023; 38(1):5. DOI: 10.1007/s00384-022-04302-8
34. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Demattis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Development Origins of Health and Disease*. 2018;9(6):590-597. DOI: 10.1017/S2040174418000119
35. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, Gibbons SM, Magis AT. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nature Communications*. 2020;11(1):5206. DOI: 10.1038/s41467-020-18871-1
36. Демидова ТЮ, Лобанова КГ, Ойноткинова ОШ. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*, 2020. 17(3): 299-306 [Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OSH. Intestinal microbiota as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*, 2020. 17(3):299-306. DOI: 10.14341/omet12457 (In Russian)]
37. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 30; 9(3):e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995
38. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. 2018; 15;1693(Pt B):128-133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
39. Комарова ОН, Хавкин АИ. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*, 2020. 17(1): 18-24. [Komarova NE, Khavkin AI. The relationship of stress, immunity and intestinal microbiota. *Pediatric Pharmacology*, 2020. 17(1):18-24. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078
40. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69(8):1510-1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204
41. Wolter M, Grant ET, Boudaud M, Steimle A, Pereira GV, Martens EC, Desai MS. Leveraging diet to engineer the gut microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 18(12):885-902. DOI: 10.1038/s41575-021-00512-7
42. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, Muiesan P, Taddei A. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2020; 26(20):2498-2513. DOI: 10.3748/wjg.v26.i20.2498
43. Koliarakis I, Athanasakis E, Sgantzios M, Mariolis-Sapsakos T, Xynos E, Chrysos E, Souglakos J, Tsiaoussis J. Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2020; 16;12(10):3011. DOI: 10.3390/cancers12103011
44. Schmitt FCF, Lipinski A, Hofer S, Uhle F, Nusshag C, Hackert T, Dalpke AH, Weigand MA, Brenner T, Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. *Journal of Hospital Infections*. 2020; 24:S0195-6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028
45. Schmitt FCF, Schneider M, Mathejczyk W, Weigand MA, Figueiredo JC, Li CI, Shibata D, Siegel EM, Toriola AT, Ulrich CM, Ulrich AB, Boutin S, Gigic B. Postoperative Complications Are Associated with Long-Term Changes in the Gut Microbiota Following Colorectal Cancer Surgery. *Life (Basel)*. 2021; 16;11(3):246. DOI: 10.3390/life11030246
46. Paine H, Jones F, Kinross J. Preparing the Bowel (Microbiome) for Surgery: Surgical Bioresilience. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2023; 3;36(2):138-145. DOI: 10.1055/s-0042-1760675
47. Ferrie S, Webster A, Wu B, Tan C, Carey S. Gastrointestinal surgery and the gut microbiome: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(1):12-25. DOI: 10.1038/s41430-020-0681-9

48. Krezalek MA, Skowron KB, Guyton KL, Shakhsher B, Hoyoju S, Alverdy JC. The intestinal microbiome and surgical disease. *Current Problems in Surgery*. 2016;53(6):257-93. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2016.06.001

49. Deng X, Li Z, Li G, Li B, Jin X, Lyu G. Comparison of Microbiota in Patients Treated by Surgery or Chemotherapy by 16S rRNA Sequencing Reveals Potential Biomarkers for Colorectal Cancer Therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 17(9):1607. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01607

50. Sze MA, Baxter NT, Ruffin MT 4th, Rogers MAM, Schloss PD. Normalization of the microbiota in patients after treatment for colonic lesions. *Microbiome*. 2017; 16;5(1):150. DOI: 10.1186/s40168-017-0366-3

51. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010;156 (Pt 11):3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0

52. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 9;161(2):264-76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047

53. Alverdy JC, Hoyoju SK, Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *British Journal of Surgery*. 2017;104(2):e14-e23. DOI: 10.1002/bjs.10405

54. Nalluri-Butz H, Bobel MC, Nugent J, Boatman S, Emanuelson R, Melton-Meaux G, Madoff RD, Jahansouz C, Staley C, Gaertner WB. A pilot study demonstrating the impact of surgical bowel preparation on intestinal microbiota composition following colon and rectal surgery. *Scientific Reports*. 2022;12(1):10559. DOI: 10.1038/s41598-022-14819-1

55. Chen HM, Chen CC, Chen CC, Wang SC, Wang CL, Huang CH, Liou JS, Liu TW, Peng HL, Lin FM, Liu CY, Weng SL, Cheng CJ, Hung YF, Liao CC, Huang HD. Gut microbiome changes in overweight male adults following bowel preparation. *BMC Genomics*. 2018; 31;19(10):904. DOI: 10.1186/s12864-018-5285-6

56. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsher B, Luo J, Klabbers R, Hancock LE, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Science Translational Medicine*. 2015;7(286):286ra68. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010658

57. Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, Jacobson RA, Hoyoju S, Zaborin A, Mao J, Koo HY, Alpert L, Bissonnette M, Weichselbaum R, Gilbert J, Chang E, Hyman N, Zaborina O, Shogan BD, Alverdy JC. Western Diet Promotes Intestinal Colonization by Collagolytic Microbes and Promotes Tumor Formation After Colorectal Surgery. *Gastroenterology*. 2020; 158(4):958-970.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.020

58. Son D, Choi YJ, Son MY, Moon W, Park SJ, Lim S, Kim JH. Benefits of Probiotic Pretreatment on the Gut Microbiota and Minor Complications after Bowel Preparation for Colonoscopy: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2023;15(5):1141. DOI: 10.3390/nu15051141

59. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H, Ozaki T, Koga Y. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery*. 2014; 155(3):493-503. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.002

Сведения об авторах:

Гарманова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1; тел.: +7(977)3429249; e-mail: tatiagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлович, к.м.н, заведующий отделением абдоминальной и торакальной онкологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(903)5329245; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Уханов Петр Григорьевич, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(999)8140200; e-mail: nitrogenium42@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8162-506X>

Казаченко Екатерина Александровна, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(926)9721922; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(916)7729303; e-mail: alexmaxi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Азапов Михаил Андреевич, д.м.н., профессор кафедры хирургических дисциплин Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, руководитель научно-образовательного «Института медицины и наук о жизни (Medbio)»; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14; тел.: +7(916)3657920; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Author information

Tatiana N. Garmanova, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Surgery of the Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone +7(977)3429249; e-mail: tatiagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan, Cand.Med.Sci., the Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(903)5329245; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Petr G. Ukhonov, resident of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(999)8140200; e-mail: nitrogenium42@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8162-506X>

Ekaterina A. Kazachenko, resident of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(926)9721922; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexander M. Lukianov, fellow of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(916)7729303; e-mail: alexmaxi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Mikhail A. Agapov, Dr.Med.Sci., Professor of the Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University, the Head of the scientific and Educational "Institute of Medicine and Life Sciences (Medbio)"; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone +7(916)3657920; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Дата поступления: 23.06.2023

Дата рецензирования: 12.12.2023

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 23 June 2023

Revision Received 12 December 2023

Accepted 26 March 2024

© ДМИТРИЕНКО К. В., ЯВОРСКАЯ С. Д., ИГИТОВА М. Б., ЛЕБЕДЕВА Е. И.

УДК: 618.3-06:616.98

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы)

К. В. Дмитриенко, С. Д. Яворская, М. Б. Игитова, Е. И. Лебедева

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Резюме. Проведен анализ литературных данных с использованием баз данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO, eLibrary. Интерес был направлен на исследования, оценивающие влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на репродукцию и перинатальные исходы. Частота ВПЧ инфицирования в популяции составляет 29,4%, беременных женщин 15%. Персистирующая ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин, это не только риск развития неоплазий половых органов, но и фактор повышенного риска инфертильности, невынашивания и недонашивания беременности, формирования первичной плацентарной дисфункции, реализующейся в виде задержки роста плода, повышенной частоты перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, мужское бесплодие, женское бесплодие, акушерские и перинатальные исходы, результаты ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дмитриенко КВ, Яворская СД, Игитова МБ, Лебедева ЕИ. Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):24-29. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review)

K. V. Dmitrienko, S. D. Yavorskaya, M. B. Igitova, E. I. Lebedeva

Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

Abstract. Analysis of literature data was performed using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, SciELO and eLibrary databases. Studies evaluating the interaction between human papilloma virus (HPV) infection and its influence on preproduction and obstetrical outcomes were the object of interest. The frequency of HPV infection in the population is 29.4%, and is 15% among pregnant women. Persistent HPV infection in men and women is not only the risk of developing genital neoplasia, but also a risk factor for infertility, miscarriage and prematurity, the formation of primary placental insufficiency, which assumes the form of intrauterine growth restriction, as well as increased perinatal morbidity and mortality rate.

Key words: human papillomavirus, male infertility, female infertility, obstetric and perinatal outcomes, IVF results.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Dmitrienko KV, Yavorskaya SD, Igitova MB, Lebedeva EI. Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2024;(2):24-29. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – одно из самых распространенных современных вирусных заболеваний, передающихся половым путем. Роль некоторых штаммов семейства ВПЧ в образовании злокачественных новообразований в аногенитальном тракте и глотке уже подтверждены многими исследованиями [1, 2, 3]. Однако влияние персистенции этих вирусов на фертильность супругов, результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и последующее течение беременности остается не до конца изученными.

Цель данного литературного обзора – обобщить данные российских и мировых исследований о влиянии ВПЧ на мужскую и женскую фертильность, акушерские и перинатальные исходы.

Был проведен поиск баз данных научных поисковых систем PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and SciELO, eLibrary. Отобрано 51 исследование, преимущественно проведенные в период 2018-2023. Поиск публикаций осуществлялся с использованием ключевых слов: вирус папилломы человека, мужское бесплодие, женское бесплодие, акушерские и перинатальные исходы, результаты ВРТ.

Вопросы, касающиеся частоты инфицирования ВПЧ различных групп пациентов, уровня фертильности и качества спермы у пациентов – носителей высокоонкогенных штаммов ВПЧ, остаются спорными и противоречивыми [4]. Суммируя данные исследований, можно сделать вывод, что средняя инфицированность в популяции составляет до 29,4 %, у пациентов с наличием аногенитальных бородавок – до 58-100%. Причем инфицированность мужчин Европы и Америки выше, чем в странах Азии [4]. При анализе спермы доноров ДНК ВПЧ была обнаружена только в 26 % образцах [4]. При исследовании спермы бесплодных пар планирующих ВРТ, носительство ВПЧ высокоонкогенных штаммов составляет до 16 % и наиболее часто выявляется ВПЧ 16 типа и является фактором риска развития астенозооспермии и мужского бесплодия [4]. Mansour Moghimi et al. (2019) в исследовании копия-пара сравнили 70 здоровых и 70 мужчин с бесплодием и обнаружили ВПЧ высокоонкогенных штаммов только у пациентов с бесплодием [5].

Доказано, что ДНК ВПЧ можно идентифицировать во всех фракциях семенной жидкости: сперматозоидах,

соматических клетках и семенной плазме. Различные образцы могут содержать ДНК ВПЧ в разных фракциях, и сразу несколько генотипов ВПЧ могут быть обнаружены в одной фракции [6]. Инфицирование базального слоя сперматозоида возможно даже при низкой вирусной нагрузке в 1-10 вирионов. Вирионы ВПЧ могут физически связываться с головкой сперматозоида и вызывать повреждение ДНК сперматозоидов [7].

Ряд исследователей утверждает, что инфицированность мужчины ВПЧ ассоциирована с плохим качеством спермы, а именно со снижением жизнеспособности клеток, уменьшением подвижности сперматозоидов, уменьшением амплитуды бокового смещения головки, уменьшением общего количества клеток и снижением количества сперматозоидов с нормальной морфологией, а также повышением уровня антиспермальных антител в семенной жидкости [8].

Работы J. Moreno-Sepulveda et al. (2021) показали, что ВПЧ 18 типа способен изменять структуру сперматозоида путем фрагментации экзона 5, в то время как экзон 8 изменяется при воздействии ВПЧ 16 типа [4]. ВПЧ вызывает фрагментацию ДНК сперматозоидов, что является сигналом к апоптозу и/или приводит к дефектам генотипа. При этом выраженность проявлений зависит от типа вируса. В свою очередь Tiatou Souho et al. (2015) считают, что ВПЧ 16, 6, 11 типов вызывает более выраженное поражение сперматозоидов, чем ВПЧ 18, 31, 33 типов [8]. Giorgia Pellavio et al. (2020) продемонстрировали, что ВПЧ-инфекция поражает сперматозоиды путем влияния на экспрессию и функциональность системы аквапоринов (AQP) приводя к дистрессу и дисфункции сперматозоидов. В норме плазматическая мембрана и внутриклеточные структуры сперматозоидов человека экспрессируют различные аквапорины (AQP3, 7, 8, 11), участвующие в регуляции объема клеток во время созревания сперматозоидов, а также элиминации свободных форм кислорода, купируя повреждающее влияние оксидативного стресса на сперматозоиды [9]. Повышение показателей оксидативного стресса в семенной жидкости более выражено у ВПЧ позитивных мужчин. Так, уровень супероксид дисмутазы и показатели перекисного окисления липидов в сперме ВПЧ инфицированных мужчин превышают таковые у ВПЧ негативных пациентов, что вызывает повреждение сперматозоидов и может отразиться на их оплодотворяющей способности [10, 11].

Сперматозоиды способны адсорбировать частицы ВПЧ преимущественно в двух разных местах чаще на головке сперматозоида и в экваториальной области [10, 12]. Это в основном происходит при помощи связывания с первичным рецептором синдекан-1, являющимся протеогликаном гепарансульфатом [10]. Адсорбция часто не влияет на оплодотворяющую способность сперматозоидов [10, 12]. Но остается до конца неясно, влияет ли инфицирование ВПЧ на этапы оплодотворения и развития плодного яйца.

При обследовании мужчин с необструктивными формами азооспермии Jens Fedder et al. (2019) из ткани яичек выделили ДНК ВПЧ в 7 % случаев [13]. Более поздние исследования Yuki Kato et al. (2021) не нашли существенных различий в распространенности ВПЧ между субъектами с азооспермией и без таковых, однако выявили значительно более низкую подвижность и концентрацию сперматозоидов по сравнению с ВПЧ негативными пациентами [10]. Более высокий уровень фрагментации сперматозоидов обнаружен у ВПЧ положительных мужчин в исследованиях, проведенных Christophe Depuydt Gilbert Donders [14].

Качество сперматозоидов оказывает существенное влияние на оплодотворение и последующую имплантацию. Метаанализ May Weinberg et al. (2020) и данные других исследователей демонстрируют значительно более низкую частоту наступления беременности и более высокую частоту выкидышей среди супружеских пар, в которых мужчины имеют ВПЧ положительный статус [7, 14, 15], в связи с чем разрабатываются методы специальной «промывки» сперматозоидов перед процедурами ВРТ в случаях ВПЧ позитивных мужчин для достижения лучших результатов [16].

Вопросы женской фертильности и ВПЧ-инфекции также активно изучаются. Инфицирование может происходить как на прегравидарном этапе, так и на этапе оплодотворения. Считается, что риск однократного инфицирования женщины в популяции составляет 50 % [17], у 20 % инфицированных развивается длительное носительство [18]. Ряд исследований продемонстрировал снижение фертильности у женщин, инфицированных ВПЧ [19] и эффективности внутриматочной инсеминации по частоте наступления беременности в 6 раз [20].

При проведении метаанализа было установлено, что в странах Европы при инфицировании супругов ВПЧ-инфекцией неудачи ВРТ составляют до 57 % [4]. Российские ученые так же отметили, что у пациенток-носительниц ВПЧ инфекции эффективность программ ВРТ была значительно ниже, чем у ВПЧ-отрицательных пациенток, и не превышала 22 % [21].

Долгое время считалось, что полость матки является стерильной, однако исследования последних лет о микробиоте человека опровергли этот факт [22, 23]. Наоборот, полноценный микробиом полости матки является необходимым условием для полноценной инвазии трофобласта в спиральные сосуды матки с последующей их модификацией, играет значимую роль в развитии плаценты, включая васкулогенез и ангиогенез в первом триместре беременности [24]. Нарушение микробиома полости матки может быть одним из ключевых факторов неполноценной инвазии трофобласта, что лежит в основе многих осложнений гестации, включая развитие спонтанного выкидыша [25].

Сперма, инфицированная ВПЧ, способна передавать вирусную ДНК ооциту, далее экспрессироваться в развивающейся бластоцисте. ВПЧ может

увеличивать апоптоз трофобласта и уменьшить имплантацию трофобластических клеток в эндометрий, тем самым теоретически увеличивая шанс развития выкидыша [26]. Показано, что при наступлении беременности у ВПЧ позитивных женщин частота невынашивания достигает 62,5 % [27]. При этом значимым предиктором является не факт носительства ВПЧ-инфекции, а инфицирование тканей трофобласта [25, 28].

Рядом исследователей были обнаружены ДНК ВПЧ в клетках Хофбауэра (НВС) [29], которые, являясь макрофагами, защищают плаценту и плод от инфекции. При инфицировании плаценты и развитии воспалительного процесса клетки Хофбауэра продуцируют провоспалительные цитокины и медиаторы, повреждающие клеточный барьер ворсинок, способствуют хронизации процесса и образованию фиброза [30]. НВС могут служить вирусным резервуаром внутри плаценты. Живые вирионы, расположенные в клетках Хофбауэра способны передаваться на эпителиальные клетки, что предполагает контакт-зависимую трансинфекцию [31]. Возможно инфицирование клеток Хофбауэра, ВПЧ приводит к развитию хронического воспаления в полости матки, негативно влияющего на рост ворсинок плаценты и ремоделирование сосудов.

Установлено, что геномы четырех различных типов ВПЧ (11, 16, 18, 31) претерпевают полные жизненные циклы в клетках трофобласта (трофобласты 3А), а наличие ВПЧ-31 способствует уменьшению общего количества клеток трофобласта. Установлено, что скорость апоптоза в инфицированных ВПЧ клетках трофобласта в 4-6 раз выше, чем в неинфицированных, что, возможно, препятствует полноценной инвазии трофобласта и приводит в дальнейшем к реализации больших акушерских синдромов [32].

Так, исследования ряда авторов подтвердили гипотезу о негативном влиянии ВПЧ на количество клеток трофобласта, используя ткани трофобласта, показали способность вируса ингибировать способность клеток трофобласта прикрепляться к клеткам эндометрия. Ими доказано, что при введении в трофобласт белков E6, так и E7 происходит ослабление связи клеток эндометрия и эмбриона, их ускоренная гибель. Что подтверждает ранее высказанную гипотезу о том, что эти белки способствуют апоптозу трофобласта, а могут привести к экспульсии эмбриона или нарушению плацентации, приводя к осложнениям гестации [33, 34].

Длительное время бессимптомное носительство ВПЧ инфекции во время беременности оставалось без внимания специалистов, и считалось, что ВПЧ не влияет на прогрессирование беременности. Инфицированность беременных, по данным различных литературных источников, составляет до 15 % [35]. Mauro Tognon et al. (2020) работая с тканями ворсин хориона и мононуклеарными клетками, не установили корреляционную связь ВПЧ инфекции

и повышения частоты спонтанных выкидышей и преждевременных родов, что подтверждено и другими исследованиями [36, 37].

Роль инфекции в генезе преждевременных родов общеизвестна: происходит активация врожденной иммунной системы, которая, используя рецепторы распознавания образов (pattern recognition receptors (PRR)) для идентификации ассоциированных с патогенами молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns (PAMP)) на микроорганизмах, а затем происходит высвобождение провоспалительных и хемотаксических цитокинов, увеличивается синтез простагландинов, что, в свою очередь, повышает сократительную способность матки. Инфекционный агент может проникнуть к плаценте и плодному яйцу восходящим путем через эндоцервикальный канал, гематогенным – диссеминация через материнскую кровь либо распространяться ретроградно из брюшной полости через фаллопиевы трубы [38].

В большинстве исследований, касающихся обследования беременных женщин, забор материала на ВПЧ проведен из экзоцервикса. Однако в дальнейшем исследователи обнаружили ДНК ВПЧ в плаценте, амниотической жидкости и пуповине, что может указывать на вертикальную передачу инфекции ребенку [39, 40].

Доказательства участия вирусных инфекций в запуске механизмов преждевременных родов ограничены из-за того, что вирусные инфекции оставляют после себя мало характерных или специфически узнаваемых следов. Одним из возможных механизмов влияния ВПЧ-инфекции на исход беременности может быть связан с фактом участия ВПЧ в нарушении биоценоза влагалища, что, в свою очередь, приводит к каскаду иммуновоспалительных реакций и инициации преждевременных родов [41]. Существует и другая теория об опосредованном воздействии путем формирования плацентарной дисфункции на фоне ВПЧ инфицирования клеток трофобласта, где он может легко размножаться и потенцировать преждевременные роды [40].

Метаанализ Yi-Quan Xiong et al. (2018) подтвердил вовлечение ВПЧ-инфекции в развитие основных осложнений гестации, где доли самопроизвольных абортов (OR 2,24 (95 % ДИ 1,37–3,65)), преждевременных родов (OR 2,84 (95 % ДИ 1,95–4,14)), преждевременного излития околоплодных вод (OR, 2.380; 95 % CI, 1.103–5.134) были существенно выше у ВПЧ позитивных пациенток [37], что также подтверждено и другими исследованиями, в том числе включавшими пациенток, ранее пролеченных по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [42, 43].

Задержка роста плода (ЗРП) в разных популяционных группах встречается от 17 до 31 % и не имеет тенденции к снижению [44]. ЗРП возникает при отсутствии адекватного прироста в соответствии со сроком гестации и диагностируется, когда масса плода ниже 10-го перцентиля для его гестационного

возраста является одним из значимых факторов риска перинатальной заболеваемости и смертности [45].

В формировании ЗРП особое место отводится инфекции, особенно инфекционным агентам TORCH – группы, включающей наличие *Toxoplasma gondii*, вирусов краснухи, цитомегаловируса, простого герпеса 1 и 2 типов и др. Накапливается доказательная база отрицательного влияния на течение беременности, в том числе формирования ЗРП, вируса ветряной оспы, бледной трепонемы, малярийного плазмодия и парвовируса В19 [46, 47]. Механизм формирования ЗРП в данном случае связан с развитием воспалительных реакций в области маточно-плацентарного ложа. Кроме того, некоторые инфекционные агенты способны индуцировать цитолиз клеток-мишеней, повреждая тем самым различные органы плода.

Исследования последних лет подтвердили роль материнской ВПЧ-инфекции в формировании задержки роста плода (ЗРП). Так, А. Karowicz-Bilińska (2008) одним из первых проанализировал 54 случая ЗРП у беременных и установил прямую корреляционную связь между наличием высокоонкогенных ВПЧ матери, подтвержденных положительными мазками Папаниколау, и наличием вируса в плацентарной ткани [48]. T.L. Slatter et al. (2015) исследовали когорту из 339 беременных, изучая ткани плаценты, обнаружили, что ВПЧ-инфекция коррелирует не только с более высокими показателями ЗРП у новорожденных, но и с острым хориоамнионитом в 75 % случаев [49]. J.H. Ford et al. (2019) провели исследование с участием 31827 женщин, из них 1311 ВПЧ-позитивных. Наблюдение проводилось в течение двух лет с прегравидарного периода до наступления беременности и родов. Ученые обнаружили, что матери с аномальными мазками Папаниколау имели повышенный риск рождения детей с ЗРП (показатели фетометрии ниже третьего процентиля) с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) [50]. Канадские ученые в своем мета-анализе обобщили данные 36 исследований и подтвердили негативную роль ВПЧ инфекции в развитии осложнений гестации, связанных с плацентарной дисфункцией: преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, задержки внутриутробного роста плода, рождением новорожденных с низкой массой тела и гибели плода [42].

Кроме того, является доказанным фактом, что наличие остроконечных кондилом большого размера у беременных могут препятствовать вагинальным родам и приводить к возникновению рецидивирующего респираторного папилломатоза у новорожденного [51].

Таким образом, персистирующая ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин – это не только риск развития неоплазий половых органов, но и фактор повышенного риска infertility, невынашивания и недонашивания беременности, формирования первичной плацентарной дисфункции, реализующейся в акушерстве в виде задержки роста плода, перинатальной

заболеваемости и смертности. Информация доказательной базы о негативном влиянии ВПЧ-инфекции на фертильность, акушерские и перинатальные исходы может быть дополнительным мотивом для вакцинации от ВПЧ-инфекции девушек, еще не вступивших в половые отношения с мужчинами, и для полноценного обследования супружеских пар на прегравидарном этапе с целью догестационного выявления ВПЧ-инфекции и проведения при необходимости противовирусной терапии.

Литература / References

1. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*. 2018; 7(10):5217-5236. DOI:10.1002/cam4.1501
2. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020; (65):98-108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008
3. Giraldi L, Collatuzzo G, Hashim D, Franceschi S, Herrero R, Chen Ch, Stephen M Schwartz SM, Elaine Smith E, Kelsey K, McClean M, Gillison M, Boccia S, Hashibe M, Y.A. Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiology*. 2021; (75):102020. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102020
4. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9(2):478-502. DOI: 10.1111/andr.12948
5. Moghimi M, Zabihi-Mahmoodabadi S, Kheirkhah-Vakilabad A, Kargar Z. Significant Correlation between High-Risk HPV DNA in Semen and Impairment of Sperm Quality in Infertile Men. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2019; 12(4): 306-309. DOI:10.22074/ijfs.2019.5421
6. Capra G, Schillaci R, Bosco L, Roccheri MC, Perino A, Ragusa MA. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. *Epidemiology and Infection*. 2019; (147): 177. DOI: 10.1017/S0950268819000621
7. Depuydt CE, Donders GG, Verstraete L, Vanden Broeck D, Beert JFA, Salembier G, Bosmans E, Dhont TN, Van Der Auwera I, Vandenborne K, Ombelet W. Time has come to include Human Papillomavirus (HPV) testing in sperm donor banks. *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynecology*. 2018; 10(4): 201–205.
8. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126936. DOI: 10.1371/journal.pone.0126936.
9. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M, Omes C, Calignola L, Nappi R.E, Laforenza U. HPV Infection Affects Human Sperm Functionality by Inhibition of Aquaporin. *Cells*. 2020; 9(5): 1241.
10. Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; (112): 294-299. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.029
11. Cruz-Gregorio A, Manzo-Merino J, González-García MC, Pedraza-Chaverri J, Medina-Campos ON, Valverde M,

- Rojas E, Rodríguez-Sastre MA, García-Cuellar CM, Lizano M. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Early-expressed Proteins Differentially Modulate the Cellular Redox State and DNA Damage. *International Journal of Biological Science*. 2018; 14(1):21-35. DOI: 10.7150/ijbs.21547
12. Pérez-Andino J, Buck CP, Ribbeck K. Adsorption of Human Papillomavirus 16 to Live Human Sperm. *PLoS One*. 2009; 4(6): e5847. DOI:10.1371/journal.pone.0005847
13. Fedder J, Ørnkov D, Engvad B, Kristensen TK, Lomholt M, Niels Marcussen N, Waldström M. Seminal human papillomavirus originates from the body surface and is not a frequent aetiological factor in azoospermia. *Andrologia*. 2019; 51(3): e13202. DOI: 10.1111/and.13202
14. Depuydt C, Donders G, Verstraete L, Beert J, Salembier G, Bosmans E, Dhont N, Kerkhofs C, Ombelet W. Negative Impact of Elevated DNA Fragmentation and Human Papillomavirus (HPV) Presence in Sperm on the Outcome of Intra-Uterine Insemination (IUI). *Journal Clinical Medicine*. 2021; 10(4):717. DOI: 10.3390/jcm10040717
15. Weinberg M, Nahshon CSS, Feferkorn I, Bornstein J. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility*. 2020; 113(5):955-969.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.010
16. Fenizia C, Vittori C, Oneta M, Parrilla B, Granata A, Ibba S, Biasin M, Clerici M, Trabattoni D, Savasi V. Human papillomavirus in spermatozoa is efficiently removed by washing: a suitable approach for assisted reproduction. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40(5):693-699. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.01.030
17. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiology*. 2017; 40(2):80-85.
18. Zhang M, Chen G, Dai X, Wu Z, Huang H, Zheng Yu. Prevalence of human papillomavirus in Wenzhou, China: a cross-sectional study of 127 938 outpatient women. *BMJ Open*. 2022; 12(12): e066698. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066698
19. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(4):50. DOI: 10.3390/medicina54040050
20. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M, Beert J, Bogers JP, Salembier G, Vereecken AJ, Bosmans E. Human papillomavirus positivity in women undergoing intrauterine insemination has a negative effect on pregnancy rates. *Gynecologic and Obstetrics Investigation*. 2016; 81(1):41-46. DOI:10.1159/000434749
21. Башмакова НН, Осипенко АА, Лисовская ТВ, Локшин ВН, Мясина ЕН, Салимоф ДФ. Исходы программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток, инфицированных вирусом папилломы человека. *Вестник Уральской Медицинской Академической науки*. 2018; 15(6): 757-764. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764 [Bashmakova NN, Osipenko AA, Lysovskaya TV, Lokshin VN, Mayasina EN, Salimof DF. Effect of human papillomavirus infection on in vitro fertilization outcomes. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018; 15(6): 757-764. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-757-764]
22. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertility Sterility*. 2018; 110(3):337-343. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
23. Crha I, Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Lousová E, Papíková Z. Uterine microbiome and endometrial receptivity. *Ceska Gynekology*. 2019; 84(1):49-54.
24. Sehring J, Beltsos A, Jeelani R. Human implantation: The complex interplay between endometrial receptivity, inflammation, and the microbiome. *Placenta*. 2022; (117):179-186. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.12.015
25. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Frontiers of Immunology*. 2021;(12):748447. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447
26. Isagulians M, Krasnyak S, Smirnova O, Colonna V, Apolikhin O, Buonaguro FM. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infection Agents and Cancer*. 2021; (6): 29. DOI: 10.1186/s13027-021-00368-1
27. De Freitas L.B., Pereira Ch. C., Paulo Roberto Merçon-de-Vargas P.R., Spano L. C. Human papillomavirus in foetal and maternal tissues from miscarriage cases. *Journal of Obstetrics Gynaecology*. 2018; 8(8):1083-1087. DOI: 10.1080/01443615.2018.1454408
28. Basonidis A, Liberis A, Daniilidis A, Petousis S, Dinas K. Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association? *Taiwan Journal Obstetrics Gynecology*. 2020;59(5):656-659. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.005
29. Ambuhl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jorgensen A., Blaakaer J., Dybkaer K, Baandrup U, Uldbjerg N, Sorensen S. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2017; 96(10):1188-1196. DOI:10.1111/aogs.13190
30. Reyes L, Golos TG. Hofbauer cells: their role in healthy and complicated pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2018; (9):2628. DOI:10.3389/fimmu.2018.02628
31. Bokun V, Moore JJ, Moore R, Smallcombe CC, Harford TJ, Rezaee F, Esper F, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus exhibits differential tropism for distinct human placental cell types with Hofbauer cells acting as a permissive reservoir for infection. *PLoS One*. 2019; 14(12):e0225767. DOI:10.1371/journal.pone.0225767
32. Værnesbranden MR, Wiik J, Sjøborg K, Staff AC, Lødrup Carlsen KC, Haugen G, Hedlin G, Hilde K, Nordlund B, Nystrand CF, Rangberg A, Rehbinder EM, Rudi K, Rueegg CS, Sandberg Y, Sjelmo S, Skjerven HO 5, Söderhäll C, Vettukattil R, Jonassen CM. Maternal human papillomavirus infections at mid-pregnancy and delivery in a Scandinavian mother-child cohort study. *International Journal of Infection Disease*. 2021;(108):574-581. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.064
33. Reily-Bell AL, Fisher A, Harrison B, Bowie S, Ray S, Hawkes M, Wise LM, Fukuzawa R., Macaulay EC, Devenish CJ, Hung NA, Slatter TL. Human Papillomavirus E6/ E7 Expression in Preeclampsia-Affected Placentae. *Pathogens*. 2020; 9(3):239. DOI: 10.3390/pathogens9030239
34. Ambühl LMM, Villadsen AB, Baandrup U, Dybkaer K, Sørensen S. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens*. 2017; 6(3):40. DOI:10.3390/pathogens6030040

35. Caballero A, Dudle D, Ferguson J, Petti K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28(5):606-611. DOI: 10.1089/jwh.2018.7043

36. Mauro Tognon M, Andrea Tagliapietra A, Magagnoli F, Mazziotta C, Oton-Gonzalez L, Lanzillotti C, Vesce F, Contini C, Rotondo JC, Martini F. Investigation on Spontaneous Abortion and Human Papillomavirus Infection. *Vaccines (Basels)*. 2020;8(3):473. DOI: 10.3390/vaccines8030473

37. Xiong YQ, Mo Y, Luo QM, Huo ST, He WQ, Chen Q. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate. *Gynecology and Obstetrics Investigation*. 2018; 83(5):417-427. DOI: 10.1159/000482008

38. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Seminars in Immunopathology*. 2020; 42(4): 413-429. DOI:10.1007/s00281-020-00807-y

39. Khayargoli P, Niyibizi J, Mayrand M, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Human Papillomavirus Transmission and Persistence in Pregnant Women and Neonates. *JAMA Pediatrics*. 2023; 177(7): 684-692. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.1283

40. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Lacaille J, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Risk factors for placental human papillomavirus infection. *Sexually Transmitted Infections*. 2022; 98(8):575-581. DOI: 10.1136/sextrans-2021-055172

41. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Medicine*. 2021; 18(5):e1003641. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003641

42. J, Zanré N, Mayrand MH, Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection Diseases*. 2020; 221(12): 1925-1937. DOI: 10.1093/infdis/jiaa054

43. Niyibizi J, Mayrand MH, Audibert F, Monnier P, Brassard P, Laporte L, Lacaille J, Zahreddine M, Bédard MJ, Girard I, Francoeur D, Carceller AM, Lacroix J, Fraser W, Coutlée F, Trottier H. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (9): 4:e2125308. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25308>

44. Третьякова ТБ, Демченко НС, Путилова НВ, Ажибеков СА Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода. *Проблемы репродукции*. 2019, 25 (3): 122-128. [Tretyakova TB, Demchenko NS, Putilova NV, Azhibekov SA. Analysis of intergenic interactions in the formation of hereditary predisposition to the syndrome of delayed fetal growth. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):122128. (In Russian) DOI: 10.17116/repro201925031122]

45. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB., Hadar E, McAuliffe F, Mark Hanson M, C Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A,

Divakar H, Diogo Ayres-de-Campos D, Hirsch L, C Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021; (152):3-57. DOI: 10.1002/ijgo.13522

46. Auriti C, Umberto De Rose D, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, Ronchetti MP, Caforio L. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et Biophysica - Acta Molecular Basis of Disease*. 2021; (1); 1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198

47. Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection. *Frontiers Endocrinology*. 2019; (10):98. DOI: 10.3389/fendo.2019.00098

48. Karowicz-Bilińska A. The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta—Preliminary report. *Ginekologia Polska*. 2008; (78): 966-970.

49. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Modern Pathology*. 2015;(28):1369-1382. DOI: 10.1038/modpathol.2015.88

50. Ford JH, Li M., Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: A data-linkage study. *Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine*. 2019;(32):279-285. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378330

51. Chilaka VN, Navti OB, Beloushi MA, Ahmed B, Konje JC. Human papillomavirus (HPV) in pregnancy – An update. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2021; (264): 340-348. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.053

Сведения об авторах

Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656031, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; тел. +7(962)8101752; e-mail: tishovakseni@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0886-4471>

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656015, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; тел. +7(962)7927942; e-mail: L2001@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6362-5700>

Игитова Марина Борисовна, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; e-mail: igitova-2011@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1267-4179>

Лебедева Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-2988-5837>

Author information

Kseniya V. Dmitrienko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656031; Phone: +7(962)8101752; e-mail: tishovakseni@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0886-4471>

Svetlana D. Yavorskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656015; Phone: +7(962)8101752; e-mail: L2001@bk.ru, тел. +7(962)7927942, <http://orcid.org/0000-0001-6362-5700>

Marina B. Igitova, Dr. Med. Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: igitova-2011@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1267-4179>

Ekaterina I. Lebedeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Altai State Medical University; Address: 40 Lenina Str., Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2988-5837>

Дата поступления: 17.11.2022

Дата рецензирования: 15.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 17 November 2022

Revision Received 15 March 2024

Accepted 26 March 2024

Оригинальные исследования / Original research



© ЛУЗИНА Е. В., ЛАРЁВА Н. В., ЖИГЖИТОВА Е. Б., ЖИЛИНА Н. А.

УДК: 616.33

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-30-35

Распространенность и факторы риска инфекции *Helicobacter pylori* в Забайкальском крае

Е. В. Лузина¹, Н. В. Ларёва¹, Е. Б. Жигжитова¹, Н. А. Жилина²

¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

² Инновационная клиника «Академия Здоровья», Чита 672038, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать распространенность *Helicobacter pylori* (HP) среди жителей Забайкальского края в разных возрастных группах, у мужчин и женщин, у медицинских работников. Оценить роль пола, возраста и медицинской профессии в качестве факторов риска инфицирования HP.

Материал и методы. Обследован 421 житель Забайкальского края в возрасте от 18 до 80 лет, из них 328 женщин и 93 мужчин, 105 медицинских и 316 – немедицинских работников. HP диагностировали при обнаружении антигена (АГ) в кале.

Результаты. HP-положительными оказались 37 % лиц. У медицинских работников АГ HP в кале определялся в 60 % случаев, у немедицинского контроля – в 29,4 % ($p < 0,001$). Вероятность инфицирования HP у медицинских работников оказалась выше в 3,6 раза (ОШ: 3,597; 95 % ДИ: 2,272 – 5,694). Гендерных отличий не получено: женщины заражены в 36,0 %, мужчины – в 41,0 % ($p = 0,390$). Женщины-медики были связаны с существенно более высоким риском инфицирования, чем женщины – немедицинские работники (ОШ: 4,220; 95 % ДИ: 2,535 – 7,023; $p < 0,001$), а также мужчины этой же подгруппы (ОШ: 2,495; 95 % ДИ: 1,344 – 4,634; $p = 0,004$). Наиболее часто инфицированы молодые люди от 18 до 40 лет (41,5 % - 41,1 %). С увеличением возраста доля зараженных HP лиц снижалась и составила только 16,7 % в возрастной категории 70-80 лет ($p > 0,05$). Медицинская деятельность повышала шансы иметь HP-инфекцию в каждом десятилетии жизни: 18-29 лет ОШ: 4,673 (95 % ДИ: 1,210 – 18,043; $p = 0,02$), 30-39 лет ОШ: 2,068 (95 % ДИ: 0,802 – 5,330; $p = 0,13$), 40-49 лет ОШ: 4,071 (95 % ДИ: 1,687 – 9,827; $p = 0,002$), 50-59 лет ОШ: 3,252 (95 % ДИ: 1,044 – 10,130; $p = 0,037$), 60-69 лет ОШ: 7,200 (95 % ДИ: 2,178 – 23,805; $p < 0,001$).

Заключение. Распространенность HP в Забайкальском крае составляет 37 %. Отмечена тенденция к уменьшению количества зараженных лиц с возрастом. К факторам риска инфицирования HP относится медицинская деятельность, которая увеличивает вероятность заражения в 3,6 раза в любом возрасте. Наиболее подвержены этому риску женщины-медики.

Ключевые слова: гастроэнтерология, *Helicobacter pylori*, распространенность, медицинские работники, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Лузина ЕВ, Ларёва НВ, Жигжитова ЕБ, Жилина НА. Распространенность и факторы риска инфекции *Helicobacter pylori* в Забайкальском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):30-35. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-30-35

Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Transbaikalian region

E. V. Luzina¹, N. V. Lareva¹, E. B. Zhigzhitova¹, N. A. Zhilina²

¹ Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

² Innovative clinic «Academy of Health», Chita 672038, Russian Federation

The aim of the research. Analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) among residents of the Transbaikalian region in different age groups, in men and women, and in medical staff. Assessment of the role of gender, age and medical profession as risk factors for HP infection.

Material and methods. A total of 421 residents of the Transbaikalian region aged 18 to 80 years were examined, of which 328 were women and 93 men, 105 were medical staff and 316 were non-medical specialists. HP was diagnosed by detecting the antigen (Ag) in the stool.

Results. A total of 37 % of the subjects were HP-positive. In medical staff, HP-Ag was detected in stool in 60 % of cases, in non-medical controls – in 29.4 % ($p < 0.001$). The risk of HP infection among medical staff was 3.6 times higher (OR: 3.597; 95 % CI: 2.272 – 5.694). No gender differences were found: women were infected in 36.0 %, men – in 41.0 % ($p = 0.390$). Female medical staff were associated with a significantly higher risk of infection than female non-medical (OR: 4.220; 95 % CI: 2.535 – 7.023; $p < 0.001$), as well as men in the same subgroup (OR: 2.495; 95 % CI: 1.344 – 4.634; $p = 0.004$). Young people aged 18 to 40 years were most often infected (41.5 % - 41.1 %). With increasing age, the proportion of people infected with HP decreased and amounted to only 16.7 % in 70-80 years old ($p > 0.05$). Medical profession increased the chances of having HP infection in each decade of life: 18-29 years – OR: 4.673 (95 % CI: 1.210 – 18.043; $p = 0.02$); 30-39 years – OR: 2.068 (95 % CI: 0.802 – 5.330; $p = 0.13$); 40-49 years – OR: 4.071 (95 % CI: 1.687 – 9.827; $p = 0.002$); 50-59 years – OR: 3.252 (95 % CI: 1.044 – 10.130; $p = 0.037$); 60-69 years – OR: 7.200 (95 % CI: 2.178 – 23.805; $p < 0.001$).

Conclusion. The prevalence of HP in the Transbaikalian region equals 37%. A trend towards a decrease in the number of infected with age has been noted. Risk factors for HP infection include medical professions, which increase the probability of infection by 3.6 times at any age. Female medical specialists are most at risk.

Key words: gastroenterology, *Helicobacter pylori*, prevalence, medical staff, risk factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Luzina EV, Lareva NV, Zhigzhitova EB, Zhilina NA. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Transbaikalian region. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):30-35. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-30-35

Введение

Helicobacter pylori (НР) является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций среди людей. Бактерия колонизирует антральный отдел желудка человека еще в детском возрасте и может персистировать длительное время, не вызывая никаких симптомов. Однако НР является патогеном и всегда вызывает воспаление в желудке. Это положение было признано всеми экспертами, принимавшими участие в составлении Маастрихтских рекомендаций VI пересмотра в 2022 г. [1]. НР передается от человека человеку орально-оральным или фекально-оральным путем. Распространенность бактерии отличается в разных регионах мира. Наибольшее количество инфицированных регистрируется в странах Африки (70,1 %; 95 % ДИ: 62,6 %-77,6 %), Южной Америки (69,4 %; 95 % ДИ: 63,9 %-74,9 %) и Западной Азии (66,6 %; 95 % ДИ: 56,1 %-77,0 %), меньше всего – в Западной Европе (34,3 %; 95 % ДИ: 31,3 %-37,2 %) и Северной Америке (37,1 %; 95 % ДИ: 32,3 %-41,9 %) [2]. В Российской Федерации (РФ) уровень НР-позитивности оценивается от 78,5 % до 38,8 % [2, 3]. Отмечены гендерные и возрастные особенности распространенности инфекции. Была обнаружена положительная связь с лицами среднего возраста (45-64 года) и пожилыми людьми (≥ 65 лет) [4, 5].

К факторам риска заражения НР относят неблагоприятные санитарно-гигиенические условия жизни (загрязненный источник воды, отсутствие канализации, несоблюдение правил гигиены), социально-экономические факторы (скученность проживания, низкий образовательный статус) [6]. Одним из факторов риска признается профессиональная деятельность. Н. Kheyre et al. (2018) в систематическом обзоре продемонстрировали более высокую распространенность НР у субъектов, занятых в сельском, лесном и рыбном хозяйстве, у работников канализации, шахтеров, у лиц, работающих в учреждениях для умственно отсталых, а также у медицинских работников, особенно среди тех, кто работает в отделениях желудочно-кишечного тракта [7]. Оценка наличия НР у врачей в разных городах России обнаружила существенную степень инфицирования – 59 % [8]. Высокий уровень наличия НР среди медицинских работников влечет за собой

проблемы со здоровьем пищеварительной системы в этой профессиональной группе, а также увеличивает вероятность передачи инфекции на рабочем месте.

Цель исследования: анализ распространенности НР среди жителей Забайкальского края в разных возрастных группах, у мужчин и женщин, в т. ч. у медицинских работников, оценка роли пола, возраста и медицинской профессии в качестве факторов риска инфицирования НР.

Материал и методы

В период с 2019 по 2023 гг. было обследовано 421 человек в возрасте от 18 до 80 лет, из них 328 женщин и 93 мужчин. Выделено 2 подгруппы: первая подгруппа (опытная) – медицинские работники в количестве 105 человек, женщин – 91, мужчин – 14, средний возраст $45,32 \pm 12,85$ лет. Вторая подгруппа (контрольная) – лица, не имеющие отношения к медицинской деятельности (немедицинские работники) в количестве 316 человек, женщин – 237, мужчин – 79, средний возраст $46,83 \pm 14,66$ лет ($p=0,938$). В подгруппе медицинских работников было обследовано 46 гастроэнтерологов и 59 врачей других специальностей. Среди обследованных выделены следующие возрастные категории: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 и 70-80 лет (табл. 1).

О наличии бактерии НР судили при обнаружении антигена (АГ) в кале методом одностадийного иммунохроматографического анализа. В описательной статистике использовались средние арифметические и стандартные отклонения – для количественных показателей и абсолютные значения, и процентные частоты – для качественных признаков. Для сравнения количественных признаков использовался критерий Стьюдента, для сравнения качественных признаков – χ^2 Пирсона. Для оценки рисков рассчитывались отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (программное обеспечение Биостатистика).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ЧГМА. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Таблица 1

Распределение обследуемых медицинских и немедицинских работников в зависимости от возраста

Table 1

Age distribution of the surveyed medical and non-medical staff

	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-80 лет
Медицинские работники	13	24	31	16	17	3
Немедицинские работники	40	66	75	60	60	15
Всего:	53	90	106	76	77	18

Таблица 2

Количество инфицированных *Helicobacter pylori* в зависимости от пола

Table 2

Number of the *Helicobacter pylori* infected depending on the gender

	Женщины		Мужчины		ОШ (95 % ДИ)	p
	абс.	%	абс.	%		
Всего, n=156	118	36,0	38	41,0	0,813 (0,508 – 1,302)	0,390
Медицинские работники, n=63	55	60,4	8	57,1	1,146 (0,367 – 3,579)	0,815
Немедицинские работники, n=86	63	26,6	30	38,0	0,591 (0,345 – 1,013)	0,055
ОШ (95 % ДИ)	4,220 (2,535 – 7,023)		2,178 (0,688 – 6,891)			
p	<0,001		0,179			

Результаты и обсуждение

В целом среди всех обследованных антиген НР в кале выявлен у 156 человек, что составило 37 %. У медицинских работников инфекция определялась у 63 человек или в 60 % случаев, что оказалось в 2 раза чаще, чем в сравниваемой подгруппе, где АГ НР в кале регистрировался у 93 человек (29,4 %) (p<0,001) (рис. 1). Вероятность инфицирования НР у медицинских работников оказалась выше в 3,6 раза (ОШ: 3,597; 95 % ДИ: 2,272–5,694). Среди гастроэнтерологов бактерия обнаружена у 26 человек (56,5 %), среди медицинских работников других специальностей несколько чаще – у 37 (62,7 %), однако статистически значимой разницы не получено (p=0,521).

Положительный результат на НР оказался у 118 женщин (36,0 %). У мужчин этот показатель составил 41,0 % (p=0,390) (табл. 2). Гендерных различий в инфицировании НР у медицинских работников не получено: 60,4 % женщин и 57,1 % мужчин (p=0,815). Не было разницы и в мужской популяции – медицинскими и немедицинскими работниками (p=0,179). Однако регистрировались статистически значимые различия в количестве зараженных НР женщин в зависимости от профессиональной деятельности. В группе немедицинских работников АГ НР в кале был обнаружен только в 26,6 % случаев, что оказалось

в 1,4 раза реже по сравнению с мужчинами этой же категории (p=0,055). Женщины-медики были связаны с существенно более высоким риском инфицирования, чем женщины – немедицинские работники (ОШ: 4,220; 95 % ДИ: 2,535–7,023; p<0,001), а также мужчины этой же подгруппы (ОШ: 2,495; 95 % ДИ: 1,344–4,634; p=0,004) (табл. 2).

Хеликобактерная инфекция выявлялась у 22 человек в возрасте 18-29 лет, у 37 – в возрасте 30-39 лет, у 40 – 40-49 лет, у 26 – 50-59 лет, у 27 – 60-69 лет и только у трех в возрасте 70-80 лет. Анализ относительных показателей показал, что наиболее часто инфицированными оказались молодые люди от 18 до 40 лет (41,5–41,1 %). В дальнейшем доля зараженных НР лиц постепенно снижалась и составила только 16,7 % в возрастной категории 70-80 лет, однако статистической значимости не достигла (p>0,05) (рис. 2).

Оценка количества инфицированных НР медицинских работников не обнаружила разницы в зависимости от возраста. Наличие АГ НР в кале демонстрировали примерно в одинаковой степени как молодые врачи (9 человек (69,2 %) в возрасте 18-29 лет, 13 (54,2 %) – в возрасте 30-39 лет, 19 (61,3 %) – 40-49 лет), так и старшее поколение (9 человек (56,3 %) – в возрасте 50-59

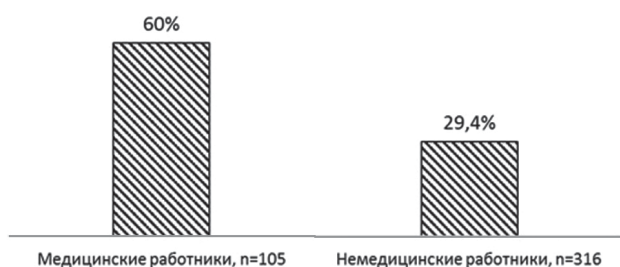


Рисунок 1. Количество инфицированных *Helicobacter pylori* среди обследованных медицинских и немедицинских работников, p<0,001.

Figure 1. Number of the *Helicobacter pylori* infected among the surveyed medical and non-medical staff, p<0.001.

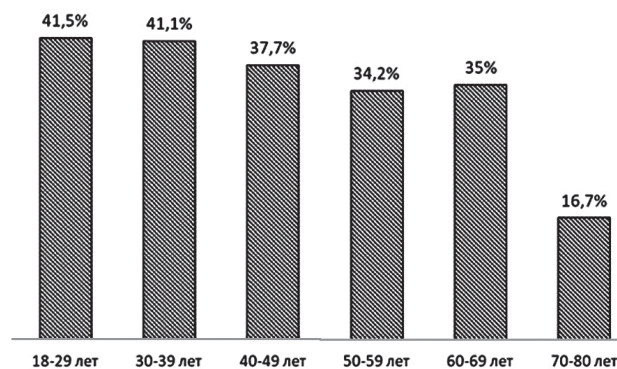


Рисунок 2. Количество инфицированных *Helicobacter pylori* среди всех обследованных в зависимости от возраста, n=421.

Figure 2. Number of the *Helicobacter pylori* infected among all surveyed subjects depending on the age, n=421.

Таблица 3
Вероятность инфицирования *Helicobacter pylori* у медицинских работников в каждом возрастном периоде

Table 3
The probability of *Helicobacter pylori* infection in medical staff in each age period

Возраст	ОШ	95 % ДИ	p
18-29 лет	4,673	1,210 – 18,043	0,020
30-39 лет	2,068	0,802 – 5,330	0,130
40-49 лет	4,071	1,687 – 9,827	0,002
50-59 лет	3,252	1,044 – 10,130	0,037
60-69 лет	7,200	2,178 – 23,805	<0,001

лет, 12 (70,6 %) – 60-69 лет). У 70–80-летних лиц инфекция не определялась. Вместе с тем, у немедицинских работников отмечалось снижение доли инфицированных с возрастом, и были получены статистически значимые различия в количестве положительных результатов на НР по сравнению с группой медиков в каждом десятилетии жизни, кроме возраста 30-39 лет, где $p=0,130$ (рис. 3). Медицинская деятельность повышала шансы иметь хеликобактерную инфекцию в 4,6 раз в возрастной категории от 18 до 29 лет ($p=0,020$), в 4,07 раза в возрасте от 40 до 49 лет ($p=0,002$), в 3,25 раз – от 50 до 59 лет ($p=0,037$) и в 7,2 раза в возрастной группе от 60 до 69 лет ($p<0,001$) (табл. 3).

Исследования, посвященные изучению распространенности НР в мире, в последние годы демонстрируют снижение количества инфицированных людей. Так, в Восточной Африке их число составило 50,98 % (95 % ДИ: 45,05-56,90 %) [9], в Объединенных Арабских Эмиратах 41 % [10], в Венгрии 32 % [11]. Существенное уменьшение числа НР-положительных лиц отмечено в Японии на 7,4–3,1 % с 2008 г. по 2018 г., в Корее на 13,2 % с 2003 по 2018 г., в Китае с 58,3 % (95 % ДИ: 50,7–65,5 %) в период 1983-1994 годов до 40,0 % (95 % ДИ: 38,2–41,8 %) в период 2015-2019 годов [12, 13, 14]. В РФ распространенность НР, по данным D. Bordin et al. (2022), регистрируется на уровне 38,8 %. Самые высокие показатели были зафиксированы в Южном (54,9 %) и Северо-Кавказском (45,1 %) федеральных округах. В Дальневосточном округе число зараженных оказалось 41,2 % в 2017 г. и 37,7 % в 2019 г., в Сибирском округе показатели не изменились – 42,5 % в 2017 г. и 41,2 % в 2019 г. [3]. Забайкальский край в 2015-2018 гг. являлся субъектом Сибирского федерального округа, а с 3 ноября 2018 года был переведен в состав Дальневосточного федерального округа. Полученный нами результат тестирования на НР составляет 37 % и согласуется с работой D. Bordin et al. по Дальневосточному округу. Однако оценка НР-позитивности среди медицинского

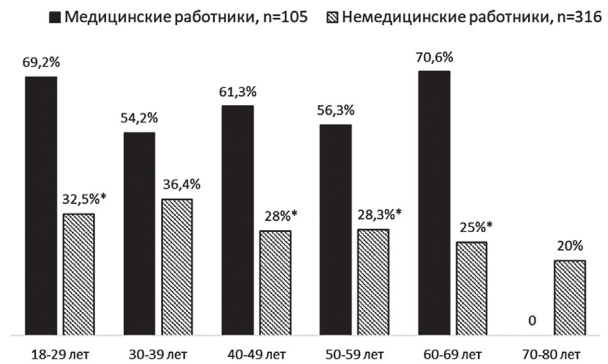


Рисунок 3. Количество инфицированных *Helicobacter pylori* лиц среди обследованных медицинских и немедицинских работников в зависимости от возраста.

Figure 3. Number of the *Helicobacter pylori* infected among the surveyed medical and non-medical staff depending on the age.

сообщества Забайкальского края показала более существенные цифры – 60 %. Этот показатель сопоставим с данными Н.В. Бакулиной с соавт. (2017) при обследовании врачей в разных городах России. При этом большее количество НР-позитивных медицинских работников регистрировалось в Новосибирске (69,2 %), Перми (70,8 %) и Краснодаре (76,2 %) [8]. Исследование Д.С. Бордина с соавт. (2018) показало частоту выявления НР у медицинских работников в Москве – 49,8 %, в Казани – 67 % [15]. Вместе с тем, в Санкт-Петербурге не было получено разницы между числом инфицированных врачей и пациентами с гастроэнтерологическими жалобами (57,8 % и 61,0 % соответственно) [8]. В нашем исследовании уровень инфицированности медицинских работников был существенно выше немедицинского контроля ($p<0,001$), а шансы иметь НР-инфекцию оказались больше в 3,6 раза. Заражение может возникать при тесном личном контакте с инфицированными пациентами или жидкостями их организма. В работе S. Peters et al. (2011) наибольшие риски были отмечены для гастроэнтерологического персонала в целом (ОШ: 1,74; 95 % ДИ: 1,23-2,48), для врачей (ОШ: 1,39; 95 % ДИ: 1,09-1,77) и для медсестер/ассистентов (ОШ: 1,37; 95 % ДИ: 1,08-1,74) [16]. Однако Д. С. Бординым с соавт. (2018) была выявлена более редкая НР-позитивность у гастроэнтерологов (47,6 %), а более высокая у терапевтов (60,9 %) и эндоскопистов (61,5 %) [15]. Н. Kheyre et al. (2018) также обнаружили наибольшую распространенность НР среди эндоскопистов (82,4 %), а самую низкую у анестезиологов (3,8 %) [7]. В нашем исследовании группа гастроэнтерологов оказалась инфицированной реже, чем доктора других специальностей (26 и 37 человек, что составило 56,5 % и 62,7 % соответственно), но эта разница не достигла статистической значимости ($p=0,521$).

Вместе с тем, медицинские работники женского пола имели положительный НР-статус чаще, чем все остальные участники исследования – в 60,4 %. Этот показатель статистически не отличался от количества инфицированных мужчин-медиков (57 %), но был в 2,27 раз выше, чем у женщин и в 1,59 раз выше, чем у мужчин, не имеющих отношения к медицинской деятельности ($p < 0,01$). Влияние пола на уровень заражения НР обсуждался во многих эпидемиологических исследованиях. Так, Gh. Khoder et al. (2021) регистрировали статистическую разницу в числе зараженных женщин (59,37 %) и мужчин (35,25 %) ($p < 0,022$) [4], а С. Martel et al. (2006) достоверно связывали инфекцию НР с мужским полом (ОШ: 1,16; 95 % ДИ: 1,11; 1,22) [17]. Однако чаще всего гендерных различий в распространенности НР не находили: 52,6 % мужчин и 57,6 % женщин ($p = 0,495$), как в работе Р.Г. Плавник с соавт. [18]. Среди медицинских работников также не обнаруживали отличий в НР-позитивности между мужчинами и женщинами (45,9 % и 57,1 %, $\chi^2 = 2,49$; $p = 0,115$, статистически значимой разницы нет) [15]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные. Разница в количестве НР-положительных мужчин и женщин в целом среди обследованных лиц, а также в подгруппах медицинских и немедицинских работников отсутствует. Самые большие шансы заражения зарегистрированы только у женщин-медиков, что может явиться подтверждением наличия профессионального риска.

Возрастной аспект эпидемиологии НР обсуждался всегда. Например, Р. Г. Плавник с соавт. (2019) описывали увеличение количества инфицированных субъектов с повышением возраста: у 18-24-летних – 44,1 %, 25-44-летних – 54,1 % ($p < 0,05$), 45-59-летних – 68,8 %, старше 60 лет – 66,6 % [18]. Подобные результаты получены в Японии: количество инфицированных увеличивалось с 11,0 % в 35 лет до 47,7 % в 65 лет у мужчин и с 10,0 % в 35 лет до 40,0 % в 65 лет у женщин [12]. Такая же тенденция была отмечена у врачей: среди лиц до 30 лет НР-позитивность составила 45,2 %, а в возрасте 51-60 лет – 65,2 %. [8]. Эта закономерность интерпретируется как частично отражающая феномен когорты новорожденных, вызванный более высокой заболеваемостью в прошлом из-за плохих условий жизни и санитарии [19]. Наши результаты свидетельствуют об обратной ситуации. Обнаружено снижение количества НР-позитивности в целом среди всех обследованных лиц с 41,5 % (22 субъекта) в возрасте 18-29 лет, 41,1 % (37 человек) – 30-39 лет до 35 % (27 человек) в возрасте 60-69 лет. У пожилых людей 70-80 лет бактерия определялась крайне редко, всего в трех случаях. Но тем не менее, разница с молодой когортой не достигла статистической значимости ($p > 0,05$). Похожий процесс имел место в подгруппе немедицинских работников.

Отмечалось снижение с 32,5 % (13 человек) в возрасте 18-29 лет до 25 % (15 случаев) у 60-69-летних лиц. S. Tarhane et al. (2019) также получили уменьшение показателей инфицированности с возрастом: 60 % – 60,27 % – от 15 до 44 лет и 29,72 % – 65 лет и старше [20]. Однако мы не регистрировали такой тенденции в подгруппе медицинских работников. В этой категории число зараженных НР оставалось на уровне 69,2 % (9 человек) в возрасте 18-29 лет и 70,6 % (12 случаев) среди 60-69 летних, что было значимо выше по сравнению с немедицинским контролем ($p < 0,05$). Подобная разница отмечена в каждом поколении. Этот факт также подтверждает наличие профессионального риска у медиков.

Заключение

Распространенность НР в Забайкальском крае составляет 37 % (9 % ДИ: 32,4 %-41,7 %). Отмечена тенденция к уменьшению количества зараженных лиц с возрастом. К факторам риска инфицирования НР относится медицинская деятельность, которая увеличивает вероятность заражения в 3,6 раза в любом возрасте. Наиболее подвержены этому риску женщины-медики.

Литература/References

1. Бордин ДС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Мозговой СИ, Андреев ДН, Маев ИВ. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9):5-21. [Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, Mozgovoy SI, Andreyev DN, Maev IV. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5-21. (In Russian)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCWu, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I, Isakov V, Bakulin I, Andreev D, Maev I. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
4. Khoder Gh, Mina S, Mahmoud I, Muhammad JS, Harati R, Burucoa Ch. *Helicobacter pylori* Infection in Tripoli, North Lebanon: Assessment and Risk Factors. *Biology (Basel)*. 2021;10(7):599. DOI: 10.3390/biology10070599
5. Chen R-X, Zhang D-Y, Zhang X, Chen Sh, Huang Sh, Chen Ch, Li D, Zeng F, Chen J, Mo C, Gao L, Zeng J, Xiong J, Chen Zh, Bai F. A survey on *Helicobacter pylori* infection rate in Hainan Province and analysis of related risk factors. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):338. DOI: 10.1186/s12876-023-02973-3

6. Brown L. M. Helicobacter Pylori: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiologic Reviews*. 2000;22(2):283–297. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
7. Kheyre H, Morais S, Ferro A, Costa AR, Norton P, Lunet N, Peleteiro B. The occupational risk of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2018;91(6):657–674. DOI: 10.1007/s00420-018-1315-6
8. Бакулина НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Ильчишина ТА. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;148(12):20–24. [Bakulina NV, Simanenkova VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of Helicobacter pylori infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(12):20–24. (In Russian)]
9. Mnichil Z, Nibret E, Hailegebriel T, Demelash M, Mekonnen D. Prevalence and associated risk factors of Helicobacter pylori infection in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Microbiology* : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]. 2024; 55 (1): 51–64. DOI: 10.1007/s42770-023-01190-0
10. Leja M., Grinberga-Derica I., Bilgiler C., Steininger Ch. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. 2019;24 (1):e12635. DOI: 10.1111/hel.12635
11. Bálint L, Tiszai A, Kozák G, Dóczy I, Szekeres V, Inczei O, Ollé G, Helle K, Róka R, Rosztóczy A. Epidemiologic characteristics of Helicobacter pylori infection in southeast Hungary. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(42):6365–6372. DOI: 10.3748/wjg.v25.i42.6365
12. Abiko S, Hirayama Y, Otaki J, Harada Y, Kawakami K, Toi T, Takamiya T, Kawai T. Changes in prevalence of Helicobacter pylori in Japan from 2008 to 2018: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(9):e058774. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058774
13. Kwon YJ, Kim N, Baek SM, Lee HS, Lee J, Hwang YJ, Yoon H, Cheol Min Shin ChM, Park YS, Kim J-W, Lee DH. The prevalence of histologic atrophy and intestinal metaplasia in the corpus has decreased over 15 years in females in the Korean population. *Helicobacter*. 2019;24(3):e12579. DOI: 10.1111/hel.12579
14. Ren Sh, Cai P, Liu Y, Wang T, Zhang Y, Li Q, Gu Y, Wei L, Yan C, Jin G. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;37(3):464–470. DOI: 10.1111/jgh.15751
15. Бордин ДС, Плавник РГ, Невмержицкий ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Войнован ИН, Эмбутниекс ЮВ. Распространенность Helicobacter pylori среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. [Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhitkiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Voinovan IN, Embutnieks IuV. Prevalence of Helicobacter pylori among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russian)] DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49
16. Peters C, Schablon A, Harling M, Wohlert C, Costa JT, Nienhaus A. The occupational risk of infection among gastroenterologists and their assistants. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:154. DOI: 10.1186/1471-2334-11-154
17. Martel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006;51(12):2292–301. DOI: 10.1007/s10620-006-9210-5
18. Плавник РГ, Бакулина НВ, Мареева ДВ, Бордин ДС. Эпидемиология Helicobacter pylori: клинико-лабораторные параллели. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):16–20. [Plavnik RG, Bakulina NV, Mareyeva DV, Bordin DS. Helicobacter pylori Epidemiology: Clinical and Laboratory Parallels. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):16–20. (In Russian)] DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20
19. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. Helicobacter pylori: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathogens*. 2010;2(1):2. DOI: 10.1186/1757-4749-2-2
20. Tarhane S, Anuk T, Sağlam AG, Özcan HE, Coşkun MR, Büyük F, Otlı S. Helicobacter pylori Positivity and Risk Analysis in Patients with Abdominal Pain Complaints. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2019;53(3):262–273. DOI: 10.5578/mb.68267

Сведения об авторах

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, председатель Забайкальского научно-общества гастроэнтерологов; Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)4683691; e-mail: el.luz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>

Ларёва Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, проректор по научной и международной работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования; председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ; Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)4651244; e-mail: larevanv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>

Жигжитова Евгения Батовна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования; Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)5029841; e-mail: zhigzhitova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1298>

Жилина Наталья Александровна, врач-гастроэнтеролог; инновационная клиника «Академия Здоровья»; адрес: Российская Федерация, 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 13; тел.: +7(924)2774686; e-mail: natali.zhilina.74@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1134-4633>

Author information

Elena V. Luzina, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the TRANS-Baikal Scientific Society of Gastroenterologists; Chita State Medical Academy; Address: 39A Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)4683691; e-mail: el.luz@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>

Nataliya V. Lareva, Dr.Med.Sci., Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Therapy Faculty of Additional Professional Education; Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; Chita State Medical Academy; Address: 39A Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)4651244; e-mail: larevanv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>

Evgenia B. Zhigzhitova, Cand.Med.Sci., assistant of Therapeutic Department of Postgraduate training; Chita State Medical Academy; Address: 39A Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)5029841; e-mail: zhigzhitova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5288-1298>

Nataliya A. Zhilina, Gastroenterologist; Innovative Clinic «Academy of Health», Address: 13, Kohansky St., Chita, Russian Federation 672038; Phone: +7(924)2774686; e-mail: natali.zhilina.74@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1134-4633>

Дата поступления: 23.02.2024

Дата рецензирования: 21.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 23 February 2024

Revision Received 21 March 2024

Accepted 26 March 2024

© ДУНАЙСКАЯ А. А., ЕСИНА Е. Ю., ЛАГУТИНА С. Н., ДОБРЫНИНА И. С., ПАШКОВА А. А.

УДК 616.133.2 616.133.3

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-36-41

Анализ гиполипидемической терапии у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий

А. А. Дунайская, Е. Ю. Есина, С. Н. Лагутина, И. С. Добрынина, А. А. Пашкова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить выраженность атеросклероза сонных артерий у курящих больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и проанализировать гиполипидемическую терапию.

Материал и методы. В исследовании участвовали 444 пациента, которые с учетом статуса курения были разделены на 2 группы. Пациенты первой группы с отрицательным статусом курения образовали первую группу (n=320(72 %), курящие больные - вторую группу (n=124(28 %)). Первая группа была разбита на 4 подгруппы: 1а - относительно здоровые лица (n=45(32 %)); 1б - больные ишемической болезнью сердца (ИБС), (n=38 (12 %)); 1в - больные гипертонической болезнью (ГБ), (n=135(42 %)); 1г - пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) 2 стадии (n=102 (32 %)). Подгруппы 2а, 2б, 2в и 2г состояли из относительно здоровых лиц (n=33(27 %), больных ИБС (n=29(23 %), ГБ 3 стадии (n=23(19 %), ДЭП 3 степени (n=39(31 %)) соответственно. Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, определялся липидный профиль, изучалась гиполипидемическая терапия.

Результаты. По результатам проведенного исследования у больных зарегистрирован гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий, наиболее выраженный у пациентов с положительным статусом табакокурения. Не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП на фоне терапии статинами.

Заключение. Установлена прямая взаимосвязь между курением и стенозом сонных артерий, а также недостижение целевых значений липопротеидов низкой плотности на фоне терапии статинами.

Ключевые слова: курение, атеросклероз, стеноз сонных артерий, статины, целевые уровни липопротеидов низкой плотности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дунайская АА, Есина ЕЮ, Лагутина СН, Добрынина ИС, Пашкова АА. Анализ гиполипидемической терапии у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):36-41. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-36-41

Analysis of lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries

A. A. Dunayskaya, E. Y. Esina, S. N. Lagutina, I. S. Dobryнина, A. A. Pashkova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh 394036, Russian Federation

The aim of the research. To assess the severity of atherosclerosis of the carotid arteries in smoking patients suffering from cardiovascular diseases and to analyse lipid-lowering therapy.

Material and methods. The study involved 444 patients who were divided into 2 groups based on the smoking status. Patients with a negative smoking status formed the first group (n=320 (72 %), smoking patients formed the second group (n=124(28 %)). The first group was divided into 4 subgroups: 1a - relatively healthy individuals (n=45 (32 %)), 1b - patients with coronary heart disease (CHD), (n=38(12 %)), 1c - patients with hypertensive disease (HD), (n=135(42 %)), 1d patients with grade 2 dycirculatory encephalopathy (DEP) (n=102 (32 %)). Subgroups 2a, 2b, 2c and 2d consisted of relatively healthy individuals (n=33(27 %), CHD patients (n=29(23 %), stage 3 HD (n=23(19 %), grade 3 DEP (n=39 (31 %)), respectively. All patients underwent ultrasound duplex scanning of the carotid arteries, the lipid profile was determined, and lipid-lowering therapy was studied.

Results. According to the results of the study, haemodynamically insignificant carotid artery stenosis was registered in patients, most pronounced in patients with a positive smoking status, the target level of LDL cholesterol was not reached against the background of statin therapy.

Conclusion. A direct relationship was established between smoking and carotid artery stenosis, as well as the failure to achieve the target values of low-density lipoproteins during statin therapy.

Key words: smoking, atherosclerosis, carotid artery stenosis, statins, target levels of low-density lipoproteins.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Dunayskaya AA, Esina EY, Lagutina SN, Dobryнина IS, Pashkova AA. Analysis of lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):36-41. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-36-41

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет атеросклероз как вариабельную комбинацию патологических изменений внутренней оболочки артерий с накоплением липидов, углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию

и сопутствующие изменения средней оболочки. Более 8 миллионов человек умирают каждый год от ишемической болезни сердца (ИБС) и сосудистой окклюзии, что составляет около 30 % всех смертей в мире [1]. Ведущим патогенетическим механизмом развития данных заболеваний является атеросклероз. Курение

относят к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, предрасполагающим прогрессированию стеноза сонных артерий [2, 3].

Распространенность потребления табака в странах мира и в России остается высокой, несмотря на существующие эффективные подходы к отказу от курения [4, 5]. Поэтому мы решили еще раз привлечь внимание медицинской общественности к проблеме курения.

Цель исследования – оценить выраженность атеросклероза сонных артерий у курящих больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и проанализировать гиполипидемическую терапию у пациентов, включенных в исследование.

Материал и методы

На базе БУЗ ВО ВГКП №1 за первый квартал 2023 года было обследовано 444 пациента, направленных в кабинет ультразвуковой диагностики кардиологом, невропатологом и терапевтом или обратившихся самостоятельно для проведения ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий (УЗДС), среди них 310 женщин и 134 мужчины. УЗДС проводилось на аппарате SonoScapeSSI-8000Pro. Оценивали выраженность изменений сонных артерий (СА): отсутствие изменений, утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) или стеноз сонных артерий (СА). За увеличение ТИМ принимали величину более 1,1 мм. Определяли выраженность стеноза общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА). По степени стеноза выделяли гемодинамически незначимый стеноз СА – более 25–49 %. Гемодинамически значимым считали стеноз сонных артерий >50 %. У всех исследуемых определялся статус курения. Некурящими считались пациенты, которые никогда не употребляли табачные изделия, курящими – респонденты, которые выкуривали хотя бы одну сигарету в день.

У всех пациентов исследовался уровень общего холестерина (ОХС), за норму принимали значение, не превышающее 5,0 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Нормальными значениями ХС ЛНП считали уровень <3 ммоль/л, ХС ЛВП – меньше 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов – меньше 1,7 ммоль/л.

У больных, включенных в исследование, анализировалась гиполипидемическая терапия с выяснением международного непатентованного названия препарата, его дозы, соответствие дозы статина интенсивности терапии (умеренная или интенсивная) в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР). В качестве суточной дозы высокой интенсивности для аторвастатина рассматривали 40-80 мг, для розувастатина – 20-40 мг. Суточной дозой умеренной интенсивности для аторвастатина считали 10-20 мг, для розувастатина – 5-10 мг.

Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов очень высокого ССР считали <1,4 ммоль/л, для больных

высокого ССР <1,8 ммоль/л. В исследование не включались пациенты, перенесшие COVID-19 за последний год.

В зависимости от статуса курения пациенты были поделены на 2 группы: не курящие и курящие группы 1 и 2 соответственно. С учетом анамнеза заболеваний пациенты первой и второй групп были разделены на подгруппы. 320 (72 %) пациентов, средний возраст которых $64 \pm 11,8$ года, составили первую группу, 124 (28 %) больных, средний возраст которых $63 \pm 15,2$ лет, образовали вторую группу. Подгруппа 1а включала условно здоровых респондентов в числе 45 (32 %) человек, средний возраст $49,0 \pm 16,5$ лет. Подгруппа 1б состояла из пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в количестве 38 (12 %), средний возраст $67,6 \pm 10,2$ лет. Подгруппа 1в – с гипертонической болезнью (ГБ) в числе 135 (42 %) больных, средний возраст $67,4 \pm 8,3$ лет. Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) 2 стадии составили группу 1г в числе 102 (32 %) человек, средний возраст $49 \pm 16,34$ лет. Больные второй группы были поделены на подгруппы: 2а, 2б и 2в, которые были образованы условно здоровыми лицами (33 (27 %), средний возраст $43 \pm 12,4$ лет), больными ИБС (29 (23 %), средний возраст $74,2 \pm 6,9$ лет), пациентами ГБ 3 стадии (23 (19 %), средний возраст $69,0 \pm 7,91$ лет) соответственно. Пациенты, страдающие ДЭП 3 степени (39 (31 %), средний возраст $68,3 \pm 9,2$ лет, были объединены в 2г подгруппу. Условно здоровыми считали респондентов без установленных хронических неинфекционных заболеваний, но имеющих факторы риска их развития.

Для обработки полученных данных использовалась программа Statistica 6.0. Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро-Уилка. С учетом распределения количественных признаков использовали параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Признаки с распределением, отличным от нормального, описывались в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й квартили соответственно. Для описания нормально распределенных признаков использовались средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). Различия между группами определялись с использованием критерия Манна-Уитни и считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Номинальные данные были представлены в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследований ($n, \%$). Оценку статистической значимости различий качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами изучались с помощью критерия Спирмена (коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$). При использовании различных процедур статистического анализа критический уровень значимости для отвержения нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Респонденты 1а и 2а подгрупп и больные 1б и 2б подгрупп, страдающие ИБС, различались по возрасту, $p < 0,001$ и $p = 0,038$ соответственно. Уровень ОХС был выше у больных 2б подгруппы, страдающих ИБС, однако статистически не значимо. Курящие условно здоровые лица имели статистически значимо более высокий уровень ОХС и ХС ЛНП по сравнению с некурящими респондентами (табл. 1).

Пациенты подгрупп 1в и 2в, страдающие ГБ, отличались по возрасту ($p = 0,001$). У больных ГБ 3 стадии с положительным статусом курения статистически значимо был выше уровень ОХС и ХС ЛНП по сравнению с некурящими пациентами ГБ 2 стадии. У курящих табачные продукты и некурящих больных ДЭП статистически значимые различия были получены только по уровню ОХС (табл. 2).

Гемодинамически незначимый стеноз сонных артерий был выявлен у некурящих и курящих респондентов 1а и 2а подгрупп. У курящих больных ИБС 2б подгруппы выраженность атеросклероза сонных артерий была выше, чем у некурящих, статистически значимо – ВСА. Однако в обеих подгруппах стеноз СА был гемодинамически незначимый. Наиболее выраженным в группе курящих больных ИБС был стеноз ОСА (табл. 3).

Мы вновь выявили более выраженный стеноз СА у больных с положительным статусом курения. У больных 2в подгруппы, страдающих ГБ 3 стадии, выраженность стеноза ВСА и НСА была выше, чем ОСА, однако статистически незначимо по сравнению с не употребляющими табачные изделия пациентами. У больных ДЭП не было выявлено стеноза НСА. У больных ДЭП 2г подгруппы стеноз ОСА и ВСА был статистически значимо выше, чем у некурящих пациентов, страдающих ДЭП 1г подгруппы (табл. 4).

Анализ числа пациентов в каждой подгруппе, принимающих гиполипидемическую терапию, продемонстрировал, что все респонденты принимали статины. 10 (26 %) и 10 (34 %) больных ИБС 1б и 2б подгрупп не принимали статины. Количество пациентов, принимающих статины, не отличалось в исследуемых подгруппах в и г. Только 87 (64 %) и 13 (57 %) пациентов 1в и 2в подгруппы соответственно принимали статины. Ситуация с приемом статинов в подгруппах 1г и 2г была аналогичной: препараты данной группы принимали 54 (59 %) и 23 (59 %) респондента 1г и 2г подгрупп соответственно (табл. 5).

Мы проанализировали количество пациентов, принимавших гиполипидемическую терапию в каждой подгруппе. Гиполипидемическое лечение было представлено только статинами, учитывались их суточные дозы и достижение пациентами целевых уровней ХС ЛНП. Пациенты исследуемых подгрупп принимали аторвастатин или розувастатин.

Пациенты подгруппы 1в и 1г подгрупп с ГБ 2 стадии и ДЭП 2 степени соответственно имели высокий

Таблица 1

Липидный профиль у больных исследуемых подгрупп а и б с разным статусом курения

Table 1

Lipid profile in patients of the studied subgroups a and b with different smoking status

Показатель	1а (n=45)	2а (n=33)	p1а-2а	1б (n=38)	2б (n=29)	p1б-2б
ОХС, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,4 [3,8; 5,1]	5,2 [4,9; 5,8]	<0,001	5,7 [4,2; 6,2]	6,5 [5,7; 7,5]	0,293
ХС ЛНП, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,1 [2,7; 3,7]	3,5 [2,7; 4,4]	0,029	3,3 [2,5; 3,9]	3,9 [2,8; 4,3]	0,101
ХС ЛВП, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,3 [1,4; 2,0]	1,0 [0,8; 1,5]	0,248	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,1; 1,8]	0,321
ТГ, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,7 [1,4; 2,09]	1,5 [1,3; 1,9]	0,309	1,5 [1,2; 1,8]	1,5 [1,4; 1,8]	0,742

Таблица 2

Липидный профиль у больных исследуемых подгрупп в и г, с разным статусом курения

Table 2

Lipid profile in patients of the studied subgroups c and d with different smoking status

Показатель	1в (n=135)	2в (n=23)	p1в-2в	1г (n=102)	2г (n=39)	p1г-2г
ОХ, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	6,1 [5,5; 7,0]	6,5 [6,0; 7,8]	<0,001	5,1 [4,2; 5,9]	5,8 [4,3; 6,9]	<0,001
ХС ЛНП, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,9 [3,2; 4,4]	4,0 [3,2; 4,6]	0,002	3,5 [2,9; 4,1]	3,50 [2,4; 4,0]	0,347
ХС ЛВП, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,4 [1,0; 1,9]	1,50 [0,9; 1,9]	0,092	1,40 [1,0; 1,8]	1,30 [0,9; 1,8]	0,634
ТГ, моль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,6 [1,3; 1,9]	1,7 [1,3; 1,8]	0,693	1,6 [1,3; 1,9]	1,7 [1,3; 2,0]	0,949

Таблица 3

Выраженность стеноза сонных артерий у больных подгрупп а и б, с учетом статуса курения

Table 3

The severity of carotid artery stenosis in patients of subgroups a and b, taking into account the smoking status

Показатель	1а (n=45)	2а (n=33)	p1а-2а	1б (n=38)	2б (n=29)	p1б-2б
ОСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	18,0 [18,0; 18,0]	19,0 [15,0; 20,0]	0,081	26,0 [20,0; 30,0]	47,50 [38,0; 60,0]	0,313
ВСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	21,5 [20,0; 23,0]	16,5 [15,0; 20,0]	0,155	21,0 [20,0; 26,0]	44,0 [30,0; 63,0]	0,013
НСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	-	30,0 [30,0; 30,0]	-	25,0 [22,0; 35,0]	45,0 [40,0; 80,0]	0,279

Таблица 4

Выраженность стеноза сонных артерий у больных подгрупп в и г, с учетом статуса курения

Table 4

Severity of carotid artery stenosis in patients of subgroups c and d, taking into account smoking status

Показатель	1в (n=135)	2в (n=23)	p1в-2в	1г (n=102)	2г (n=39)	p1г-2г
ОСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	25,0 [20,0; 30,0]	41,0 [40,0; 50,0]	0,546	19,0 [17,0; 20,0]	39,5 [29,0; 49,0]	<0,001
ВСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	27,0 [23,0; 30,0]	50,0 [43,0; 55,0]	0,334	16,5 [15,0; 20,0]	45,0 [36,0; 50,0]	<0,001
НСА, % Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	30,0 [27,5; 31,0]	50,0 [45,0; 90,0]	0,083	-	-	-

Анализ количества пациентов исследуемых подгрупп, принимающих статины

Table 5

Analysis of the number of patients in the studied subgroups taking statins

Показатель	1а (n=45)	2а (n=33)	$p_{1а-2а}$	1б (n=38)	2б (n=29)	$p_{1б-2б}$
не принимают статины, n (%)	33 (73)	14 (43)	0,001 ($\chi^2=18,06$)	10 (26)	10 (34)	0,142 ($\chi^2=6,86$)
принимают аторвастатин, n (%)	5 (11)	8 (24)	0,004 ($\chi^2=10,99$)	14 (37)	13 (45)	0,022 ($\chi^2=7,57$)
принимают розувастатин, n (%)	7 (16)	11 (33)	0,097 ($\chi^2=4,66$)	14 (37)	6 (21)	0,327 ($\chi^2=2,23$)
Показатель	1в (n=135)	2в (n=23)	$p_{1в-2в}$	1г (n=102)	2г (n=39)	$p_{1г-2г}$
не принимают статины, n (%)	48 (36)	10 (43)	0,368 ($\chi^2=4,29$)	48 (47)	16 (41)	0,830 ($\chi^2=1,47$)
принимают аторвастатин, n (%)	42 (31)	8 (35)	0,530 ($\chi^2=1,26$)	24 (24)	11 (28)	0,663 ($\chi^2=0,82$)
принимают розувастатин, n (%)	45 (33)	5 (22)	0,169 ($\chi^2=3,54$)	30 (29)	12 (31)	0,921 ($\chi^2=0,16$)

10-летний ССР с необходимостью приема статинов в умеренно интенсивной дозе с достижением целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [1, 2]. Суточная доза розувастатина у больных этих подгрупп колебалась от 10 до 40 мг, аторвастатина - от 20 до 40 мг. 11 (8 %) и 21 (15 %) пациентов 1в подгруппы и 11 (28 %) и 6 (15 %) респондентов 1г подгруппы принимали аторвастатин и розувастатин соответственно даже в высокоинтенсивной дозе, однако не достигли целевых значений ХС ЛНП.

Пациенты 1б и 2б подгруппы, страдающие ИБС, а также больные ГБ 3 стадии 2в подгруппы и пациенты 2г подгруппы, страдающие ДЭП 3 стадии, имели очень высокий ССР с необходимостью достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л [1, 2]. Некурящие больные 1б подгруппы принимали аторвастатин в суточной дозе от 10 до 40 мг в сутки. Только 6 (15 %) пациентов принимали высокоинтенсивную дозу аторвастатина. Доза розувастатина у пациентов 1б, 2б, 2в и 2г подгрупп колебалась от 10 до 20 мг в сутки. Только 5 (13 %) больных 1б подгруппы принимали розувастатин в высокоинтенсивной дозе. Аналогичная ситуация с приемом статинов сложилась у больных 2б подгруппы. Только 5 (17 %) респондентов принимали аторвастатин в высокоинтенсивной дозе. Розувастатин в высокоинтенсивной дозе 20 мг в сутки принимали 2 (6 %) из 6 (21 %) пациентов 2б подгруппы, принимающих статины. Среди пациентов 2г подгруппы только 2 (5%) принимали аторвастатин в высокоинтенсивной дозе, розувастатин в высокоинтенсивной дозе принимали 6 (15 %) респондентов 2г подгруппы.

Изучение корреляционных взаимосвязей продемонстрировало умеренную прямую корреляционную взаимосвязь между табакокурением и стенозом ОСА ($r=0,449$; $p<0,001$), стенозом ВСА ($r=0,625$; $p<0,001$). Корреляционная взаимосвязь между положительным статусом курения и стенозом НСА была прямой сильной ($r=0,788$; $p<0,001$), а между положительным статусом табакокурения и уровнем ОХС – прямой умеренной слабой ($r=0,137$; $p=0,342$).

Заключение

Таким образом, только условно здоровые, не использующие табак респонденты имели нормальный

уровень ОХС и доклинический атеросклероз сонных артерий. Наиболее высокие значения ОХС были зафиксированы у больных ИБС и ГБ 3 стадии с положительным статусом табакокурения, относящихся к группам очень высокого ССР с необходимостью достижения целевого уровня ХС ЛНП с целью профилактики прогрессирования атеросклероза <1,4 ммоль/л. Больные ГБ 2 стадии и ДЭП 2 ст. с гемодинамически незначимым стенозом СА относились к группе высокого ССР с необходимостью достижения целевого уровня ХС ЛНП с целью профилактики прогрессирования атеросклероза <1,8 ммоль/л. Однако и эти пациенты не достигли целевого уровня ХС ЛНП. Анализ терапии статинами продемонстрировал наличие в каждой из исследуемых подгрупп пациентов их не принимавших. Среди больных ИБС ГБ 3 стадии и ДЭП 3 ст. с положительным статусом табакокурения 10 (34) %, 10 (43) % и 16 (41) % пациентов соответственно не использовали в комплексном лечении гиполипидемическую терапию. Полученные нами данные подтверждают выводы других авторов о недостаточном приеме стандартной терапии [6]. Пациенты всех подгрупп с положительным статусом курения имели более выраженный стеноз СА по сравнению с некурящими респондентами, однако гемодинамически незначимый. Наиболее выраженным в группе курящих больных ИБС был стеноз ОСА 47,50 [38,0; 60,0], а в группе курящих больных, страдающих ГБ 3 стадии – стеноз ВСА 50,0 [43,0; 55,0] и НСА 50,0 [45,0; 90,0]. У больных ДЭП 3 ст. с положительным статусом курения также преобладал стеноз ВСА 45,0 [36,0; 50,0] и не было обнаружено стеноза НСА. Возможно изучение коморбидной патологии, анамнеза курения, анализа приема антитабачной и никотинзаместительной терапии, а также длительности приема статинов и приверженности пациентов к лечению, что является недостатком нашего исследования, позволит понять особенности атеросклеротического поражения СА у пациентов исследуемых групп.

Исследованиями доказано достоверное уменьшение ТИМ ОСА у больных ИБС при достижении целевых уровней ОХС и ХС ЛНП [7, 8]. Именно у больных с гемодинамически незначимым стенозом СА

важнейшее значение имеет назначение статинов с целью стабилизации структуры атеросклеротических бляшек, снижения прогрессирования ТИМ в случае достижения целевых значений ХС ЛНП [9, 10, 11]. Однако назначение статинов с целью первичной и вторичной профилактики прогрессирования атеросклероза остается недостаточным, как и несоблюдение их доз с учетом подходов к терапии: высокоинтенсивной и умеренно интенсивной [12], что подтвердило и проведенное нами исследование. Также отмечается важность учета имеющихся у человека социально-демографических факторов при назначении лечения статинами, что поможет способствовать приверженности к лечению препаратами данной группы [13].

Таким образом, потребление табака ассоциируется с атерогенными изменениями липидного спектра крови и нарушениями структуры сонных артерий [14, 15], а прекращение курения - с замедлением прогрессирования атеросклеротических бляшек и их стабилизацией. Поэтому важное значение имеет первичная и вторичная профилактика курения в разных возрастных группах [16]. Снижение уровня ХС ЛНП до целевых уровней является первичной точкой для предотвращения сердечно-сосудистых событий [17, 18]. Изучение назначения липидснижающей терапии, приверженности пациентов к лечению, соответствия доз гиполипидемических препаратов интенсивным или умеренным с учетом ССР, назначение терапии с учетом действующих алгоритмов, влияние табакокурения на развитие и прогрессирование атеросклероза сонных артерий является важным направлением дальнейших исследований.

Литература / References

1. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА, Арабидзе ГГ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП, Ахмеджанов НМ, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галстян ГР, Галявич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Дедов ИИ, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Ершова АИ, Иртыга АБ, Карпов ЮА, Кабалава ЖД, Козиолова НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Мартынов АИ, Мешков НА, Небиеридзе ДВ, Недогода СВ, Обрезан АГ, Олейников ВЭ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Ротарь ОП, Скибицкий ВВ, Смоленска ОГ, Соколов АА, Сумароков АБ, Ткачева ОН, Филиппов АЕ, Халимов ЮШ, Чазова ИЕ, Шапошник ИИ, Шестакова МВ, Якушин СС, Шляхто ЕВ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):250-297. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. [Narusheniya lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendacii 2023. Ezhov MV, Kuxarchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Anciferov MB, Ansheles AA, Arabidze GG, Aronov DM, Arutyunov GP, Axmedzhanov NM, Balaxonova TV, Barbarash OL, Bojczov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Dedov II, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregina SYa, Ershova AI, Irtyuga AB, Karpov YuA, Kabalava ZhD, Koziolova NA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva

ED, Kotovskaya YuV, Marty`nov AI, Meshkov NA, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Obrezan AG, Olejnikov VE`, Pokrovskij SN, Ragino YuI, Rotar` OP, Skibiczkiy VV, Smolenska OG, Sokolov AA, Sumarokov AB, Tkacheva ON, Filippov AE, Xalimov YuSh, Chazova IE, Shaposhnik II, Shestakova MV, Yakushin SS, Shlyaxto EV. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250-297. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471

2. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Чернявский МА, Иртыга ОБ, Янишевский СН, Алиева АС, Самочерных КА, Абрамов КБ, Вавилова ТВ, Лукьянчиков ВА, Курапеев ДИ, Ванюркин АГ, Чернова ДВ, Шелуханов НК, Козленок АВ, Кавтеладзе ЗА, Малеванный МВ, Виноградов РА, Хафизов ТН, Иванова ГЕ, Жуковская НВ, Фокин АА, Игнат`ев ИМ, Карпенко АА, Игнатенко ПВ, Астапов ДА, Семенов ВЮ, Порханов ВА, Крылов ВВ, Усачев ДЮ, Светликов АВ, Алякян БГ, Акчурин РС, Чернявский АМ, Конради АО, Шляхто ЕВ. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(11): 76-86. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284. [Rossijskij konsensus po diagnostike i lecheniyu pacientov so stenozom sonny`x arterij. Chernyavskij MA, Irtyuga OB, Yanishevskij SN, Alieva AS, Samocherny`x KA, Abramov KB, Vavilova TV, Luk`yanchikov VA, Kurapeev DI, Vanyurkin AG, Chernova DV, Sheluxanov NK, Kozlenok AV, Kavteladze ZA, Malevanny`j MV, Vinogradov RA, Xafizov TN, Ivanova GE, Zhukovskaya NV, Fokin AA, Ignat`ev IM, Karpenko AA, Ignatenko PV, Astapov DA, Semenov VYu, PORxanov VA, Kry`lov VV, Usachev DYU, Svetlikov AV, Alekyan BG, Akchurin RS, Chernyavskij AM, Konradi AO, Shlyaxto EV. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(11): 76-86. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284

3. Кондрашова ЕА, Невзорова ВА, Присеко ЛГ, Бородий АО, Бондарева ЖВ. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023(5): 38-45. [Kondrashova EA, Nevzorova VA, Priseko LG, Borodij AO, Bondareva ZhV. Vascular dysfunction in young people using various means of nicotine delivery. *Siberian Medical Review*. 2023(5): 38-45. (In Russian)]

4. Сергиенко ИВ, Аншелес АА. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):6472. DOI:10.17116/Cardiobulletin20211601164 [Sergienko IV, Ansheles AA. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Cardiological Bulletin*. 2021;16(1):6472. (In Russian)] DOI:10.17116/ Cardiobulletin20211601164

5. Takahisa Kondo, Yoshihisa Nakano, Shiro Adachi, Toyooki Murohara. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*. 2019;83(10):1980-1985. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0323

6. Кононов СИ, Маль ГС. Влияние розувастатина на толщину комплекса интима медиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно-сосудистого риска. *Фармация и фармакология*. 2018; 6(2):182-196. DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196. [Kononov SI, Mal`GS. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease of different gender and cardiovascular risk profile. *Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 6(2):182-196. (In Russian)] DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196

7. Погорелова ОА, Трипотень МИ, Хамчиева ЛШ, Мельников ИС, Козлов СГ, Балахонова ТВ. Динамика ультразвуковых параметров каротидного атеросклероза у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: данные 7-летнего наблюдения. *Кардиологический вестник*. 2022; 17(2-2):134. [Pogorelova OA, Tripoten' MI, Hamchieva LSH, Mel'nikov IS, Kozlov SG, Balahonova TV. Dynamics of ultrasound parameters of carotid atherosclerosis in patients with moderate cardiovascular risk according to the SCORE scale: data from a 7-year follow-up. *Cardiological Bulletin*. 2022; 17(2-2):134. (In Russian)]

8. Рубаненко ОА, Динамика морфологических изменений артерий брахиоцефального ствола под влиянием терапии аторвастатином у пациентов высокого риска. *Наука и инновации в медицине*. 2018; 3(11):35-38. [Rubanenko OA, Dynamics of morphological changes in brachiocephalic trunk arteries influenced of atorvastatin therapy in patients of high risk. *Science and Innovations in Medicine*. 2018; 3(11):35-38. (In Russian)]

9. Kadoglou NP, Khattab E, Velidakis N, Patsourakos N, Lambadiari V, Kadoglou NP. A new approach of statin therapy in carotid atherosclerosis: Targeting indices of plaque vulnerability on the top of lipid-lowering. *Kardiologia Polska*. 2022;80(9):880-890. DOI: 10.33963/KP.a2022.0155

10. Zheng H, Li H, Wang Y, Li Z, Hu B, Li X, Fu L, Hu H, Nie Z, Zhao B, Wei D, Karlson BW, Bots ML, Meng X, Chen Y, Wang Y; METEOR-China Investigators. Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study. *Stroke*. 2022 Oct;53(10):3004-3013. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031877

11. Серебрякова ВН, Головина ЕА, Кавешников АВ, Кавешников СВ Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет*. 2020; 23(5): 434-441. DOI: 10.14341/DM12563 [Serebryakova VN, Golovina EA, Kaveshnikov AV, Kaveshnikov SV. Prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with type 2 diabetes mellitus and comorbid cardiovascular diseases. *Diabetes mellitus*. 2020; 23(5): 434-441. DOI: 10.14341/DM12563 (In Russian)]

12. Сафарян АС, Выгодин ВА. Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(12):89-96. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3445. [Safaryan AS, Vygodin VA. Analiz lipidsnizhayushchej terapii v zavisimosti ot social'no-demograficheskikh faktorov v pervichnom zvene zdavoohraneniya v ramkah issledovaniya ARGO. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(12):89-96. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3445 (In Russian)]

13. Parmar MP, Kaur M, Bhavanam S, Mulaka GSR, Ishfaq L, Vempati R, C MF, Kandepi HV, Er R, Sahu S, Davalgi S. A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Cureus*. 2023;15(4):e38073. DOI: 10.7759/cureus.38073. PMID: 37234135; PMCID: PMC10208588

14. Есина ЕЮ, Зуйкова АА, Скиба ОС. Выбор оптимального метода отказа от курения с учетом индивидуальных

особенностей курящего студента. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2):470-472. [Esina EYU, Zujkova AA, Skiba OS. Choice of optimal method to give up smoking taking into consideration individual features of smoking students. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2011; 18(2):470-472. (In Russian)]

15. Stein JH, Smith SS, Hansen KM, Korcarz CE, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Longitudinal effects of smoking cessation on carotid artery atherosclerosis in contemporary smokers: The Wisconsin Smokers Health Study. *Atherosclerosis*. 2020; (315):62-67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.010

16. Nezu T, Hosomi N. Usefulness of Carotid Ultrasonography for Risk Stratification of Cerebral and Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020; 27(10):1023-1035. DOI: 10.5551/jat.RV17044

17. Sakuma M, Iimuro S, Shinozaki T, Kimura T, Nakagawa Y, Ozaki Y, Iwata H, Miyauchi K, Daida H, Suwa S, Sakuma I, Nishihata Y, Saito Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Ohashi Y, Taguchi I, Toyoda S, Inoue T, Nagai R, Sakuma M. Optimal target of LDL cholesterol level for statin treatment: challenges to monotonic relationship with cardiovascular events. *BMC Medicine*. 2022; 20(1):441. DOI: 10.1186/s12916-022-02633-5. BMC Med. 2022. PMID: 36372869

Сведения об авторах

Дунайская Анастасия Андреевна, студентка, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7(473)2603432; e-mail: biohim47@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5455-1524>

Есина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7(473)2603432; e-mail: elena.esina62@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7048-9428>

Лагутина Светлана Николаевна, ассистент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7(473)2603432; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Добрынина Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7(473)2603432; e-mail: dobyrnina84@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7(473)2603432; e-mail: apashkova@vrngmu.ru, <http://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

Author information

Anastasia A. Dunayskaya, student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10, Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2603432; e-mail: biohim47@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5455-1524>

Elena Yu. Yesina, Dr. Med. Sci., Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10, Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2603432; e-mail: elena.esina62@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7048-9428>

Svetlana N. Lagutina, Assistant, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +7(473)2603432; e-mail: svlagutina97@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Irina S. Dobrynina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036, tel.: +7(473)2603432; e-mail: dobyrnina84@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Anna A. Pashkova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, Russian Federation 394036, Phone: +7(473)2603432; e-mail: apashkova@vrngmu.ru, <http://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

Дата поступления: 04.12.2023

Дата рецензирования: 28.02.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 04 December 2023

Revision Received 28 February 2024

Accepted 26 March 2024

© ТИХОНОВ А. М., ЗАХАРОВ А. В., КОВАЛЕВСКАЯ М. Н., РОМАНОВ В. В., ЖЕВЕДЬ Н. Л., ЭРГЕШОВ А. Э.

УДК 616.24-002.5:616.8-085.84

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-42-49

Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения деструктивного туберкулёза лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

А. М. Тихонов¹, А. В. Захаров¹, М. Н. Ковалевская¹, В. В. Романов¹, Н. Л. Жеведь¹, А. Э. Эргешов^{1,2}

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва 127473, Российская Федерация

Цель исследования. Необходимость совершенствования подходов для повышения эффективности лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

Материал и методы. В исследование было включено 64 больных с деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких. Были сформированы две группы больных, сопоставимых по основным возрастным-половым и клинико-рентгенологическим характеристикам. В 1 группе у 32 больных использовались консервативные методы лечения, во 2 группе у 32 больных в комплексе лечения применялись хирургические методы. Все наблюдаемые больные были бактериовыделителями с МЛУ возбудителя, при этом у 37/64-57,8 % больных была установлена пре-ШЛУ, у 9/64-14,1 % – ШЛУ-МБТ (в дефиниции до 2021 г.). По данным анамнеза, оперативное лечение до поступления в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» проводилось у 9/64-14,1 % больных, в том числе у 6/32-18,8 % больных 1 группы и 3/12-9,4 % – 2 группы. Основным критерием эффективности являлось успешное завершение лечения к 24 месяцу химиотерапии (или ранее при достижении необходимых показателей), характеризующееся прекращением бактериовыделения и закрытием полостей деструкции.

Результаты. Было установлено, что эффективность лечения больных с деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом при применении в комплексе лечения хирургических методов позволяет добиться значимо высоких результатов по динамике конверсии мокроты методом посева и закрытию полостей распада по сравнению с больными, в лечении которых использовались только консервативные методы лечения. Стоимость лечения всех больных при использовании только консервативных методов составила 44,07 млн рублей, в то время как применение в комплексе лечения хирургических методов у сопоставимой по всем клинико-рентгенологическим параметрам группы больных снизило стоимость лечения на 12,69 млн рублей.

Заключение. Показатель эффективности химиотерапии и фармакоэкономических показателей в группе больных с деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких, в комплексе лечения которых применялись хирургические методы лечения, выше, чем у больных, у которых использовались только консервативные методы. К исходу 24 мес. лечения у всех больных с использованием в комплексе хирургических методов был зафиксирован эффективный курс химиотерапии. Использование хирургии также позволило избежать неэффективных курсов химиотерапии и летальных исходов в этой группе больных. При этом показатели эффективных исходов лечения между группами имели статистическую значимость ($p < 0,01$). По расчетам показано, что использование в комплексе лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя хирургических методов снижает стоимость лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, эффективность лечения, хирургическое лечение, фармакоэкономика, отдаленные результаты лечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Тихонов АМ, Захаров АВ, Ковалевская МН, Романов ВВ, Жеведь НЛ, Эргешов АЭ. Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения деструктивного туберкулёза лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):42-49. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-42-49

Clinical and pharmacoeconomic aspects in treatment of destructive pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen

A. M. Tikhonov¹, A. V. Zakharov¹, M. N. Kovalevskaya¹, V. V. Romanov¹, N. L. Zheved¹, A. E. Ergeshov^{1,2}

¹ Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

² Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow 127473, Russian Federation

The aim of the research. The need to improve the approaches to increasing the efficacy of treatment for patients with destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR pathogen.

Material and methods. The study enrolled 64 patients with destructive MDR/XDR pulmonary tuberculosis. Two groups of patients were formed, comparable in basic age-gender and clinical-radiological characteristics. In group 1, conservative methods of treatment were used in 32 patients; in group 2, surgical methods were used in the treatment complex in 32 patients. All observed patients excreted the bacteria with MDR of the pathogen, while 37/64-57.8 % of the patients had pre-XDR, and 9/64-14.1 % had XDR-MBT (as defined until 2021). According to their medical history, surgical treatment before admission to the clinic of the FSBI "CTRI" was carried out in 9/64-14.1 % of patients, including 6/32-18.8 % of patients of group 1 and 3/12-9.4 % of group 2. The main criterion of efficacy was the successful completion of treatment by the 24th month of chemotherapy (or earlier when the necessary indicators were reached), characterised by the cessation of bacterial excretion and the closure of the destruction cavities.

Results. It has been found that the efficacy of treatment for patients with destructive MDR/XDR tuberculosis when using surgical methods in the treatment complex allows to achieve significantly high results in the dynamics of sputum culture conversion and closure of decay cavities compared with patients in the treatment of which only conservative methods were used. The cost of treatment of all patients using only conservative methods amounted to 44.07 million rubles, while the use of surgical methods in the treatment complex in a group of patients comparable in all clinical and radiological parameters reduced the cost of treatment by 12.69 million rubles.

Conclusion. The indicator of the effectiveness of chemotherapy and pharmacological and economic indicators in the group of patients with destructive MDR/XDR pulmonary tuberculosis, in the complex treatment of which surgical methods of treatment were used, is higher than in patients who used only conservative methods. By the end of 24 months of treatment, an effective course of chemotherapy was recorded in all patients using a complex of surgical methods. The surgery also made it possible to avoid ineffective chemotherapy courses and deaths in this group of patients, while the indicators of effective treatment outcomes between the groups had statistical significance ($p < 0.01$). According to calculations, it has been shown that the use of surgical methods in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with MDR/XDR pathogen reduces the cost of treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, drug resistance, treatment efficacy, surgical treatment, pharmacoeconomics, long-term treatment results.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tikhonov AM, Zakharov AV, Kovalevskaya MN, Romanov VV, Zheved NL, Ergeshov AE. Clinical and pharmacoeconomic aspects in treatment of destructive pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance of the pathogen. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):42-49. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-42-49

Введение

Проблема лечения больных деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких (МЛУ/ШЛУ-Д-ТБЛ) является центральной в повестке современной клинической фтизиатрии. Эта категория пациентов отличается рядом принципиальных особенностей. Формирование деструкциикратно повышает риски прогрессирования процесса [1]. Высокая плотность микобактериальной популяции в каверне значительно увеличивает вероятность амплификации лекарственной устойчивости возбудителя, что в условиях уже имеющейся МЛУ/ШЛУ резистентности МБТ быстро приводит к тотальной лекарственной устойчивости [2]. Морфофункциональная перестройка лёгочной ткани в перикавитарной зоне резко ограничивает поступление химиопрепаратов в зону микробной популяции [3]. Указанные выше обстоятельства значительно снижают эффективность консервативных мероприятий. Остаточные туберкулёзные изменения после излечения деструктивных форм МЛУ/ШЛУ туберкулёза сохраняют высокий риск рецидива с ограниченными шансами дальнейшей эффективной химиотерапии в условиях тотальной ЛУ возбудителя. Таким образом, наиболее оптимальным методом лечения деструктивного МЛУ/ШЛУ туберкулёза лёгких является хирургическое лечение [4]. Принципиальным вопросом является определение длительности предоперационной подготовки [5]. Прежняя концепция подхода к оперативному лечению, когда исчерпаны возможности консервативной терапии в условиях деструктивного МЛУ/ШЛУ туберкулёза лёгких, не является оправданной. Желание излечить больного консервативными методами и продолжение химиотерапии в условиях ограниченного спектра лекарственной чувствительности возбудителя на фоне неубедительной «положительной» динамики процесса чаще приводит к прогрессированию процесса, нарастанию спектров лекарственной устойчивости возбудителя, увеличению объёма оперативных вмешательств, инвалидизации и ухудшению прогноза заболевания [6]. Следует также учитывать, что остаточные изменения в исходе консервативного излечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза лёгких, содержащие большой объём резистентного возбудителя, представляют высокий риск реактивации и рецидива заболевания [7].

На фоне пандемии COVID-19 отмечается рост деструктивных форм туберкулёза лёгких (ДФТЛ). Если в 2020 году доля ДФТЛ среди впервые выявленных больных составляла 42,9 %, то в 2021 году она увеличилась на 8,9 % и составила 46,7 %. На фоне роста МЛУ возбудителя среди впервые выявленных больных (2019 г. – 32,8 %; 2022 г. – 33,8 %) опережающими темпами растёт ШЛУ-МБТ (2019 г. – 20,6 % от МЛУ; 2022 г. – 25,4 %) [8]. На этом фоне на низком уровне в течение многих лет остается показатель клинического излечения, в 2020 г. он составил 48,2 %. Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания (ТОД) к 12 мес. лечения по итогам 2020 года также имеют неудовлетворительные показатели: клиническое излечение – 52,7 %, прекращение бактериовыделения – 67,7 %, закрытие каверн – 60,1 %, абациллирование контингентов с МЛУ-МБТ – 37,4 %. В условиях стагнации показателей эффективности лечения туберкулёза лёгких оперативная активность снижается. Доля оперированных впервые выявленных больных в 2020 г. составила 6,7 % (2019 г. – 8,5 %), больных ТОД из контингентов – 6,3 % (2019 г. – 7,9 %), больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких (ФК ТБЛ) – 8,6 % (2019 г. – 10,7 %) [9].

Больных деструктивным МЛУ/ШЛУ ТБ лёгких отличает медленная элиминация и накопление в популяции по причине низкой эффективности лечения. Являясь массивными бактериовыделителями, эта категория больных оказывает значительное влияние на эпидемиологию туберкулёза, в том числе на инфицирование резистентными штаммами детей и подростков. Важной стороной проблемы является экономическая составляющая [10]. По оценкам специалистов, стоимость лечения больного с МЛУ/ШЛУ возбудителя составляет не менее 300-500 тыс. рублей. При этом исход заболевания не всегда положительный [11]. Значительные экономические потери связаны с инвалидизацией пациента [12].

Актуальной проблемой современной фтизиатрии является сокращение сроков лечения [13]. Более широкое и своевременное использование оперативного лечения у больных деструктивным МЛУ/ШЛУ-ТБ лёгких создаёт реальные предпосылки к укорочению сроков химиотерапии и улучшению прогноза

заболевания [14, 15]. Рациональное использование хирургии формирует стратегию сдерживания роста лекарственной устойчивости возбудителя.

Целью настоящего исследования является необходимость совершенствования подходов для повышения эффективности лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Для достижения данной цели был проведён сравнительный клинико-экономический анализ эффективности применения хирургического лечения у данной категории больных. В задачи исследования входило:

1. Изучить современные клинические особенности течения деструктивного МЛУ/ШЛУ туберкулёза лёгких.

2. Оценить в сравнительном аспекте клиническую и экономическую результативность применения хирургического лечения у данной категории больных.

3. Провести сравнительный анализ отдалённых исходов у больных с деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких с использованием хирургических и консервативных методов лечения.

Материал и методы

Проведено сравнительное ретроспективное исследование в формате «случай-контроль» 64 больных туберкулёзом лёгких. Были сформированы две группы больных, сопоставимых по основным возрастным-половым и клинико-рентгенологическим характеристикам. В 1 группе у 32 больных использовались консервативные методы лечения, во 2 группе у 32 больных в комплексе лечения применялись хирургические методы. У 6/32-18,8 % больных 1 группы и 4/32-12,5 % 2 группы использовалась методика лечебного эндобронхиального клапана. В 1 группе причинами непроведения оперативного лечения были следующие обстоятельства: достигнутая положительная динамика процесса в лёгких на фоне проводимой терапии (12/32-37,5 %), отказ от операции (11/32-34,4 %), двусторонний распространённый туберкулез лёгких (8/32-25,0 %), декомпенсация сопутствующей патологии и низкие функциональные резервы организма (в одинаковой доле по 4/32-12,5 %), прерывание основного курса химиотерапии (1/32-3,1 %). Критерии включения в исследование: установленный туберкулёз лёгких с бактериовыделением, при этом возбудитель как минимум должен быть устойчив к рифампицину и изониазиду одновременно. Не включали в исследование пациентов с опухолевыми заболеваниями, в том числе в анамнезе. Женщин было 38/64-59,4 %, мужчин – 26/64-40,6 %. Медиана возраста составила 36,7 лет (Q25-Q75 32,4-40,1). Впервые выявленных больных было 9/64-14,1 %, ранее леченных – 48/64-75,0 %, с рецидивами заболевания – 7/64-10,9 %. В структуре клинических форм преобладали фиброзно-кавернозный (24/64-36,9 %), кавернозный (12/64-18,5 %) и туберкулёма лёгких (7/64-10,8 %). Среди сопутствующих заболеваний чаще наблюдались

хронический бронхит (10/64-20,4 %), сахарный диабет (7/64-14,3 %) и вирусные гепатиты (7/64-14,3 %). Двусторонние поражения наблюдались у 23/64-35,9 % больных, изолированные поражения правого лёгкого – у 37,5 %, левого – у 26,6 %. Полости распада отмечались у 54/64-84,4 % больных, при этом у 31/64-57,4 % были множественными, а у 24/64-44,4 % имели фиброзный характер. Все наблюдаемые больные были бактериовыделителями с МЛУ возбудителя, при этом у 37/64-57,8 % больных была установлена пре-ШЛУ, у 9/64-14,1 % – ШЛУ-МБТ (в дефиниции до 2021 г.). По данным анамнеза оперативное лечение до поступления в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» проводилось у 9/64-14,1 % больных, в том числе у 6/32-18,8 % больных 1 группы и 3/12-9,4 % 2 группы. Средняя длительность госпитализации составила 6,8 месяца. Основным критерием эффективности являлось успешное завершение лечения к 24 месяцу химиотерапии (или ранее при достижении необходимых показателей), характеризующееся прекращением бактериовыделения и закрытием полостей деструкции.

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков – абсолютными значениями и относительными частотными показателями, выраженными в процентах. Для количественных признаков – медианами и квартилями.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий χ^2 -Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст и пол наблюдаемых больных представлены в таблице 1.

В обеих группах больше было женщин – 20/32-62,5 % и 18/32-56,3 %, пациенты до 40 лет составили 24/32-75,0 % и 23/32-71,9 % соответственно в 1 и 2 группах, при этом медиана возраста составила в 1 группе 32 года (25,5; 40), во 2 группе – 35 лет (27; 42). Статистически значимых отличий по возрасту и полу больных в наблюдаемых группах не наблюдалось, больные были сопоставимы по данным характеристикам. Впервые выявленных больных было 5/32-15,6 % и 4/32-12,5 %, ранее леченных – 22/32-68,8 % и 26/32-81,3 %, больных с рецидивами – 5/32-15,6 % и 2/32-6,3 % в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$).

Клинические формы туберкулёза лёгких представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют, что статистически значимых различий между группами по формам туберкулёза не наблюдалось ($p > 0,05$). При этом во 2 группе доля больных с хроническими деструктивными формами туберкулёза лёгких (фиброзно-кавернозный + цирротический) была несколько

Таблица 1
Возраст и пол больных

Table 1
Age and gender of the patients

Показатель	1 группа n=32		2 группа n=32		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
мужчины	12	37,5	14	43,8	0,259	0,611
женщины	20	62,5	18	56,3	0,259	0,611
до 30 лет	13	40,6	11	34,4	0,267	0,606
30-39	11	34,4	12	37,5	0,068	0,795
40-49	5	15,6	6	18,8	0,110	0,741
50-59	2	6,3	2	6,3	0,000	1,000
60 и старше	1	3,1	1	3,1	0,000	1,000

Таблица 2
Клинические формы туберкулёза лёгких

Table 2
Clinical forms of pulmonary tuberculosis

Форма туберкулёза лёгких	1 группа		2 группа		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
инfiltrативный	5	15,6	1	3,1	2,943	0,087
диссеминированный	4	12,5	2	6,3	0,736	0,392
очаговый	1	3,1	0	0	1,016	0,314
туберкулёма	2	6,3	5	15,6	1,444	0,230
кавернозный	7	21,9	5	15,6	0,410	0,522
фиброзно-кавернозный	11	34,4	12	37,5	0,068	0,795
цирротический	1	3,1	4	12,5	1,953	0,163
туберкулезный плеврит	0	0	1	3,1	1,016	0,314
казеозная пневмония	1	3,1	2	6,3	0,350	0,555

выше – 37,5+12,5 %=50,0 % и 34,4+3,1 %=37,5 %. Полости распада наблюдались у 26/32-81,3 % больных 1 группы и 28/32-87,5 % – 2 группы ($p>0,05$).

Распространённость специфических изменений по лёгочной ткани и характеристики полостных образований представлены в таблице 3.

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий по основным параметрам рентгенологических изменений у больных наблюдаемых групп, включая размер и характер полостей в лёгких, следует отметить несколько более выраженный характер изменений у больных 2 группы. Как уже отмечалось, все больные в 1 и 2 группах были бактериовыделители с МЛУ возбудителя. При этом в 1 группе у 23/32-71,9 % определялась пре-ШЛУ и у 1 больного – ШЛУ-МБТ, во 2 группе – соответственно у 17/32-53,1 % ($p=0,122$) и 8/32-25,0 % ($p=0,01$). Таким образом, во 2 группе больных статистически значимо было больше больных с ШЛУ возбудителя.

У 25/32-78,1 % больных 2 группы оперативное лечение было проведено в 1 этап, у 6/32-18,8 % – в два

Таблица 3
Распространённость изменений и характеристика полостей

Table 3
Prevalence of changes and characteristics of cavities

Распространённость изменений						
Показатель	n	%	n	%	χ^2	p
1-2 сегмента 1 лёгкого	4	12,5	2	6,3	0,736	0,392
в пределах 1 доли	7	21,9	9	28,1	0,333	0,564
1 лёгкое (> 1 доли)	10	31,3	9	28,1	0,075	0,785
оба лёгких	11	34,4	12	37,5	0,068	0,795
Локализация изменений						
правое лёгкое	5	16	8	25,0	0,869	0,352
в/д правого лёгкого	2	6	6	18,8	2,286	0,131
н/д правого лёгкого	2	6	1	3,1	0,350	0,555
левое лёгкое	5	16	2	6,3	1,444	0,230
в/д левого лёгкого	3	9	1	3,1	1,067	0,302
н/д левого лёгкого	4	13	2	6,3	0,736	0,392
оба лёгких	11	34	12	37,5	0,068	0,795
Полости распада CV (+)						
единичные CV(+)	12	46,2	11	39,3	0,068	0,795
множественные CV(+)	14	53,8	17	60,7	0,563	0,454
до 2 см	7	26,9	5	17,9	0,410	0,522
2-4 см	14	53,8	17	60,7	0,563	0,454
более 4 см	5	19,2	6	21,4	0,110	0,741
пневмоиогенные	8	30,8	10	35,7	0,309	0,579
эластические	7	26,9	5	17,9	0,410	0,522
фиброзные	11	42,3	13	46,4	0,267	0,606

этапа и у 1 больного потребовалось три этапа оперативного лечения. Таким образом, всего было проведено 40 оперативных вмешательств. Характер и объём оперативных вмешательств представлены в диаграмме на рисунке 1.

Таким образом, как следует из данных диаграммы, у 65 % больных применялись различные по объёму виды резекций лёгких, включая пульмонэктомию. При этом наиболее частым видом оперативного вмешательства были комбинированные резекции лёгкого – 9/40-22,5 % и резекции верхней доли – 8/40-20,0 %, у 6/40-15,0 % больных использовались различные виды торакопластик.

Сроки проведения оперативного лечения у больных 2 группы представлены в диаграмме на рисунке 2.

Как следует из данных диаграммы на рисунке 2, наиболее часто оперативные вмешательства проводились через 4 месяца после начала химиотерапии – 16/40-40,0 %, при этом все впервые выявленные пациенты (4 больных) были прооперированы через 2 месяца после начала химиотерапии.



Рисунок 1. Виды оперативных вмешательств.
Figure 1. Types of surgical intervention.

Продолжительность госпитализации представлена в таблице 4.

Таким образом, длительность госпитализации со сроком более 12 месяцев статистически значимо чаще наблюдалась в 1 группе больных без оперативного лечения ($p < 0,05$).

Данные о сопутствующих заболеваниях представлены в диаграмме на рисунке 3.

В структуре сопутствующей патологии преобладали бронхолегочные заболевания, сахарный диабет, неврологические расстройства. При этом статистически значимых различий между показателями наблюдаемых групп не установлено ($p > 0,05$).

Динамика прекращения бактериовыделения представлена в таблице 5.

Как следует из табл. 5, наблюдается статистически значимая разница показателей эффективности лечения по критерию прекращения бактериовыделения к 12 мес. лечения ($p < 0,01$).

Динамика излечения полостей деструкции, в том числе хирургическим методом у больных 2 группы, представлена в таблице 6.

Использование в комплексе лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких хирургических методов, как следует из данных табл. 6, обеспечило статистически значимое превосходство по показателю излечения полостей в лёгких к 6 месяцам и 12 месяцам лечения ($p < 0,01$).

Итоговые результаты химиотерапии больных к исходу 24 мес. лечения представлены в таблице 7.

К исходу 24 мес. лечения у всех больных 2 группы был зафиксирован эффективный курс химиотерапии. Использование в комплексе химиотерапии хирургического лечения позволило избежать неэффективных курсов химиотерапии и летальных исходов в этой группе больных. По показателям ЭКХТ и НЭКХТ между группами наблюдалась статистическая значимость различий ($p < 0,01$ и $p < 0,05$).

Таблица 4
Продолжительность госпитализации

Table 4

Duration of hospitalisation

Сроки госпитализации	1 группа		2 группа		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
до 3-х месяцев	0	0	1	3,1	1,016	0,314
до 4-х месяцев	3	9,4	7	21,9	1,896	0,169
до 6-ти месяцев	8	25,0	7	21,9	0,087	0,768
до 8-ми месяцев	7	21,9	6	18,8	0,097	0,757
до 10-ти месяцев	5	15,6	9	28,1	1,463	0,227
до 12-ти месяцев	3	9,4	1	3,1	1,067	0,302
более 12-ти месяцев	6	18,8	1	3,1	4,199	0,041

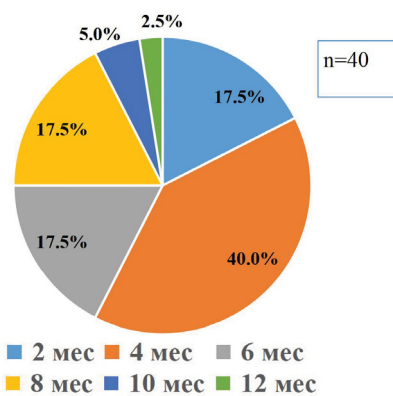


Рисунок 2. Сроки проведения оперативного лечения.
Figure 2. Terms of surgical treatment.

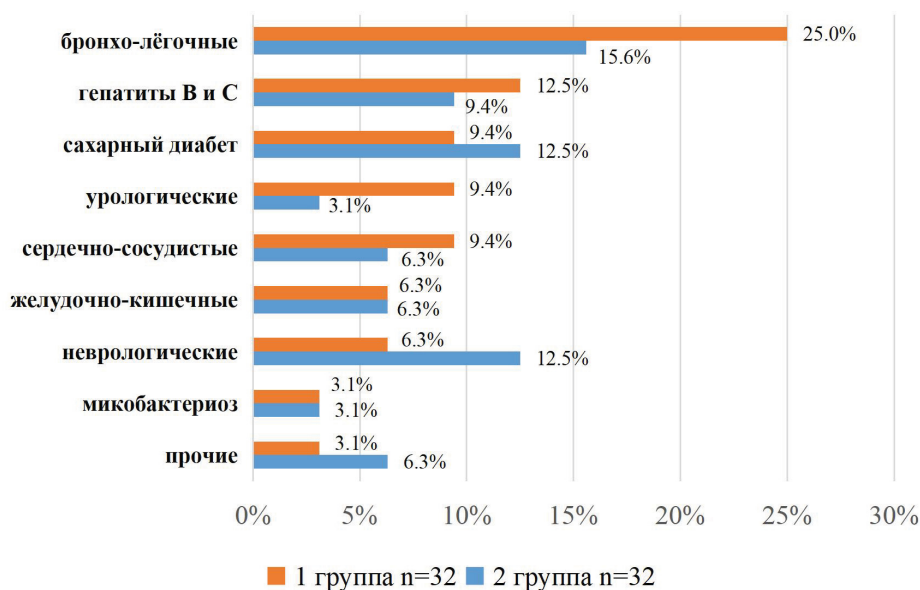


Рисунок 3. Сопутствующие заболевания.
Figure 3. Concomitant diseases.

Таблица 5
Прекращение бактериовыделения
к 6 и 12 месяцам лечения

Cessation of bacterial excretion
by months 6 and 12 of treatment

Сроки лечения	1 группа n=32		2 группа n=32		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	17	53,1	24	75,0	3,326	0,069
К 12 месяцам	25	78,1	32	100	7,860	0,006

Таблица 6

Заживление полостей деструкции
к 6 и 12 месяцам лечения

Healing of destruction cavities
by months 6 and 12 of treatment

Сроки лечения	1 группа n=26		2 группа n=28		Статистика	
	n	%	n	%	χ^2	p
К 6 месяцам	6	23,1	18	64,3	9,272	0,003
К 12 месяцам	17	65,4	27	96,4	8,610	0,004

Отдалённые результаты наблюдения больных представлены в таблице 8.

Данные, представленные в таблице 8, свидетельствуют о более предпочтительных показателях отдалённых результатов химиотерапии к исходу 2 лет наблюдения, несмотря на отсутствие статистической значимости сравниваемых показателей ($p > 0,05$).

Существенным критерием в оценке лечебных мероприятий в современных условиях является

Таблица 7
Результаты лечения к исходу 24 месяца лечения

Treatment results by the end of 24 months of treatment

Исход лечения	1 группа		2 группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
ЭКХТ	25	78,1	32	100	7,860	0,006
НЭКХТ	5	15,6	0	0	5,424	0,020
ЛИ	2	6,3	0	0	2,065	0,151

*ЭКХТ – эффективный курс химиотерапии; НЭКХТ – неэффективный курс химиотерапии; ЛИ – летальный исход.

Таблица 8
Исходы к 48 месяцам наблюдения

Outcomes by 48 months of follow-up

Исход лечения	1 группа		2 группа		χ^2	p
	n	%	n	%		
Клиническое излечение	25	78,1	29	90,6	1,896	0,169
Рецидив	5	15,6	3	9,4%	0,571	0,450
Летальность	2	6,3	0	0	2,065	0,151

экономическая составляющая лечебных мероприятий. Стоимость лечения больных в наблюдаемых группах представлена в диаграмме на рисунке 4.

Как следует из данных диаграммы на рисунке 4, стоимость лечения всех больных ($n=32$) при использовании только консервативных методов (1 группа) составила 44,07 млн рублей, в то время как применение в комплексе лечения хирургических методов у сопоставимой по всем клиничко-рентгенологическим

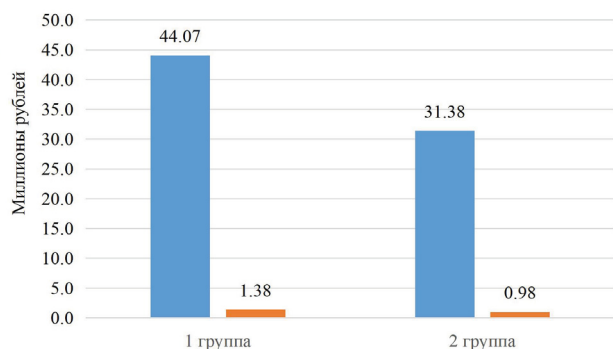


Рисунок 4. Стоимость лечения 1 больного в 1 и 2 группах (миллионы рублей).

Figure 4. The cost of treatment of 1 patient in groups 1 and 2 (million rubles).

параметрам группы больных (n=32) снизило стоимость лечения на 12,69 млн рублей (28,8 %). В расчёте на 1 больного экономическая эффективность применения в комплексе лечения деструктивного туберкулёза лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя составила более 400 тыс. рублей.

Заключение

Химиотерапия была и остаётся базовым методом лечения туберкулёза лёгких как инфекционного заболевания. Персонализированный подход в выборе тактики и стратегии лечения пациента, учитывающий индивидуальные особенности организма и интересы больного, является неременным условием отечественной медицины. Вместе с тем результаты проведённого исследования свидетельствуют о более предпочтительных показателях эффективности химиотерапии и экономических критериев в группе больных с деструктивным МЛУ/ШЛУ туберкулёзом лёгких, в комплексе лечения которых применялись хирургические методы. К 12 мес. лечения показатель прекращения бактериовыделения составил в группе больных с использованием хирургических методов 32/32-100 %, в группе сравнения – 78,1 % ($\chi^2=7,860$; $p=0,006$). Заживление полостей деструкции (в том числе хирургическим путём) также имело статистически значимые преимущества в группе с использованием хирургии к 6 мес. – 64,3 % и 23,1 % ($\chi^2=9,272$; $p=0,003$), к 12 мес. – 96,4 % и 65,4 % ($\chi^2=8,610$; $p=0,004$). К исходу 24 мес. лечения у всех больных с использованием в комплексе хирургических методов был зафиксирован эффективный курс химиотерапии. Использование хирургии также позволило избежать неэффективных курсов химиотерапии и летальных исходов в этой группе больных. При этом показатели эффективных исходов лечения между группами имели статистическую значимость соответственно 78,1 % и 100 % ($\chi^2=7,860$; $p=0,006$). Расчёты показывают, что использование в комплексе

лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя хирургических методов снижает стоимость лечения 1 больного с учётом всех затрат более чем на 400 тыс. рублей.

Литература / References

1. Гордон АИ, Викторова ИБ. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(1):39-42. [Gordon AI, Viktorova IB. Problematic issues of surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2014; 7(1):39-42. (In Russian)]
2. Маркелов ЮМ, Беляева ЕН, Сунчалина ТВ. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2022;100(9):21-26. [Markelov YUM, Belyaeva EN, Sunchalina TV. Features of the spectrum and amplification of the pathogen resistance to anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):21-26. (In Russian)]
3. Cahill C, Phelan JJ, Keane J. Understanding and Exploiting the Effect of Tuberculosis Antimicrobials on Host Mitochondrial Function and Bioenergetics. *Frontiers of Cellular and Infection Microbiology*. 2020;(10):493. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00493
4. Серезвин ИС, Аветисян АО, Васильев ИВ, Яблонский ПК. Непосредственные результаты пневмонэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Медицинский альянс*. 2020; 8 (3): 54–65. [Serezvin IS, Avetisjan AO, Vasil'ev IV, Jablonskij PK. Immediate results of pneumonectomy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Medicinskij al'jans*. 2020; 8 (3): 54–65. (In Russian)]
5. Захаров АВ, Тихонов АМ, Полякова АС, Багиров МА, Романов ВВ, Эргешов АЭ. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулёза*. 2022;(1):54-68. [Zakharov AV, Tikhonov AM, Polyakova AS, Bagirov MA, Romanov VV, Ergeshov AE. Clinical aspects and effectiveness of complex treatment of pulmonary tuberculosis with a broad drug-resistant pathogen in patients of different registration groups. *TV Bulletin*. 2022;(1):54-68. (In Russian)]
6. Синецын МВ, Калинина МВ, Белиловский ЕМ, Галстян АС, Решетников МН, Плоткин ДВ. Лечение туберкулёза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 86-94. [Sinityn MV, Kalinina MV, Belilovsky EM, Galstyan AS, Reshetnikov MN, Plotkin DV. Treatment of tuberculosis in modern conditions. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(8): 86-94. (In Russian)]

7. Богородская ЕМ, Белиловский ЕМ, Синицын МВ, Борисов СЕ, Воробьев АА, Матвеева МВ. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом. *Медицинский альянс*. 2022; 10(3): 35-45. [Bogorodskaya EM, Belilovsky EM, Sinitsyn MV, Borisov SE, Vorobyov AA, Matveeva MV. Long-term results of surgical treatment of tuberculosis patients. *Medical Alliance*. 2022; 10(3): 35-45. (In Russian)]

8. Global tuberculosis report 2022. Geneva: *World Health Organization*; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Accessed January 30, 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>

9. Нечаева ОБ, Сон ИМ, Гордина АВ, Стерликов СА, Кучерявая ДА, Дергачев АВ, Пономарев СБ. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019-2020 гг. (статистические материалы). *РИОЦНИИОИЗ*. 2021:112. [Nechaeva OB, Son IM, Gordina AV, Sterlikov SA, Cycheryavaya DA, Dergachev AV, Ponomarev SB. Resources and activities of tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2019-2020. (statistical materials). *RIO TSNIOIZ*. 2021:112. (In Russian)]

10. Стерликов СА, Русакова ЛИ, Обухова ОВ. Методология оценки расходов на выявление, диагностики и лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Менеджер здравоохранения*. 2019;(1):56-63. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Obukhova OV. Methodology of cost estimation for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Health Care Manager*. 2019;(1):56-63. (In Russian)]

11. Николенко НЮ, Кудлай ДА, Докторова НП. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):235-248. [Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):235-248. (In Russian)]

12. Fafa Cisse M, Dia Kane Y, Abessolo Amougou IN, Mbaye FB, Thiam K, Touré NO. Sequelae of thoracic tuberculosis: manifestations and patients'quality of life. *Medecine et Sante Sante Tropicale*. 2019;29(4):440-445.

13. Pontali E, Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Migliori GB. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24(3):244-252. DOI:10.1097/MCP.0000000000000477

14. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022;151. Ссылка активна на 19.01.2023. [Clinical

recommendations. *Tuberculosis in adults*. 2022;151. Accessed January 19, 2023. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2

15. Русских АЕ, Кутузова ДМ, Ловачева ОВ, Самойлова АГ, Васильева ИА. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2020; 98(2): 57-66. [Russians A E, Kutuzova DM, Lovacheva OV, Samoilova AG, Vasilyeva IA. Short-term treatment regimens for patients with multidrug-resistant tuberculosis. The current situation and future prospects. *Tuberculosis and lung diseases*. 2020; 98(12): 57-66. (In Russian)]

Сведения об авторах

Тихонов Алексей Михайлович, к.м.н., заместитель главного врача, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: +7(499)7859052; e-mail: alex13ft@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Захаров Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: +7(499)1699968; e-mail: yrzahan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0628-924X>

Ковалева Марина Николаевна, к.м.н., главный врач, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: +7(499)7859060; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8728-26349968>

Романов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: +7(499)7483026; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Жеведь Наталья Леонидовна, заведующая аптекой, ФГБНУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; тел.: +7(499)7483016; e-mail: n.zheved@ctri.ru, <http://orcid.org/0009-0005-5711-9242>

Эргешов Атаджан Эргешович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея д. 2; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва, Деlegatesкая улица д.20 стр 1; тел.: +7(499)7859019; e-mail: cniit@ctri.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Author information

Aleksey M. Tikhonov, Cand. Med. Sci., Deputy chief physician, Central TB Research Institute, Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: alex13ft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Andrey V. Zakharov, Dr. Med. Sci., Leading researcher, Central TB Research Institute, Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)1699968; e-mail: yrzahan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0628-924X>

Marina N. Kovalevskaya, Cand. Med. Sci., Chief medical officer, Central TB Research Institute, Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7859060; e-mail: yakovmar60-dom@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8728-2634>

Vladimir V. Romanov, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7483026; e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Nataia L. Zheved, Pharmacy manager, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7483016; e-mail: n.zheved@ctri.ru, <http://orcid.org/0009-0005-5711-9242>

Atadzhan E. Ergeshov, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov; Address: Delegateskaya street 2/1, Moscow, Russian Federation 127423; Phone: +7(499)7859019; e-mail: cniit@ctri.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Дата поступления: 08.11.2023

Дата рецензирования: 16.02.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 08 November 2023

Revision Received 16 February 2024

Accepted 26 March 2024

© АБДУЛЛАЕВ Р. Ю., ШОРОХОВА В. А., МАКАРЬЯНЦ Н. Н., КОМИССАРОВА О. Г.

УДК: 616.24-002.5-006:616.379-008.64

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-50-55

Состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных бронхиальной астмой, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2

Р. Ю. Абдуллаев¹, В. А. Шорохова¹, Н. Н. Макарянц¹, О. Г. Комиссарова^{1,2}

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва 117977, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение в сравнительном аспекте уровня маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза, показателей клинического анализа крови и С-реактивного белка (СРБ) у больных ранее леченной бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 42 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу был включен 21 больной бронхиальной астмой, перенесший инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, во вторую - 21 больной бронхиальной астмой, не перенесший инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Проведена оценка показателей систем гемостаза и фибринолиза, клинического анализа крови и СРБ.

Результаты. Было установлено, что у больных ранее леченной бронхиальной астмой средней степени тяжести, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, чаще наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг по сравнению с больными, не перенесшими COVID-19. Об этом свидетельствовали наиболее частые укорочения показателей активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и повышение уровня фибриногена. Анализ показателей СОЭ и СРБ показал, что отчасти выявленный гиперкоагуляционный сдвиг был связан с выраженностью системного воспалительного ответа, которой был также более выражен в группе пациентов с БА, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Заключение. У больных ранее леченной БА средней степени тяжести в стадии обострения, перенесших COVID-19, чаще выявляется гиперкоагуляционный сдвиг, отчасти связанный с наибольшей выраженностью воспалительной реакции, по сравнению с пациентами БА, не перенесших COVID-19.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19, SARS-CoV-2, система гемостаза и фибринолиза, С-реактивный белок, СОЭ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Абдуллаев РЮ, Шорохова ВА, Макарянц НН, Комиссарова ОГ. Состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных бронхиальной астмой, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-50-55

The state of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with bronchial asthma after infection caused by SARS-CoV-2

R. Yu. Abdullaev¹, V. A. Shorokhova¹, N. N. Makariyants¹, O. G. Komissarova^{1,2}

¹ Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117977, Russian Federation

The aim of the research. To study, in a comparative aspect, the level of markers of the state of haemostasis and fibrinolysis systems, indicators of clinical blood analysis and C-reactive protein (CRP) in patients with previously treated bronchial asthma (BA) of moderate severity who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2.

Material and methods. A prospective cohort study of 42 patients with bronchial asthma of moderate severity at the acute stage who were on inpatient treatment at the Central TB Research Institute in 2022 was conducted. The patients were divided into two groups. The first group included 21 patients with bronchial asthma who had an infection caused by SARS-CoV-2, the second group included 21 patients with bronchial asthma who did not have infection caused by SARS-CoV-2. The indicators of haemostasis and fibrinolysis systems, clinical blood analysis and CRP were evaluated.

Results. It has been found that in patients with previously treated bronchial asthma of moderate severity, who had an infection caused by SARS-CoV-2, a hypercoagulation shift was more often observed compared to patients who did not have COVID-19. This was evidenced by the most frequent shortening of activated partial thromboplastin time, prothrombin time and an increase in fibrinogen levels. Analysis of ESR and CRP indicators showed that the partially detected hypercoagulation shift was associated with the severity of the systemic inflammatory response, which was also more pronounced in the group of patients with BA who had an infection caused by SARS-CoV-2.

Conclusion. In patients with previously treated moderate-severity BA at the acute stage who have undergone COVID-19, a hypercoagulation shift is more often detected, partly associated with the greatest severity of the inflammatory reaction, compared with BA patients who have not had COVID-19.

Key words: bronchial asthma, COVID-19, SARS-COV-2, haemostasis and fibrinolysis system, C-reactive protein, ESR.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Abdullaev RYu, Shorokhova VA, Makariyants NN, Komissarova OG. The state of haemostasis and fibrinolysis systems in patients with bronchial asthma after infection caused by SARS-CoV-2. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):50-55. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-50-55

Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Она приводит к сокращению гладкой мускулатуры, отшелушиванию эпителия, гиперсекреции слизистой, гиперреактивности бронхов и отеку слизистой [1]. По имеющимся данным, в 2019 г. было зарегистрировано 262 миллиона случаев заболевания БА и 461 000 случаев смерти от этой болезни [2].

По состоянию на 2 июля 2023 года в мире коронавирусной инфекцией, впервые выявленной в 2019 году (COVID-19), заболели более 767 миллионов человек (подтвержденные случаи) и было зарегистрировано более 6,9 миллиона случаев смертей [3]. Несмотря на то, что клиническое бремя COVID-19 со временем значительно снизилось, последствия инфекции остаются значительными во всем мире [4].

В настоящее время в литературе накоплен определенный объем информации, посвященный различным аспектам коморбидности БА и COVID-19, в том числе изучению частоты встречаемости БА среди пациентов с подтвержденным COVID-19 и ее влиянию на риск развития инфекции COVID-19. В ряде работ затрагиваются вопросы влияния БА на особенности течения COVID-19, на риск развития летального исхода, ассоциированный с COVID-19. В литературе имеются также работы, где изучалось влияние COVID-19 на течение БА, а также возможности лечения этих пациентов с применением ингаляционных и системных глюкокортикостероидов [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Имеются и работы, посвященные оценке лабораторных показателей у больных БА в сочетании с COVID-19, в которых указывается на наличие у этих пациентов гиперкоагуляционных сдвигов, связанных с повышенным содержанием фибриногена (Ф) и D-димера, а также укорочением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) [11, 12, 13].

Несмотря на снижение заболеваемости COVID-19 в мире до минимальных значений, в настоящее время в научных изданиях активно публикуются статьи, касающиеся различных аспектов влияния COVID-19 на органы и системы организма, поскольку последствия этого тяжелого острого респираторного синдрома остаются значительными во всем мире [14]. В настоящее время под пристальным вниманием многих исследователей из разных стран мира остается проблема среднесрочного и долгосрочного воздействия COVID-19 на организм человека, особенно тех, кто перенес более тяжелое течение COVID-19.

В литературе имеется ряд работ, где изучались клинико-лабораторные особенности течения БА у больных после перенесенной COVID-19, где на основании результатов исследования авторы предполагают, что

«вирус SARS-CoV-2 может быть пусковым механизмом в развитии бронхиальной астмы» [5].

В настоящее время сведения об изучении особенностей изменения показателей систем гемостаза и фибринолиза у пациентов с бронхиальной астмой, перенесших инфекцию COVID-19, в литературе отсутствуют. Известно, что у больных COVID-19 развиваются изменения в системе гемостаза и фибринолиза, некоторые из них могут сохраняться после перенесенного COVID-19 [15, 16]. Кроме того, развитие самой БА также может вызывать изменения в системе гемостаза и фибринолиза [17, 18, 19]. Учитывая вышеуказанные обстоятельства, также может представлять большой интерес изучение изменений наиболее информативных маркеров состояния систем гемостаза у больных бронхиальной астмой после COVID-19.

Цель исследования. Изучить влияние перенесенной COVID-19 на состояние систем гемостаза и фибринолиза у больных ранее леченной БА средней степени тяжести, находящейся в стадии обострения.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование. В него вошли 42 больных БА, которые лечились в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе находился 21 больной БА, которые перенесли COVID-19 (группа БА/COVID-19). Вторая группа включала 21 больного БА, которые ранее не болели COVID-19 (группа БА).

В исследование включили пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с установленным диагнозом БА средней степени тяжести в стадии обострения. Эти пациенты ранее болели COVID-19 со средним или тяжелым течением [20].

Больные с ВИЧ-инфекцией, с онкологическими заболеваниями, имеющие тяжелые соматические заболевания, находящиеся в алкогольной зависимости, употребляющие наркотики и беременные женщины не вошли в исследование.

Женщин в группе БА/COVID-19 было 76,2 %, в группе БА – 61,9 % ($p>0,05$). Доля мужчин в группе БА/COVID-19 составила 23,8 %, в группе БА – 38,1 % ($p>0,05$). В обеих группах индивидуальные значения возраста пациентов варьировались от 20 до 75 лет. Большинство из них были лица старше 50 лет.

В обеих группах преобладали больные с неаллергической БА – в группе БА/COVID-19 доля таких больных составила 57,2 %, в группе БА – 52,4 % ($p>0,05$). Смешанная БА диагностировалась соответственно у 19,0 % и 28,6 % ($p>0,05$) больных. БА с преобладанием аллергического компонента наблюдалась соответственно в 19,0 % и 14,2 случаев ($p>0,05$). БА неуточненной природы встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (4,8 % и 4,8 %; ($p>0,05$)).

Было установлено, что в группе БА/COVID-19 хорошо контролируемая БА отмечалась в 33,3 %, а в группе БА – в 28,6 % случаев ($p>0,05$). Частично контролируемая БА встречалась соответственно в 33,3 % и 23,8 % случаев ($p>0,05$), неконтролируемая БА – соответственно в 33,3 % и 47,6 % случаев ($p>0,05$).

Степень тяжести обострений БА определяли согласно критериям, указанными в клинических рекомендациях [21]. В группе больных БА/COVID-19 легкое обострение было выявлено у 81,0 %, а в группе пациентов БА – в 71,4 % случаев ($p>0,05$). Обострение средней степени тяжести наблюдалось соответственно в 19,0 % и 28,6 % случаев ($p>0,05$).

В группе больных БА/COVID-19 период между выздоровлением от COVID-19 и поступлением в стационар по поводу обострения БА составил 3-6 месяцев.

Больные в группах были тщательно обследованы согласно клиническим рекомендациям. Состояние систем свертывания крови определяли по показателям АЧТВ, ПВ, тромбинового времени (ТВ) и Ф, антисвертывания – по активности антитромбина III (АТIII), фибринолиза – по уровню D-димеров. Из маркеров тромбоцитарного звена системы гемостаза изучали число тромбоцитов (Т) в плазме крови, изменения тромбоцита (ТК) и ширины распределения тромбоцитов по объему (ШРТ). Для изучения взаимосвязи между выявленными изменениями систем гемостаза и системным воспалением определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Исследования проводили на момент поступления пациентов в стационар. Референсные значения изученных показателей определяли по результатам исследования здоровых добровольцев.

Исследования проводились с учетом требования биомедицинской этики (Женевская конвенция о правах человека, 1997 г.) и Хельсинской декларации (Всемирная медицинская ассоциация, 2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ». Локальный этический комитет ФГБНУ «ЦНИИТ» одобрил проведение данного исследования (протокол № 1 от 27.01.2021). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов в письменном виде.

Обработка материала была проведена с помощью пакета программ Microsoft Excel и SPSS Statistics версия 27. Нормальность распределения значений оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова совместно с оценкой отклонения распределения от нормального по показателям асимметрии и эксцесса на графике. Определяли медианы (Me) показателей с расчетом процентилей (Q1 и Q3). Для оценки значимости различий между двумя независимыми выборками применяли критерий Манна-Уитни. Частоту встречаемости тех или иных качественных признаков в выборке определяли с помощью %. Значимость различий между категориальными переменными определяли с применением критерия χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Разнонаправленные колебания маркеров, свидетельствующие об изменениях в системе свертывания крови и фибринолиза у больных ранее леченной БА после COVID-19, представлены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, у больных группы БА/COVID-19 сокращение времени АЧТВ,

Таблица 1

Частота изменений показателей, свидетельствующих об изменениях в системе свертывания крови и фибринолиза у больных БА, после COVID-19 (в %)

Table 1

Frequency of changes in parameters indicating changes in the blood coagulation and fibrinolysis system in patients with asthma after COVID-19 (in %)

Показатели	БА/COVID-19 (n=21)						БА (n=21)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
		1		2		3		4		5		6
АЧТВ	8	38,1	11	52,3	2	9,6	12	57,1	8	38,1	1	4,8
ПВ	10	47,6	11	52,4	-	-	16	76,2	5	23,8	-	-
АТ III	17	80,9	1	4,8	3	14,3	14	66,7	2	9,5	5	23,8
Ф	9	43,0	4	19,0	8	38,0	13	62,0	4	19,0	4	19,0
ТВ	21	100,0	-	-	-	-	20	95,2	-	-	1	4,8
D-димер	14	66,7	-	-	7	33,3	13	62,0	-	-	8	38,0
Т	20	95,2	-	-	1	4,8	20	95,2	-	-	1	4,8
ТК	21	100,0	-	-	-	-	21	100,0	-	-	-	-
ШРТ	12	57,1	9	42,9	-	-	16	76,2	5	23,8	-	-
СОЭ	8	38,1	-	-	13	61,9	18	85,7	-	-	3	14,3
СРБ	9	42,9	-	-	12	57,1	10	47,6	-	-	11	52,4

которое является одним из маркеров наличия гиперкоагуляции, выявлялось значительно чаще по сравнению с группой больных БА (соответственно 52,3 % и 38,1 %; $\chi^2=4,54$; $p=0,04$).

В обеих группах обнаружилось сокращение ПВ. При этом связанный с этим гиперкоагуляционный сдвиг в группе БА/COVID-19 наблюдался в 52,4 %, а в группе БА – в 23,8 % случаев ($\chi^2=16,64$; $p=0,00007$).

Разнонаправленные изменения уровня АТ III наблюдались в обеих группах исследования. Снижение содержания АТ III является маркером гиперкоагуляции, повышения – гипокоагуляции. Различия по вышеуказанным изменениям между сравниваемыми группами были незначительными.

Повышение уровня фибриногена (гиперкоагуляционный сдвиг) значительно чаще встречалось у больных группы БА/COVID-19, чем в группе БА (соответственно 38,0 % и 19,0 %; $\chi^2=8,86$; $p=0,004$).

Показатель ТВ у всех больных (100,0 %) группы БА/COVID-19 и 95,2 % пациентов группы БА находился в пределах референсных значений.

Увеличение содержания D-димера, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, наблюдалось в 33,3 % случаев среди пациентов группы БА/COVID-19 и в 38,0 % случаев в группе БА ($p>0,05$).

Повышение количества тромбоцитов, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, встречалось в обеих группах в единичных случаях. Тромбоцитопении не наблюдалось в обеих группах пациентов.

Пациенты с изменениями в показателях ТК в сравниваемых группах не выявлялись.

Снижение показателя ШРТ, которое свидетельствовало о существенном нарушении функциональной активности циркулирующих тромбоцитов, в группе БА/COVID-19 наблюдалось в 42,9 %, а в группе БА – в 23,8 % случаев ($\chi^2=8,1$; $p=0,006$).

Ускорение СОЭ чаще выявлялось в группе БА/COVID-19, чем в группе БА (соответственно 61,9 % и 14,3 %; $\chi^2=48,9$; $p=0,00001$). Повышение уровня СРБ в сравниваемых группах больных выявлялось приблизительно с одинаковой частотой (соответственно 57,1 % и 52,4 %; $p>0,05$).

Результаты исследования медианы показателей маркеров, свидетельствующих об изменениях в системе гемостаза и фибринолиза у больных ранее леченной БА после COVID-19, представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, медианы показателей АЧТВ и ПВ как в группе БА/COVID-19, так и в группе БА были ниже по сравнению с референсными значениями. Различия по этим показателям между сравниваемыми группами были незначительными.

Содержание АТ III в плазме крови в обеих группах значительно не отличалось от референсных, хотя тенденция к повышению уровня АТ III наблюдалась в обеих группах. При этом различия по этому показателю между сравниваемыми группами были статистически незначительными.

Содержание Ф в обеих группах находилось в пределах референсных значений. При этом в группе

Таблица 2

Медиана показателей, свидетельствующих об изменениях в системе гемостаза и фибринолиза у больных ранее леченной БА, после COVID-19 (Me (Q1;Q3))

Table 2

Median of parameters indicating changes in the system of hemostasis and fibrinolysis in patients with previously treated BA after COVID-19 (Me (Q1;Q3))

Показатели	Референсные значения	БА/COVID-19 (n=21)	БА (n=21)
		1	2
АЧТВ, сек	36,5 (34,2;37,7)	32 (29,0;34,0)*	34 (31,5;34,1)*
ПВ, сек	14,0 (12,0;16,0)	10,9 (10,5;11,3)*	11,2 (10,8;11,6)*
АТ III, %	100 (91,7;108,7)	106 (95,5; 112,5)	109 (101,5;116,0)
Ф, г/л	3,10 (2,71;3,20)	3,57 (2,76;4,11)	2,93 (2,56;3,75)
ТВ, сек	20 (17,2;22,0)	18 (17,5;20,0)	20 (18,0;20,0)
D-димер, мг/л	0,25 (0,14;0,40)	0,5 (0,28;0,97)	0,5 (0,22;0,78)
T, x 109/л	250,0 (220,0;290,0)	241 (190;293)	269 (229;313,5)
ТК, %	0,19 (0,14;0,25)	0,18 (0,15;0,2)	0,21 (0,18;0,24)
ШРТ	14 (11,3;15,2)	11,1 (10,5;11,1)*	11,4 (10,9;11,3)*
СОЭ, мм/час	15,0 (8,5;24,5)	40 (26,0;82,5)*^	16 (2,5;25,5)
СРБ, мг/л	1,5 (1,0;2,0)	5 (3,0; 28,0)*	4,6 (2,0;11,8)*

* – различия со здоровыми достоверны

^ – различия между группами достоверны.

больных БА/COVID-19 уровень Ф имел тенденцию к повышению, хотя по этому показателю сравниваемые группы статистически значимо не различались.

Значение показателя ТВ было несколько ниже у пациентов группы БА/COVID-19, чем у больных группы БА. При этом различия не носили достоверный характер.

Содержание D-димера в обеих группах больных в 2 раза превышали референсные значения, но группы между собой по этому показателю значительно не различались.

Медиана количества Т и показателя ТК как в группе больных БА/COVID-19, так и БА находилась в пределах референсных значений. Медиана показателя ШРТ в обеих группах больных была значительно ниже по сравнению с референсными значениями. Значительные различия по этому показателю между группой больных БА/COVID-19 и БА не обнаружилось.

Было установлено, что медиана показателя СОЭ в группе пациентов БА/COVID-19 значительно превышала медиану этого показателя как у больных в группе БА, так и здоровых добровольцев. Медиана показателя СОЭ в группе БА находилась в пределах референсных значений.

Значительное повышение концентрации СРБ по сравнению с референсными значениями наблюдалось в обеих группах больных. При этом значительных различий между группами БА/COVID-19 и БА не обнаружилось.

Заключение

Таким образом, анализ различных колебаний показателей систем гемостаза и фибринолиза, а также клинического анализа крови и СРБ показал, что у больных ранее леченной БА средней степени тяжести в стадии обострения после COVID-19 чаще наблюдался гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствовало наиболее частое укорочение показателей АЧТВ, протромбинового времени и повышение уровня фибриногена. Также у больных этой категории чаще наблюдалось снижение показателя ширины распределения тромбоцитов, которое свидетельствовало о нарушении функциональной активности тромбоцитов (возможно из-за длительного приема пациентами кортикостероидов). Частота повышения уровня D-димера, который является маркером активности фибринолитической системы, в группах больных БА/COVID-19 и БА не различалась. Показатель СОЭ чаще повышался в группе больных БА, перенесших COVID-19, что свидетельствовало о том, что отчасти выявленный гиперкоагуляционный сдвиг был связан с выраженностью системного воспалительного ответа. Анализ медианы изученных показателей подтвердил полученные

результаты. Полученные данные позволяют рекомендовать включение в комплексное обследование пациентов с БА после COVID-19 анализ показателей систем гемостаза и фибринолиза для диагностики имеющихся нарушений и в последующей их коррекции с применением патогенетических методов коррекции, поскольку наличие гиперкоагуляционного сдвига может осложнять течение БА [17, 18].

Литература / References

1. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proceedings*. 2019;40(6):385-388. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4253
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Weekly epidemiological update on COVID-19. 6 July 2023; Edition 150. Accessed July 12, 2023. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-july-2023>
4. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 2022;61(5):841-850. DOI: 10.1515/cclm-2022-0633
5. Овсянников ЕС, Авдеев СН, Будневский АВ, Дробышева ЕС, Савушкина ИА. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2021;99(9): 6-14. [Ovsyannikov EU, Avdeev SN, Budnevsky AV, Drobysheva EU, Savushkina IA. Bronchial asthma and COVID-19: issues of comorbidity. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(9): 6-14. (In Russian)] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14
6. Gonzales-van Horn SR, Farrar JD. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;98(2):185-94. DOI: 10.1189/jlb.3RU0315-099R
7. Diaz MA, Catalan-Caceres N, Beaupertuy TC, Domingo C, Ibañez E, Morata C, De Diego A. Clinical Features and Outcomes Associated with Bronchial Asthma Among COVID-19 Hospitalized Patients. *Journal of Asthma and Allergy*. 2022; (15):775-781. DOI: 10.2147/JAA.S354082
8. Hussein MH, Elshazli RM, Attia AS, Nguyen TP, Aboueisha M, Munshi R, Toraih EA, Fawzy MS, Kandil E. Asthma and COVID-19; different entities, same outcome: a meta-analysis of 107,983 patients. *Journal of Asthma*. 2022;59(5):851-858. DOI: 10.1080/02770903.2021
9. Хлудова ЛГ. Бронхиальная астма и COVID-19. Астма и аллергия. 2020;(1):3-5. [Khludova LG. Bronchial asthma and COVID-19. *Asthma and allergies*. 2020;(1):3-5. (In Russian)]

10. Фассахов РС, Визель АА, Арсланова ЛЗ. Новая коронавирусная инфекция у больных бронхиальной астмой: первые результаты собственных наблюдений. *Практическая пульмонология*. 2020;(2):16-20. [Fassakhov RS, Wiesel AA, Arslanova LZ. A new coronavirus infection in patients with bronchial asthma: the first results of their own observations. *Practical pulmonology*. 2020;(2):16-20. (In Russian)]

11. García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, Rangel-Mayoral JF, García-Martín E, Agúndez JAG. Outcomes and Laboratory and Clinical Findings of Asthma and Allergic Patients Admitted With Covid-19 in a Spanish University Hospital. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;(11):570721. DOI: 10.3389/fphar.2020.570721

12. Habernau Mena A, García-Moguel I, Vazquez de la Torre Gaspar M, Mugica V, Alvarado Izquierdo MI, Jimenez Blanco MA, Gandolfo-Cano M, Jiménez Lara M, Gonzalez Moreno A, Saura Foix P, Navarro-Pulido A, Martin-Arriscado Arroba C, Delgado Romero J, Dominguez-Ortega J. COVID-19 Course in Allergic Asthma Patients: A Spanish Cohort Analysis. *Journal of Asthma and Allergy*. 2022;(15):257-264. DOI: 10.2147/JAA.S34493412

13. Gemicioglu B, Uzun H, Borekci S, Karaali R, Kurugoglu S, Atukeren P, Sirolu S, Durmus S, Dirican A, Kuskucu MA, Tabak F. Focusing on Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease with COVID-19. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2021;15(10):1415-1425. DOI: 10.3855/jidc.14611

14. World Health Organization. Post COVID-19 condition (long COVID). Accessed July 12, 2023. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:text=Definition,months%20with%20no%20other%20explanation>

15. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-847. DOI:1111/jth.14768

16. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188

17. Глазова ТТ, Рывкин АИ, Ларюшкина РМ, Диндяев СВ. Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(4):556-568. [Glazova TK, Ryvkin AI, Laryushkina RM, Dindyaev SV. Changes in platelet properties and hemostasis parameters in the persistent

course of bronchial asthma in children. *Kazan Medical Journal*. 2011;92(4):556-568. (In Russian)]

18. Vadasz Z, Toubi E. Hemostasis in Allergy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018;44(7):669-675. DOI: 10.1055/s-0038-1648232

19. Yue M, Hu M, Fu F, Ruan H, Wu C. Emerging Roles of Platelets in Allergic Asthma. *Frontiers in Immunology*. 2022;(13):846055. DOI: 10.3389/fimmu.2022.846055

20. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. 2022; Версия 15:15-16. Ссылка активна на 12.07.2023. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. 2022; Version 15:15-16. Accessed July 12, 2023. (In Russian)] https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19

21. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021; 9-12. Ссылка активна на 12.07.2023. [Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2021; 9-12. Accessed July 12, 2023. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2

Сведения об авторах

Абдуллаев Ризван Юсифович, д.м.н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Шорохова Виолетта Андреевна, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Макарьянц Наталья Николаевна, д.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: roman4000@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», адрес: Российская Федерация, 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Author information

Rizvan Y. Abdullayev, Dr. Med. Sci., Prof., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Violetta A. Shorokhova, Cand. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Oksana G. Komissarova, Dr. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117977; Phone: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Natalya N. Makar'yants, Dr. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: roman4000@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>

Дата поступления: 12.07.2023

Дата рецензирования: 22.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 12 July 2023

Revision Received 22 March 2024

Accepted 26 March 2024

© АЛЫМЕНКО М. А., ВАЛИЕВ Р. Ш., ВАЛИЕВ Н. Р., ПОЛОНИКОВ А. В., КОЛОМИЕЦ В. М., КОЗЛОВ В. В., РАГУЛИНА В. А., ТРАГИРА И. Н., БАЛОБАНОВА Н. П., БАТИЩЕВ А. В., ВОЛКОВА С. Н.

УДК: 612-083:371 548.33

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких

М. А. Алыменко^{1,5}, Р. Ш. Валиев¹, Н. Р. Валиев¹, А. В. Полоников², В. М. Коломиец², В. В. Козлов³, В. А. Рагулина², И. Н. Трагира⁴, Н. П. Балобанова⁵, А. В. Батищев⁵, С. Н. Волкова⁶

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань 420012, Российская Федерация

² Курский государственный медицинский университет, Курск 305041, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва 119048, Российская Федерация

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва 123098, Российская Федерация

⁵ Университет «Синергия», Москва 125190, Российская Федерация

⁶ Курский государственный аграрный университет, Курск 305021, Российская Федерация

Цель исследования. Исследовать ассоциацию полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Материал и методы. В исследование было включено 100 больных туберкулезом легких, которые проходили интенсивную фазу химиотерапии. У пациентов было проведено генотипирование полиморфизмов генов цитокинов (IL1 (B-31C>T (rs1143627), IL4 -589C>T (rs2243250), IL10 (-592C>A (rs1800872), IL10 (-1082A>G (rs1800896), TNF (-308G>A (rs1800629), а также количественное определение цитокинов. Статистическая обработка данных включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), непараметрический критерий корреляции Спирмена, критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок.

Результаты. В ходе проведенного исследования установлена статистически значимая корреляционная связь полиморфизмов генов цитокинов с уровнем их продукции. Установлено, что у пациентов с генотипом IL4 -589CC отмечаются более высокие уровни продукции IL-4 по сравнению с генотипом IL4 -589CT+TT. У больных туберкулезом легких с генотипом IL10-592CA+AA отмечается более высокая продукция IL10 по сравнению с пациентами с генотипом IL10-592CC. У больных туберкулезом легких с генотипом IL4 -589CC отмечается неблагоприятное течение заболевания, в отличие от генотипа IL4 -589CT+TT, в то время как у больных с генотипом IL10-592CA+AA отмечается неблагоприятное течение заболевания, чем у пациентов с генотипом IL10-592CC.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что более высокие уровни IL-4 и IL10 могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение заболевания туберкулезом легких. Генотипирование полиморфизмов генов цитокинов IL4 -589C>T (rs2243250) и IL10 (-592C>A (rs1800872) у больных туберкулезом легких позволит выявить группы риска неблагоприятного течения туберкулезной инфекции и сформировать профилактические мероприятия у контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм генов, эффективность лечения, инфильтрация, деструкция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Для цитирования: Алыменко МА, Валиев РШ, Валиев НР, Полоников АВ, Коломиец ВМ, Козлов ВВ, Рагулина ВА, Трагира ИН, Балобанова НП, Батищев АВ, Волкова СН. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с уровнем их продукции у больных туберкулезом легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis

M. A. Alymenko^{1,5}, R. Sh. Valiev¹, N. R. Valiev¹, A. V. Polonikov², V. M. Kolomiets², V. V. Kozlov³, V. A. Ragulina^{2,1}, N. Tragira⁴, G. S. Mal², N. P. Balobanova⁵, A. V. Batishchev⁵, S. N. Volkova⁶

¹ Kazan State Medical Academy - branch Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan 420012, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk 305041, Russian Federation

³ Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119048, Russian Federation

⁴ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei, Moscow 123098, Russian Federation

⁵ University «Synergy», Moscow 125190, Russian Federation

⁶ Kursk State Agrarian University, Kursk 305021, Russian Federation

The aim of the research. To investigate the association between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production during the intensive phase of chemotherapy.

Material and methods. The study included 100 patients with pulmonary tuberculosis who underwent an intensive phase of chemotherapy. The patients underwent genotyping of cytokine gene polymorphisms (IL1 (B-31C>T (rs1143627), IL4 -589C>T (rs2243250), IL10 (-592C>A (rs1800872), IL10 (-1082A>G (rs1800896), TNF (-308G>A (rs1800629) as well as quantitative assessment of cytokines. Statistical data processing included checking the data for the normality of distribution (Kolmogorov-Smirnov test), nonparametric Spearman correlation coefficient, Wilcoxon test for related samples.

Results. In the course of the study, a statistically significant correlation between cytokine gene polymorphisms and the level of their production has been established. It has been found that patients with the IL4 - 589CC genotype have higher levels of IL-4 production compared to the IL4 -589CT+TT genotype. Patients with pulmonary tuberculosis with the IL10-592 CA+AA genotype have higher IL10 production compared to patients with the IL10-592CC genotype. Patients with pulmonary tuberculosis with the IL4 -589CC genotype have an unfavorable course of the disease, in contrast to the IL4 -589CT+TT genotype. While patients with the IL10-592CA+AA genotype have an unfavorable course of the disease than patients with the IL10-592CC genotype.

Conclusion. Thus, it can be assumed that higher levels of IL-4 and IL10 may have an adverse effect on the course of pulmonary tuberculosis. Genotyping of polymorphisms of cytokine genes IL4 -589C>T (rs2243250) and IL10 (-592C>A (rs1800872) in patients with pulmonary tuberculosis can identify risk groups for the adverse course of tuberculosis infection and form preventive measures for contact persons in the foci of tuberculosis infection.

Key words: cytokines, gene polymorphism, treatment efficacy, infiltration, destruction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, Polonikov AV, Kolomiets VM, Kozlov VV, Ragulina VA, Tragira IN, Mal GS, Balobanova NP, Batishchev AV, Volkova SN. Associations between the gene polymorphism of cytokines and the level of their production in patients with pulmonary tuberculosis. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):56-63. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-56-63

Введение

Исследования в области иммуногенетики туберкулеза в настоящее время являются одними из самых приоритетных направлений, поскольку эффективность лечения и, следовательно, исход заболевания в большинстве случаев определяются иммунными и генетическими особенностями макроорганизма [1, 2, 3, 4].

Противотуберкулезный иммунитет связан с хелперами первого порядка, что характеризуется повышением уровня интерлейкинов (IL) IL-2, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ) [4, 5, 6, 7]. Именно протективная роль иммунитета связана с продукцией IFN- γ , а низкая эффективность обусловлена хелперами второго порядка и, как следствие, продукцией IL-4 [8, 9, 10]. Считается, что прогрессирование туберкулеза легких связано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [7, 11].

Следует отметить важную роль IL-10 в формировании противотуберкулезного иммунитета. Известно, что данный цитокин подавляет активацию макрофагов [12, 13]. Во время туберкулезной инфекции IL-10 синтезируется легочными макрофагами и дендритными клетками [14].

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли IL-10 в формировании иммунитета у больных туберкулезом легких, что отражено в ряде исследований. Так, Л.Г. Тарасовой с соавт. ассоциирует высокую концентрацию IL-10 с обширными деструктивными процессами в легочной ткани [15], а D. Higgins et al. показали его центральную роль в защите от хронического воспаления легких [16].

Были также проведены исследования изучения полиморфизмов IL-10 -1082G/A, -819C/T и -592A/C, которые не выявили их связи с восприимчивостью к туберкулезу легких, в то время как в другом исследовании была выявлена генетически детерминированная гиперпродукция цитокинов с ингибирующей активностью в исследовании больных туберкулезом в русской популяции [17].

Таким образом, исследование продукции цитокинов в зависимости от полиморфизма генов цитокинов и их связь с эффективностью, проводимой

противотуберкулезной химиотерапией, является перспективным направлением, а блокирование цитокинов может представлять собой потенциальную мишень для адъювантной иммунотерапии, в том числе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью.

Цель: исследовать ассоциацию полиморфизма генов цитокинов *IL1* (B-31C>T (rs1143627), *IL4* (-589C>T (rs2243250), *IL10* (-592C>A (rs1800872), *IL10* (-1082A>G (rs1800896), *TNF* (-308G>A (rs1800629) с уровнем их продукции в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Материал и методы

Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких – 60 человек, хронический туберкулез легких – 40 человек) в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола №04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021 года).

В исследовании преобладали лица мужского пола 82 человека – 76,7 %.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,3 года.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), который установлен в 37,0 % наблюдений. На втором месте диагностировался диссеминированный туберкулез – 31,0 % (ДТЛ), в 18,0 % случаев определяли фиброзно-кавернозный (ФКТЛ) и очаговый туберкулез легких (ОТЛ) – 14,0 % соответственно (рис. 1)

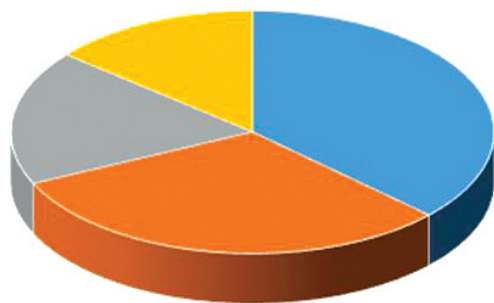


Рисунок 1. Клинические формы больных с туберкулезом легких.

Figure.1. Clinical forms of patients with pulmonary tuberculosis.

До проведения специфической химиотерапии размер полостей распада до 2 см отмечался у 42 человек (42 %), 2-4 см – у 14 человек (14 %), более 4 см – 6 человек (6 %), отсутствие распада легочной ткани отмечалось у 38 человек (38 %).

Генотипирование пациентов туберкулезом легких проводилось в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у 100 человек была взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: -31T>C (rs1143627) *IL1B*, -589C/T (rs2243250) *IL4*, -592C/A (rs1800872) и -1082A/G (rs1800896) *IL10* и -308G>A (rs1800629) *TNF*.

Постановка проводилась согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного «слепого» отбора 100 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР-РВ (по 1-й ПЦР-плашке для каждого SNP).

Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100 % воспроизводимость результатов.

Для определения концентрации цитокинов (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-6*, *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL-10*, *ФНО-α*) в сыворотке крови использовалась периферическая кровь, взятая натошак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3500–4000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже – 20 °C и хранили от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Непосредственно перед анализом

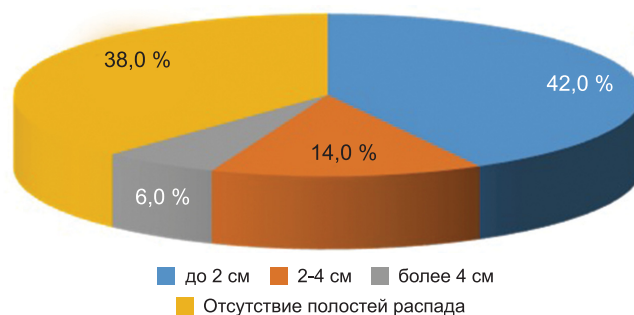


Рисунок 2. Размер полостей распада у больных туберкулезом легких до начала проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 2. The size of the decay cavities in patients with pulmonary tuberculosis before the start of the intensive phase of chemotherapy.

все исследуемые сыворотки и компоненты тест-системы прогревались при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реагентов (АО «Вектор Бест-Цитокины») строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistika 26, которая включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова-Смирнова) непараметрический критерий корреляции Спирмена, критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат Пирсона.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного корреляционного анализа была выявлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь гена *TNFα G-308A* с уровнем продукции *IL-1β* до начала проведения специфической химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,214$, $p < 0,05$), а также слабая отрицательная корреляционная связь гена *IL-4 C-589N* с уровнем продукции *IL-4* как до ($r = -0,279$, $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,319$, $p < 0,01$) (табл. 1). Была также выявлена умеренная корреляционная связь гена *IL-10 G-1082A* с уровнем продукции *IL-10* как до ($r = +0,495$, $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = +0,470$, $p < 0,01$), а также слабая положительная корреляционная связь гена *IL-10 A592* ($r = +0,230$, $p < 0,05$) с уровнем продукции *IFN-γ*. Были также получены другие корреляционные связи генов цитокинов с уровнем их продукции, однако они не носили статистически значимый характер (табл. 1).

Таблица 1

Результаты корреляционного анализа

Table 1

Results of correlation analysis

Наименование полиморфизма гена цитокина	IL-1β ¹	IL-1β ²	IL-4 ¹	IL-4 ²	IL-6 ¹	IL-6 ²	TNF-α ¹	TNF-α ²	IFN-γ ¹	IFN-γ ²	IL-10 ¹	IL-10 ²
TNFα G-308A	-0,214*	-0,140	-0,120	-0,106	-0,104	0,072	-0,004	0,139	0,059	0,062	0,067	0,100
IL-4 C-589N	-0,079	-0,043	-0,279**	-0,319**	-0,165	-0,146	0,023	0,063	0,100	-0,061	0,087	-0,047
IL-10 G-1082A	0,025	0,063	0,174	0,043	0,159	0,137	0,018	-0,019	-0,036	-0,054	0,495**	0,470**
IL-10 A592	0,015	-0,032	0,088	0,056	-0,020	-0,029	-0,021	-0,078	0,004	0,230*	-0,018	0,060
IL-1b T-31C	0,015	-0,044	0,141	0,149	0,103	0,019	0,114	0,069	-0,008	0,073	0,195	0,196

Примечание: *. Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); **. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); 1 – до начала проведения специфической противотуберкулезной химиотерапии; 2 – после завершения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Note: *. Correlation is significant at 0.05 (two-way); **. Correlation is significant at 0.01 (two-way); 1 – before the start of specific anti-tuberculosis chemotherapy; 2 – after completion of specific anti-tuberculosis chemotherapy.

Таблица 2

Динамика уровня цитокинов в зависимости от полиморфизма генов цитокинов в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких

Table 2

Dynamics of cytokine levels depending on the polymorphism of cytokine genes during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis

Генотипы	N	Базовый уровень цитокинов, медиана (пг/мл)	Интерквартильный размах до проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)	Уровень цитокинов после завершения интенсивной фазы химиотерапии, медиана (пг/мл)	Интерквартильный размах, (пг/мл) после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)	Изменение уровня цитокинов относительно базального уровня (%)	p
IL-4							
IL4 -589CC	38	16,8	11,9-20,0	14,1	10,8-17,2	-16,1	<0,0001
IL4 -589CT+TT	58	14,1	10,2-16,7	11,0	8,7 - 12,8	-21,9	<0,0001
IL – TNF							
TNF -308GG	82	5,1	3,9-8,01	4,6	3,3-6,9	-10,7	<0,0001
TNF -308GA	15	5,8	3,06-8,4	6,1	4,6-6,7	+4,6	0,691
IL – 10							
IL10 -592CC	4	30,5	20,9-37,7	24,6	20,9-30,8	-19,3	<0,0001
IL10 -592CA+AA	93	35,2	31,6-41,3	31,2	24,7-36,2	-11,3	<0,0001
IL - IFN-γ							
IL10 -1082AA	4	6,5	6,06-7,2	6,7	4,9-7,9	+2,8	1,0
IL10 -1082AG+GG	94	5,6	4,5-7,3	6,1	5,05-7,7	+7,2	0,007

На втором этапе представлялось интересным провести изучение динамики уровня цитокинов в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов цитокинов, которые статистически значимо коррелировали с уровнем их продукции.

В табл. 2 была показана динамика уровня цитокина IL-1β у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма гена TNFα G-308A.

В ходе проведения интенсивной фазы химиотерапии отмечалось снижение уровня IL – 4 у больных туберкулезом легких с генотипом IL4 -589CC на 16,1 % (базовый уровень IL4 – 17,01 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 11,9-20,0,

p<0,0001; уровень IL4 после проведения специфической химиотерапии – 14,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 10,8-17,2; p<0,0001), а с генотипом IL4 -589CT+TT – на 21,9 % (базовый уровень IL4 – 14,1 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 10,2-16,7; p<0,0001; уровень IL4 после проведения специфической химиотерапии – 11,0 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 8,7-12,8; p<0,0001).

У больных туберкулезом легких с генотипом TNF -308GG отмечалось снижение уровня TNF-а на 10,7 % (базовый уровень TNF-а – 5,1 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 3,9-8,01; p<0,0001; уровень TNF-а после проведения специфической химиотерапии – 4,6 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 3,3-6,9; p<0,0001), в то время как у больных туберкулезом

легких с генотипом TNF - 308GA отмечалось увеличение уровня TNF-а на 4,6 % (базовый уровень TNF-а – 5,8 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 3,06-8,4; p=0,691; уровень TNF-а после проведения специфической химиотерапии – 6,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 4,6-6,7; p=0,691).

У больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -592CC отмечалось снижение уровня IL10 на 19,3 % (базовый уровень IL10 – 30,5 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 20,9-37,7; p<0,0001; уровень IL10 после проведения специфической химиотерапии – 24,6 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 20,9-30,8; p<0,0001), в то время как у больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -592CA+AA также отмечалось снижение уровня IL10 на 11,3 % (базовый уровень IL10 – 35,2 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 31,6-41,3; p<0,0001; уровень IL10 после проведения специфической химиотерапии – 31,2 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 24,7-36,2; p<0,0001).

У больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -1082AA отмечалось увеличение уровня IFN-γ на 2,8 % (базовый уровень IFN-γ – 6,5 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 6,06-7,2; p=0,99; уровень IFN-γ после проведения специфической химиотерапии – 6,7 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 4,9-7,9; p=0,99), в то время как у больных туберкулезом легких с генотипом IL10 -1082AG+GG также отмечалось снижение уровня IFN-γ на 11,3 % (базовый уровень IFN-γ – 5,6 (пг/мл), CI₂₅₋₇₅ – 4,5-7,3; p=0,007; уровень IFN-γ после проведения специфической химиотерапии – 6,1 пг/мл; CI₂₅₋₇₅ – 5,05-7,7; p=0,007).

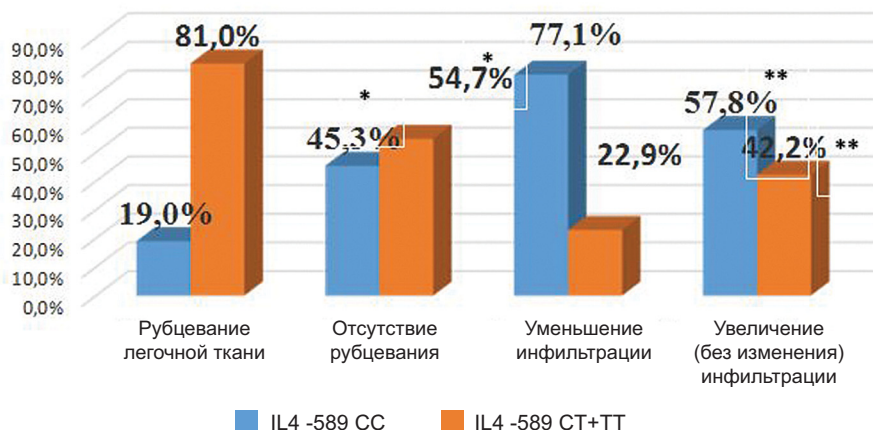
Далее представлялось интересным исследовать динамику рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (рис. 3). Установлено, что у 17 из 21 пациента (81,0 %, p=0,03)

рубцевание полостей распада легочной ткани в результате проведения интенсивной фазы химиотерапии связана с генотипом IL4 -589CT+TT, в то время как наименьший процент рубцевания (19,0 %, p=0,03) у отмечается у 4 из 21 пациента с генотипом IL4 -589CC. Отсутствие рубцевания легочной ткани отмечается у 34 из 75 пациентов (45,3 %, p=0,03) связано с генотипом IL4 -589CC, а наибольший процент у 41 из 75 пациентов (54,7 %, p=0,03) связан с генотипом IL4 -589CT+TT (рис. 3).

Уменьшение инфильтрации легочной ткани в 77,1 % случаев связано с генотипом IL4 -589CC (27 из 33 пациентов, p=0,05), а в 22,9 % (8 из 33 пациентов, p=0,05) – с генотипом IL4 -589CT+TT. Увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани в 57,8 % случаев связано с генотипом IL4 -589CT+TT (37 из 64 пациентов, p=0,05) и лишь в 42,2 % случаев – с генотипом IL4 -589CC (27 из 64 пациентов, p=0,05) (рис. 3).

Интересным было также проанализировать динамику рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма гена IL10-592 (рис. 4).

Установлено, что у 17 из 26 пациентов (65,4 %, p=0,05) рубцевание легочной ткани связано с генотипом IL10 -592CC, а у 9 из 26 пациентов (34,6 %, p=0,05) – с генотипом IL10-592CA+AA, в то время как отсутствие рубцевания легочной ткани в 100 % (8 из 8 пациентов, p=0,05) случаев связано с генотипом IL10-592CA+AA и в 0 % (p=0,05) случаев – с генотипом IL10-592CC (рис. 4).

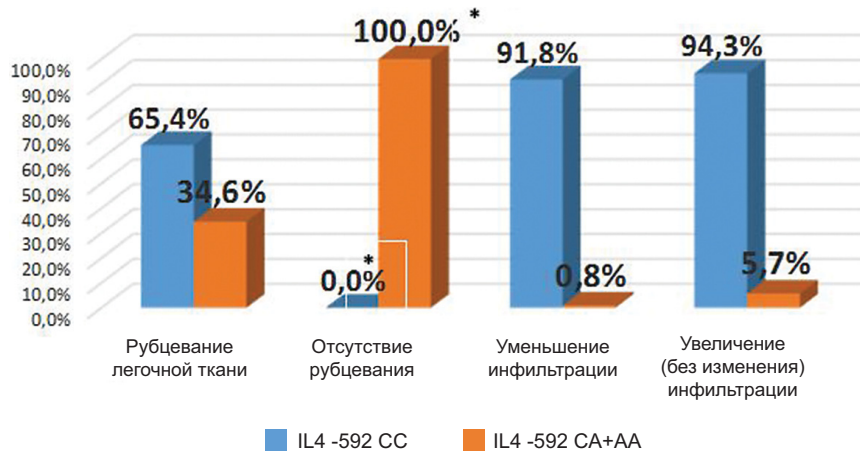


Примечание:

- * – статистическая значимость различий относительно рубцевания легочной ткани (p<0,05);
- ** – статистическая значимость различий относительно уменьшения инфильтрации (p<0,05);

Рисунок 3. Динамика рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в зависимости от полиморфизма гена IL4 -589 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 3. Dynamics of scarring of decay cavities and changes in infiltration of lung tissue depending on the polymorphism of the IL4 -589 gene during the intensive phase of chemotherapy.



Примечание:

* – статистическая значимость различий относительно рубцевания легочной ткани ($p < 0,05$)

Рисунок 4. Динамика рубцевания полостей распада и изменение инфильтрации легочной ткани в зависимости от полиморфизма гена *IL10-592* в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Figure 4. Dynamics of scarring of decay cavities and changes in infiltration of lung tissue depending on the polymorphism of the *IL10-592* gene during the intensive phase of chemotherapy.

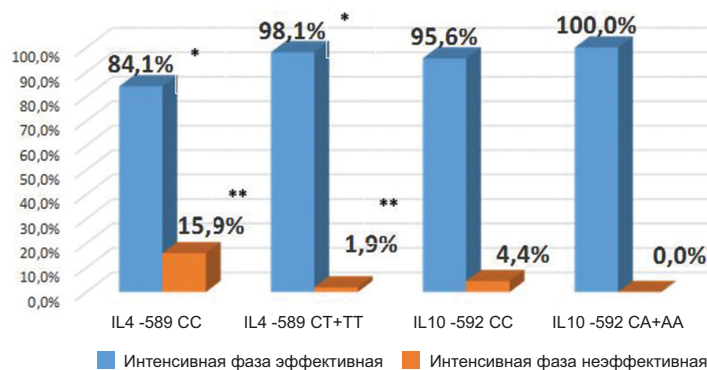
Уменьшение инфильтрации легочной ткани в 91,8 % случаев (45 из 49 пациентов, $p=0,62$) связано с генотипом *IL10-592CC* и в 8,2 % случаев (4 из 49 пациентов, $p=0,62$) – с генотипом *IL10-592CA+AA*, в то время как увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани в 94,3 % (50 из 53 пациентов, $p=0,62$) связано с генотипом *IL10-592CC* и в 5,7 % случаев (3 из 53 пациентов, $p=0,62$) с генотипом *IL10-592CA+AA* (рис. 4).

В настоящем исследовании была также проанализирована эффективность интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов *IL4-589* и *IL10-592* (рис. 5).

Показано, что эффективная фаза химиотерапии в 84,1 % ($p=0,01$) случаев связана с генотипом *IL4*

-589CC, в 98,1 % случаев ($p=0,01$) – с генотипом *IL4-589CT+TT*, в 95,6 % ($p=0,57$) случаев – с генотипом *IL10-592CC*, в 100 % ($p=0,57$) случаев – с генотипом *IL10-592CT+TT*, в то время как неэффективная фаза химиотерапии связана в 15,9 % ($p=0,01$) случаев с генотипом *IL4-589CC*, в 1,9 % ($p=0,01$) случаев – с генотипом *IL4-589CT+TT*, в 4,4 % ($p=0,57$) с генотипом *IL10-592CC*, в 0 % случаев – с генотипом *IL10-592CA+AA* ($p=0,57$) (рис. 5).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что наибольшая продукция уровня *IL-4* связана с генотипом *IL4-589CC* как до, так и после проведения интенсивной фазы химиотерапии. В ходе проведенной специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких с генотипом *IL4-589CC* отмечалось



Примечание:

* – статистическая значимость различий относительно интенсивной фазы химиотерапии (эффективная) ($p < 0,05$),

** – статистическая значимость различий относительно интенсивной фазы химиотерапии (неэффективная) ($p < 0,05$),

Рисунок 5. Эффективность лечения больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов *IL4-589* и *IL10-592*.

Figure 5. Efficacy of treatment pulmonary tuberculosis patients in the intensive phase of chemotherapy depending on the polymorphism of the *IL4-589* and *IL10-592* genes.

неблагоприятное течение заболевания по таким параметрам, как рубцевание полостей распада, уменьшение инфильтрации легочной ткани, увеличение инфильтрации легочной ткани, эффективность интенсивной фазы химиотерапии по сравнению с больными туберкулезом легких, имеющих генотип *IL4-589CT+TT*. При сравнении эффективности лечения больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии в зависимости от полиморфизма генов цитокинов также наблюдается менее благоприятный прогноз у больных с генотипом *IL4 - 589CC*. Можно предположить, что у пациентов с генотипом *IL4 - 589CC* отмечаются более высокие уровни продукции IL-4 по сравнению с генотипом *IL4 -589CT+TT*, а в свою очередь, более высокие уровни IL-4 оказывают неблагоприятное воздействие на течение заболевания туберкулезом легких. У больных туберкулезом легких с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается более высокая продукция уровня IL10 по сравнению с пациентами с генотипом *IL10-592CC*. У пациентов с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается менее благоприятное течение заболевания, чем у пациентов с генотипом *IL10-592CC* по таким параметрам, как рубцевание полостей распада, уменьшение инфильтрации легочной ткани, эффективность интенсивной фазы химиотерапии, в связи с чем можно предположить, что более высокий уровень продукции IL10 является фактором риска неблагоприятного течения заболевания.

Таким образом, взаимодействие микро- и макроорганизма при туберкулезной инфекции является достаточно сложным механизмом, в который вовлекаются многие звенья иммунной системы, а взаимодействие участников этой системы регулируется медиаторами клеточной системы - цитокинами.

Заключение

1. Установлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь гена *TNF α G-308A* с уровнем продукции *IL-1 β* до начала проведения специфической химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,214$, $p < 0,05$), а также слабая отрицательная корреляционная связь гена *IL-4 C-589N* с уровнем продукции IL-4 как до ($r = -0,279$; $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = -0,319$; $p < 0,01$).

2. Выявлена умеренная корреляционная связь гена *IL-10 G-1082A* с уровнем продукции IL-10 как до ($r = +0,495$; $p < 0,01$), так и после проведенной химиотерапии противотуберкулезными препаратами ($r = +0,470$; $p < 0,01$), а также слабая положительная корреляционная связь гена *IL-10 A592* ($r = +0,230$; $p < 0,05$) с уровнем продукции IFN- γ .

3. В ходе проведенной специфической химиотерапии у больных туберкулезом легких с генотипом *IL4-589CC* отмечалось менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии по сравнению с больными туберкулезом легких, имеющих генотип *IL4-589CT+TT*.

4. У пациентов с генотипом *IL10-592CA+AA* отмечается менее благоприятное течение заболевания в интенсивной фазе химиотерапии, чем у пациентов с генотипом *IL10-592CC*.

Литература / References

1. Bo H, Moure U, Yang Y, Pan J, Li L, Wang M, Ke X, Cui H. Mycobacterium tuberculosis – macrophage interaction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023; (13): 1-14. DOI 10.3389/fcimb.2023.1062963
2. Sima C, Smith D, Petersen D, Schurz H, Uren C, Moller M. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility. *Immunogenetics*. 2023, 75 (3): 215-230. DOI: 10.1007/s00251-022-91-01-290-5
3. Amoras E, Morais T, Ferreira R, Gomes S, Sousa F, Ishak R. Association of Cytokine Gene Polymorphism and Their Impact on Active, and Latent Tuberculosis in Braziles Amazon Region. *Biomolecules*. 2023; (13): 1-14. DOI: 10.3390/biom13101541
4. Natarajan S, Ranganathan M, Hanna L, Tripathy S, Transcriptional Profiling and Dereving a Seven- Gene Signature Nhat Discriminates Active and Latent Tuberculosis: An Integrative Bioinformatics Approach. *Genes*. 2022; (13):1-18. DOI: 10.3390/gents13040616
5. Suzukowa M, Takeda K, Akashi S, Tohma S, Teruya R, Nagai H. Evaluation of cytokine levels using QuantiFERON-TD Gold Plus in patients with active tuberculosis. *Journal of Infection*. 2022; 1-10. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.007
6. Bade P, Simonetti F, Sans S, Labondie P, Kissane K, Chappat N, Lagrange S. Integrative Analysis of Human Macrophage Inflammatory Response Related to Mycobacterium tuberculosis Virulence. *Frontiers in Immunology*. 2021; (12): 1-14 DOI: 10.3389/fimmu.2021.668060
7. Boni F, Handi I, Kaundi L, Shrestha K, Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infection, Genetics and Evolution*. 2022; (97): 1-6. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105166
8. Горецкая МВ. Особенности системы иммунитета при инфицировании mycobacterium tuberculosis. В кн.: Сборник материалов научно-практической конференции Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии; 2017: 24-27. [Goretskaya MV. Features of the immune system during infection with mycobacterium tuberculosis. In: Collection of materials of the scientific and practical conference Topical issues of microbiology, immunology and infectology; 2017:24-27. (In Russian)]
9. Saghazadeh A, Rezaei N. Central inflammatory Cytokines in tuderclerosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2022; 42 (3): 95-107. DOI. 10.1089/2021.0176
10. Barnacle J, Davis A, Wilkinson R. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculosis meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2024; 9 (14):1-14. DOI 10.3389/fimmu.2023.1326651
11. Живечкина АЕ, Рапшаева АВ. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких. Астраханский медицинский журнал. 2019;14(4):17-28. [Zhivechkova AE, Lapshaeva AV. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary tuberculosis. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;14(4):17-28. (In Russian)]

12. Marino SA, Myers JL, Flynn J, Kirschner DE. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: A next-generation two compartmental model. *Journal of Theoretical Biology*. 2010;265(4):586-598.

13. Чурина ЕГ, Уразова ОИ, Новицкий ВВ, Ситникова АВ, Барбина СЭ. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):149-156 [Churina EG, Urazova OI, Novitsky VV, Sitnikova AV, Barbina SE. Functional polymorphism of proinflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Medical Immunology*. 2019;21(1):149-156 (in Russian)].

14. Чурина ЕГ, Уразова ОИ, Ситникова АВ, Новицкий ВВ, Кононова ТЕ, Чумакова СП, Патышева МР. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4):79-87 [Churina EG, Urazova OI, Sitnikova AV, Novitsky VV, Kononova TE, Chumakova SP, Patysheva MR. Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020;64(4):79-87. (In Russian)] DOI: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87

15. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН, Попова НА. Патогенетическая роль TNF- α , IL-1 β , IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):177-178. [Tarasova LG, Streltsova EN, Popova NA. Pathogenetic role of TNF- α , IL-1 β , IL-10 and autoantibodies to collagen types I and III in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*. 2015 (5):177-178. (In Russian)]

16. Higgins DM, Sanchez-Campillo J, Rosas-Taraco AG, Lee EJ, Orme IM, Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alter inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*. 2009;89(2):149-157.

17. Lin Q, Chen X, Dai X. The association of cytokine gene polymorphism with tuberculosis susceptibility in several regional populations. *Cytokine*. 2022; (156) :155915. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155915

Сведения об авторах

Алыменко Максим Алексеевич, к.м.н., ассистент, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11; тел.: +7 (843) 267-61-52; доцент, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80; тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7341-3648>

Валиев Равиль Шамилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11, тел.: +7 (843) 267-61-52, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8353-8655>

Валиев Наиль Равилович, к.м.н., доцент, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11, тел.: +7 (843) 267-61-52, e-mail: nailvaliev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6702-6243>

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: polonikov@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0001-6280-247X>

Коломиец Владислав Михайлович, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: vliacom@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0042-4460>

Козлов Василий Владимирович, к.м.н., доцент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел.: +7(499) 248-72-88, e-mail: kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Рагулина Вера Алексеевна, к.м.н., доцент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: levivanowa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9461-9255>

Трагира Ирина Николаевна, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; адрес: Российская Федерация, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, Тел.: +7 (499) 193-30-01, e-mail: habicheva72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6370-779X>

Маль Галина Сергеевна, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, тел.: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: mgalina.2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>

Балобанова Наталья Петровна, к.б.н., доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации, медицинский факультет, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-1946-1379>

Батищев Александр Витальевич, к.э.н., доцент, заведующий кафедрой искусственный интеллект и анализ данных, Университет «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: bat-a-v@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-4872-0608>

Волкова Светлана Николаевна, д. физ.-мат. наук, профессор, профессор кафедры физико-математических дисциплин и информатики Курский государственный аграрный университет, 305021, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 70, тел.: +7 (495) 800-10-01, e-mail: volkova_47@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7247-2432>

Author information

Maxim A. Alymenko, Cand. Med. Sci., Assistant, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012; Phone: +7 (843) 267-61-52; Associate Professor, University «Sinergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: maxim.alymenko@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7341-3648>

Ravil Sh. Valiev, Dr. Med. Sci., Professor, the head of the department of phthisiology and pulmonology, the chief phthisiatrician of the Volga Federal District, the honored doctor of Russia and the Republic of Tatarstan, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012, Phone: +7 (843) 267-61-52, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8353-8655>

Nail R. Valiev, Cand. Med. Sci., Associate Professor, the Kazan state medical academy – branch of the Russian medical academy of continuous postdegree education; Address: Mushtari St., 11, Kazan, Russian Federation 420012, Phone: +7 (843) 267-61-52, e-mail: nailvaliev@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6702-6243>

Alexey V. Polonikov, Dr. Med. Sci., Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: polonikov@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>

Vladislav M. Kolomyets, Dr. Med. Sci. Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: vliacom@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-0042-4460>

Vasily V. Kozlov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119991; Phone: +7 (499) 248-72-88, e-mail: kvv.doc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Vera A. Ragulina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: levivanowa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9461-9255>

Irina N. Tragira, senior research associate, National research center of epidemiology and microbiology of a name of the honorary academician N.F. Gamalei; Address: Gamalei St., 18, Moscow, Russian Federation 123098, Phone: +7 (499) 193-30-01, e-mail: habicheva72@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6370-779X>

Galina S. Mal, Dr. Med. Sci., Professor, Kursk state medical university; Address: Karl Marx St., 3, Kursk, Russian Federation 305004, Phone: +7 (4712) 58-81-37, e-mail: mgalina.2013@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2723-781X>

Natalya P. Balobanova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, head of the department of the general biology and pharmacy, medical faculty, University «Sinergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: Balobanova.np@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-1946-1379>

Alexander V. Batishev, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Artificial Intelligence and Data Analysis, University «Synergy»; Address: Leningradsky Ave, 80, Moscow, Russian Federation 125190; Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: bat-a-v@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-4872-0608>

Svetlana N. Volkova, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor of the Department of Physics and Mathematics and Computer Science, Kursk State Agrarian University; Address: Karl Marx St., 70, Kursk, Russian Federation 305021, Phone: +7 (495) 800-10-01, e-mail: volkova_47@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7247-2432>

Дата поступления: 05.09.2023

Дата рецензирования: 21.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 05 September 2023

Revision Received 21 March 2024

Accepted 26 March 2024

© ВИШНЕВСКАЯ А. С., БОЛДЫРЕВА Ю. А., ЦХАЙ В. Б., ЕГИАЗАРЯН Г. А., ШЕЛОМЕНЦЕВА И. Г., ПОЛСТЯНОЙ А. М., ПОЛСТЯНАЯ О. Ю., ТАБАКАЕВА М. С.

УДК: 618.14-007.42

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-64-70

Сравнительный анализ эффективности хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов: сакропексии и пектопексии

А. С. Вишневская¹, Ю. А. Болдырева^{1,2}, В. Б. Цхай^{1,2}, Г. А. Егизарян¹, И. Г. Шеломенцева¹, А. М. Полстяной², О. Ю. Полстяная², М. С. Табакаева¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск 660037, Российская Федерация

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов с использованием сетчатого импланта.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с пролапсом тазовых органов III-IV ст. по классификации POP-Q, перенесших хирургическую коррекцию с использованием сетчатых имплантов. Затем было выполнено проспективное исследование с оценкой отдаленных результатов операции и анкетирование с помощью специализированных вопросников. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США), SPSS Statistics 24.0.

Результаты. Установлено, что лапароскопическая пектопексия – наименее продолжительная по времени операция (90 ± 25 мин.), по сравнению с лапароскопической сакропексией (150 ± 36 мин.). При оценке послеоперационных осложнений выявлено, что после лапароскопической сакропексии у пациентов отмечается диспареуния в 37,4 % случаев, болевой синдром – в 20,8 %, стрессовое недержание мочи de novo – в 4,1 %. После лапароскопической пектопексии болевой синдром отмечался в 18,3 % случаев, диспареуния – в 6,1 %, не было зафиксировано случаев стрессового недержания мочи de novo. Выявлена статистически значимая разница по такому осложнению, как обстипация: 87,5 % пациенток после лапароскопической сакропексии в первые 2 месяца после операции отмечали симптомы, сохраняющиеся в 22,9 % случаев до 6 месяцев. У пациенток, перенесших лапароскопическую пектопексию, данное осложнение не было зафиксировано. Кроме того, отмечается статистически значимое улучшение показателей качества жизни после оперативного вмешательства в обеих группах пациенток.

Заключение. Таким образом, лапароскопическая пектопексия является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пролапса тазовых органов по сравнению с лапароскопической сакропексией, что обусловлено такими факторами, как: меньшая продолжительность операции, низкий риск повреждения анатомических образований, а также меньшая частота осложнений за счет особенностей расположения импланта.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, апикальный пролапс, сакрокольпексия, пектопексия, сетчатый имплант, цистоцеле.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Вишневская АС, Болдырева ЮА, Цхай ВБ, Егизарян ГА, Шеломенцева ИГ, Полстяной АМ, Полстяная ОЮ, Табакаева МС. Сравнительный анализ эффективности хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов: сакропексии и пектопексии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):64-70. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-64-70

Comparative analysis of the efficacy of surgical methods for correction of pelvic organ prolapse: sacropexy and pectopexy

A. S. Vishnevskaya¹, Yu. A. Boldyreva^{1,2}, V. B. Tskhay^{1,2}, G. A. Egizaryan¹, A. M. Polstyanyoy², O. Yu. Polstyanyaya², M. S. Tabakaeva¹

¹Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Krasnoyarsk 660037, Russian Federation

The aim of the research. Conduct a comparative analysis of the effectiveness of surgical methods for correcting pelvic organ prolapse using a mesh implant.

Material and methods. A retrospective analysis of the medical history of patients with stage III-IV pelvic organ prolapse was carried out according to the POP-Q classification who underwent surgical correction using mesh implants. Next, a prospective study was carried out to evaluate the long-term results of the operation and questioning using specialised questionnaires. Statistical processing of the obtained data was carried out using the computer program Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA), SPSS Statistics 24.0.

Results. It has been found that laparoscopic pectopexy is the least time-consuming operation (90 ± 25 minutes) compared to laparoscopic sacropexy (150 ± 36 minutes). When assessing postoperative complications, it was revealed that after laparoscopic sacropexy, patients experience dyspareunia in 37.4% of cases, pain syndrome in 20.8 %, and de novo stress urinary incontinence in 4.1 %. After laparoscopic pectopexy, pain was observed in 18.3 % of cases, dyspareunia in 6.1 %, and there were no cases of de novo stress urinary incontinence. A statistically significant difference was revealed in such a complication as obstipation: 87.5 % of patients after laparoscopic sacropexy in the first 2 months after surgery noted symptoms that persisted in 22.9 % of cases up to 6 months. This complication was not recorded in patients who underwent laparoscopic pectopexy. In addition, there was a statistically significant improvement in quality of life indicators after surgery in both groups of patients.

Conclusion. Thus, laparoscopic pectopexy is an effective and safe method for surgical treatment of pelvic organ prolapse as compared with laparoscopic sacropexy, due to such factors as: shorter duration of the operation, low risk of damage to anatomical structures, as well as a lower rate of complications due to the location of the implant.

Key words: pelvic organ prolapse, apical prolapse, sacrocolpopexy, pectopexy, mesh implant, cystocele.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vishnevskaya AS, Boldyreva YuA, Tskhay VB, Egiazyryan GA, Polstyanoy AM, Polstyanaya OYu, Tabakaeva MS. Comparative analysis of the efficacy of surgical methods for correction of pelvic organ prolapse: sacropexy and pectopexy. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):64-70. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-64-70

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) является одним из наиболее распространенных урогенитальных заболеваний, частота которого достигает до 41–50 % среди пациенток старше 40 лет и не имеет тенденции к снижению [1]. Актуальность данного заболевания не вызывает сомнений, так как в связи с увеличением продолжительности жизни населения ожидается дальнейший рост распространенности ПТО [2, 3]. Стоит отметить, что при изучении анамнеза пациенток практически у каждой женщины можно выявить те или иные факторы риска, которые предрасполагают к развитию ПТО (беременность, роды, ожирение, акушерская травма промежности, тяжелые физические нагрузки, нагрузочная доза трудовой деятельности и т. д.). Также одним из основных факторов риска у 78,8–98,3 % развития ПТО является наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [3, 4, 5, 6, 7]. Таким образом, крайне дискуссионным вопросом является первичная профилактика данного заболевания.

ПТО часто сопровождается клиническими симптомами, существенно снижающими качество жизни пациенток: чувство инородного тела во влагалище, необходимость вправлять грыжевой мешок, нарушение мочеиспускания или недержание мочи, недержание газов и каловых масс, затрудненный акт дефекации и сексуальная дисфункция. Коррекцию многих из этих симптомов должны осуществлять подготовленные специалисты. В России накоплен большой опыт коррекции ПТО. Улучшение результатов лечения связано с осмыслением предлагаемых хирургических технологий, стандартизацией их выполнения, а также обобщением накопленного опыта.

На сегодняшний момент до сих пор не определена единая тактика ведения пациенток с ПТО, что обусловлено сложным патогенезом заболевания. Поздняя обращаемость пациентов и неэффективность консервативных методик на 3–4 ст. заболевания делает методом выбора хирургическую коррекцию. Выбор метода оперативного вмешательства зависит от локализации дефекта фасциального и мышечного компартмента. При локализации дефекта в переднем компартменте чаще всего выполняется восстановление дефекта собственными тканями – передняя кольпорафия. Несмотря на простоту методики, она не лишена недостатков, одним из которых является высокая частота рецидивов и неэффективность при

сопутствующем повреждении связочного аппарата матки. Для хирургической коррекции заднего пролапса (ректоцеле) методом выбора является задняя кольпорафия. По данным Кохрейновского обзора 2018 года, задняя кольпорафия является предпочтительным методом для коррекции заднего пролапса [8]. Одним из нерешенных вопросов хирургии тазового дна является высокая частота рецидивов после коррекции ПТО собственными тканями, достигающая 30–40 %, что требует поисков новых решений данной проблемы.

«Золотым стандартом» лечения апикального пролапса на сегодняшний момент считается хирургическая коррекция с использованием сетчатого импланта – сакропексия, а с 2010 г. описана пектопексия, при которой сетчатый имплант фиксируется к куперовым связкам [9]. Несмотря на высокую эффективность обеих методик, достигающую 78–99 %, лапароскопическая пектопексия (ЛП) имеет ряд преимуществ: меньшая продолжительность оперативного вмешательства, отсутствие крупных сосудисто-нервных пучков в области фиксации импланта, отдаленное расположение кишечника и мочеточников, защитный эффект в отношении цистоцеле, а также сохранение направления физиологической оси влагалища. Напротив, при выполнении сакропексии, тянущийся от леваторов к мысу крестца, сетчатый имплант проходит параректальное пространство, пространство Окабаяши и Лацко, где располагаются мочеточники, внутренние подвздошные сосуды, маточные сосуды и нервы. Формирование не физиологической оси влагалища при сакропексии связано с более высокой частотой цистоцеле после сакропексии.

Сложная топография области фиксации импланта обуславливает высокий риск повреждения соседних образований. Следовательно, необходимо бережно выделить все клетчаточные пространства, что требует больше хирургической работы и удлиняет время оперативного вмешательства. Кроме того, до 20 % пациенток в послеоперационном период отмечают запоры, связанные с травматизацией подчревных нервов [10].

Уже около трех лет на базе гинекологического отделения Федерального Сибирского научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (ФСНКЦ ФМБА России) России для лечения ПТО выполняется лапароскопическая пектопексия. Особенностью данной операции является

наличие двух жестких точек фиксации – латерально сверху по отношению к костям таза. Это обеспечивает более надежную фиксацию сетчатого импланта и равномерное распределение давления с обеих сторон.

Целью исследования является сравнение эффективности лапароскопической сакропексии и пектопексии у пациенток с ПТО III–IV ст. POP-Q.

Материал и методы

На базе гинекологического отделения ФСНКЦ ФМБА России проведен ретроспективный анализ 97 историй болезни, а также клиническое обследование 97 пациенток с ПТО III–IV ст. В 1-ю группу включено 48 пациенток, которым выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопическая сакропексия (ЛС), 2-ю группу составили 49 пациенток, которым проведена ЛП. Объективное обследование и стандартизированное анкетирование с помощью специализированных вопросников было проведено как до, так и после операции. Используются следующие опросники: PFDI-20, включающий POPDI-6 – субъективная оценка тяжести симптомов, вызванных ПТО; CARDI-8 – субъективная оценка тяжести симптомов дисфункции нижних отделов ЖКТ; UDI-6 – субъективная оценка тяжести симптомов расстройства мочеиспускания; PFIQ-7 – оценка влияния различных дисфункций тазового дна на психологическую и социальную составляющую качества жизни пациента; PISQ-12 – оценка сексуальной функции у пациенток с ПТО; «Шкала Буяновой» для оценки риска развития ДСТ.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, США), SPSS Statistics 24.0. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормально распределенных количественных переменных были вычислены среднее значение и стандартное отклонение, различия между группами оценивались с использованием t-критерия Стьюдента. Для асимметрически распределенных количественных переменных были вычислены медиана и квартили. Для сравнения результатов анкетирования пациенток в группах по опросникам PFDI-20, PFIQ-7, PISQ-12 были использованы парный t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения и W-критерий Вилкоксона в случае асимметрического распределения. Для качественных признаков были вычислены относительные частоты (проценты), анализ различий был выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимался меньшим или равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ производился на основании динамики клинических проявлений ПТО,

интра- и послеоперационных показателей, а также частоты развития осложнений.

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $58,5 \pm 11,04$ лет в 1-й группе и $63,16 \pm 6,2$ лет во 2-й группе. Медиана массы тела пациенток в 1-й группе составила 71 кг [64,25; 81,75], во 2-й группе 75 кг [70,5; 79]. 51,5 % (n=50) пациенток имели избыточную массу тела, из них 19,6 % (n=19) пациенток 1-й группы, 31,9 % (n=31) во 2-й группе. Ожирение I ст. отмечалось у 26,5 % (n=13) пациенток 1-й группы, 18 % (n=9) во 2-й группе, ожирение II ст. у 4,1 % (n=2) в 1-й группе и 6 % (n=3) во 2-ой группе, пациенток с ожирением III ст. не наблюдалось в обеих группах. Большинство пациенток находились в постменопаузальном периоде – 82,3 %. Средняя продолжительность менопаузы составила $13,39 \pm 6,6$ лет. 23,7 % пациенток на момент операции жили половой жизнью (табл. 1).

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний: гипертоническая болезнь отмечалась у 63,3 % (n=62) пациенток, сахарный диабет – 10,2 % (n=10), нарушения ритма сердца – 40,8 % (n=40), заболевания пищеварительной системы (язвенная болезнь, гастрит, панкреатит) – 28,6 % (n=27), хронический бронхит и бронхиальная астма – 8,2 % (n=8), варикозная болезнь – 43,9 % (n=43), геморрой – 20,4 % (n=20).

Среди сопутствующих гинекологических заболеваний в анамнезе 42,9 % (n=42) пациенток имели миому матки, 6,1 % (n=6) эндометриоз, 31,6 % (n=31) патологию шейки матки, 17,3 % (n=17) доброкачественные опухоли яичников, 12,8 % патологию эндометрия, 25,5 % (n=25) – иные гинекологические заболевания.

При оценке риска развития ДСТ выявлен низкий риск в 38,1 % случаев (n= 37), средний риск – в 47,4 % (n= 46), высокий риск – в 14,4 % (n= 14).

Большая часть пациенток имели в анамнезе роды через естественные родовые пути: в 1-й группе – 97,2 % пациенток (n=25), во 2-й группе – 98 % пациенток (n= 24). Также в 71,4 % (n=71) случаев в обеих группах пациенток отмечалась акушерская травма промежности. У 32,7 % (n=32) роды завершились рождением крупного плода. 66,3 % (n=65) пациенток отмечали в анамнезе тяжелые физические нагрузки, 25,5 % (n=25) пациенток – ПТО у родственников первой линии, 32,7 % (n=32) пациенток – повышенное внутрибрюшное давление, связанное с наличием запоров и хроническим кашлем. У 12,2 % (n=12) пациенток ранее была проведена гистерэктомия, 8,2 % пациенток – оперативные вмешательства по поводу ПТО: 8,2 % (n=8) передняя, задняя кольпорафия, 2,1 % (n=2) сакропексия, 2,1 % (n=2) пектопексия, 2,1 % (n=2) вентрофиксация матки по Кохеру.

Средняя продолжительность наличия симптомов ПТО до оперативного вмешательства составила

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток в группах сравнения

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients in the comparison groups

Показатель	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=49)
Средний возраст	58,5 ± 11,04 лет	63,16 ± 6,2 лет
Избыточная масса тела	38,8 %	62 %
Ожирение 1 ст.	26,5 %	18 %
Ожирение 2 ст.	4,1 %	6 %
Ожирение 3 ст.	0 %	0 %
Роды через естественные родовые пути	93,7 %	97,9 %
Акушерская травма промежности	81,6 %	60 %
Гистерэктомия в анамнезе	4,1 %	20 %
Тяжелые физические нагрузки	57,1 %	74 %
Наследственная форма ПТО	16,3 %	34 %
Низкий риск ДСТ	30,6 %	25,7 %
Средний риск ДСТ	51 %	20 %
Высокий риск ДСТ	16,3 %	5 %
Реконструктивные операции по поводу ПТО в анамнезе	4,1 %	14 %

4 года [1,5; 6,5]. При оценке клинических симптомов ПТО у 100 % был дискомфорт в области промежности, до 43,3 % (n=42) имели сопутствующее стрессовое недержание мочи (СНМ), 42,3 % (n=41) – чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, 18,6 % (n=18) – затрудненный акт дефекации, 20 % – дискомфорт при половой жизни, 34 % (n=33) – недержание газов, до 39,2 % (n=38) – необходимость ручного пособия.

Сравнительный анализ показал, что ЛП – наименее продолжительная по времени операция (90±25 минут), по сравнению с ЛС (150±36 минут), статистическая значимость равна $p=0,006$. Объем кровопотери в обеих группах был минимальным и в среднем не превышал 10 мл. Интраоперационные осложнения не были выявлены.

При оценке послеоперационных осложнений не выявлено статистически значимых различий по частоте болевого синдрома: 20,8 % (n=10) у пациенток 1-й группы и 18,3 % (n=9) у пациенток 2-й группы ($p=0,302$). Кроме того, СНМ de novo после ЛС отмечалось у 4,1 % (n=2) пациенток, при этом после ЛП не зафиксировано случаев СНМ de novo. Также у 37,4 % (n=18) пациенток 1-й группы отмечалась диспареуния, тогда как во 2-й группе пациенток диспареуния была у 6,1 % (n=3) пациенток ($p < 0,001$).

Статистически значимая разница выявлена по частоте такого осложнения, как обстипация, которая увеличивает риск рецидива ПТО: 87,5 % (n=42) пациенток 1-й группы в первые 2 месяца после операции отмечали симптомы, которые сохранялись в 22,9 % (n=11) случаев до 6 месяцев ($p < 0,001$). У пациентов, перенесших ЛП, данное осложнение не было диагностировано.

По результатам анкетирования (табл. 2), после ЛП отмечается статистически значимое улучшение качества жизни по всем шкалам ($p=0,003$). После ЛС также отмечается улучшение показателей качества жизни по шкалам PFDI-20 и PFIQ-7 ($p < 0,001$). При оценке качества жизни по шкале PISQ-12 до и после ЛС статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,304$).

Распространенность ПТО увеличивается с возрастом и достигает 50 % среди женщин во всех возрастных группах. В нашем исследовании большинство пациенток были в менопаузальном возрасте. Более того, 19,6 % женщин подвергаются хирургическому вмешательству по поводу ПТО и до 29 % повторно оперируются в течение 3-5 лет [11]. Растет интерес к органосохраняющим методам коррекции ПТО.

Органосберегающий подход позволяет избежать дополнительного хирургического риска и затрат на гистерэктомию, сохранить фертильность, а также обеспечивает психологический комфорт пациенток. Кроме того, среди пациентов распространено мнение, что гистерэктомия может негативно повлиять

Таблица 2

Результаты анкетирования пациенток в группах сравнения по опросникам PFDI-20, PFIQ-7, PISQ-12

Table 2

Results of questioning of patients in the comparison groups using questionnaires PFDI-20, PFIQ-7, PISQ-12

Опросник	1-я группа		P	2-я группа		P
	до оперативного лечения Me [Q1; Q3]	после оперативного лечения Me [Q1; Q3]		до оперативного лечения Me [Q1; Q3]	после оперативного лечения Me [Q1; Q3]	
PFDI-20	20,8 [11,4; 46,3]	13,3 [10,5; 21,7]	$p < 0,001$	60,5 [44,8; 89,6]	12,5 [3,1; 36,4]	$p < 0,001$
PFIQ-7	33,4 [19,6; 52,6]	13,2 [9,5; 24,6]	$p < 0,001$	80,9 [38,0; 123,7]	4,8 [0,0; 28,6]	$p < 0,001$
PISQ-12	33,5 [21,5; 34,5]	33,5 [23,0; 38,25]	$p=0,304$	31,3 [24,6; 33,5]	42,5 [37,5; 46,0]	$p=0,003$

Примечание. Здесь: p – W -критерий Вилкоксона.

Note: Here: p – Wilcoxon W -test.

на сексуальную функцию или образ тела. Имеются данные об отсутствии различий в анатомических и функциональных результатах после лапароскопической сакрогистеропексии и сакрокольпопексии. Считается, что при сакрогистеропексии чаще отмечается развития цистоцеле, чем при сопутствующем удалении матки [12, 13, 14, 15].

В настоящее время золотым стандартом хирургической коррекции ПТО является ЛС [16, 17]. При выполнении операции имеется только одна жесткая точка фиксации сетчатого импланта – мыс крестца. При этом имплант тянет орган краниально вдоль позвоночника. Таким образом, формируется неправильная ось влагалища, что в дальнейшем может вызывать ряд нарушений: дискомфорт во влагалище, тазовая боль, диспареуния. Кроме того, глубокое расположение импланта между маткой и прямой кишкой уменьшает объем полости малого таза, что обуславливает склонность к обстипации, которая в дальнейшем провоцирует рецидив заболевания с отрывом импланта. По результатам нашего исследования, частота обстипации после ЛС составила 22,9 %, что не наблюдалось в группе пациентов, перенесших ЛП.

По данным F.C. Chuang et al. (2022) ЛС чаще ассоциирована с послеоперационной болью в крестце и запорами, чем ЛП [18]. Сравнительное исследование M. Obut et al. (2021) показало, что частота запоров *de novo* была выше в группе ЛС (20 %) по сравнению с группой пациенток, которым была выполнена ЛП (3,2 %). Качество сексуальной функции не различалось между обеими группами пациентов. Уровень удовлетворенности пациентов через 1 и 12 месяцев после операции был высоким в обеих группах: 96,8 % в группе ЛП и 96,6 % в группе ЛС [19]. По результатам нашего исследования также отмечается статистически значимое улучшение показателей качества жизни после ЛС и ЛП.

При выполнении ЛП имплант, находящийся забрюшинно, выполняет функцию круглых маточных связок (рис. 1-3). При выполнении ЛП не уменьшается тазовое пространство. Фиксация сетчатого импланта к подвздошно-гребешковым связкам, расположенным на уровне второго крестцового позвонка (S2), совпадает с направлением физиологической оси влагалища, а расположение куперовых связок вдали от мочеточников, кишечника и пресакральной вены снижает риск их травматизации.

Основным риском, возникающим при низкой фиксации импланта, является повреждение анастомоза между запирающей и нижней надчревной артериями. Также одним из недостатков пектопексии является отсутствие возможности коррекции пролапса заднего компартмента, т. к. при фиксации импланта данная область остается интактной. Поэтому

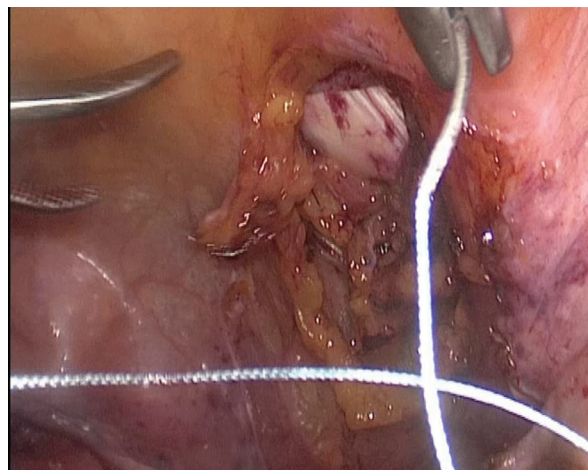


Рисунок 1. Выделенная гребенчатая связка – латеральная точка фиксации импланта при ЛП.

Figure 1. The separated pectineal ligament is the lateral point of implant fixation in LP.

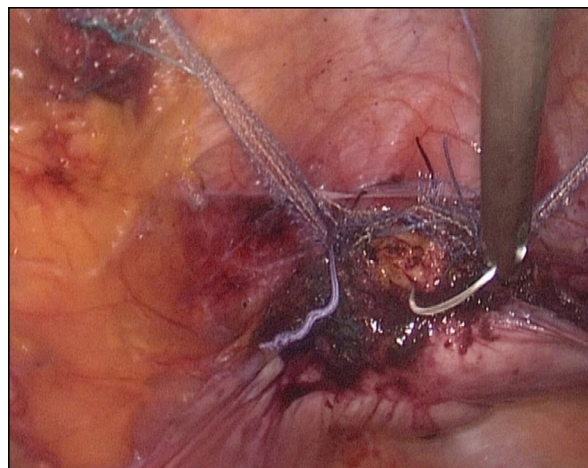


Рисунок 2. Имплант фиксирован к передней стенке шейки матки, передней стенке влагалища.

Figure 2. The implant is fixed to the anterior wall of the cervix, the anterior wall of the vagina.

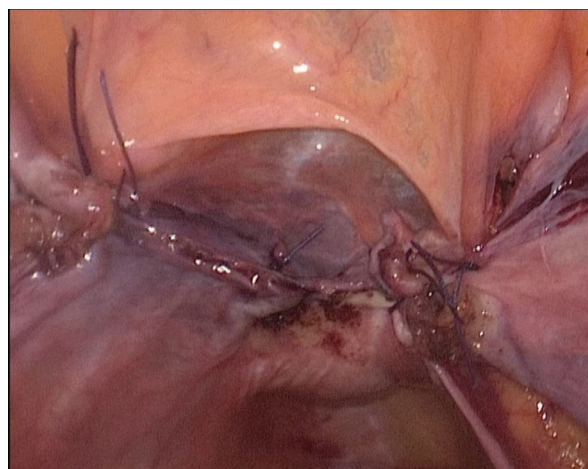


Рисунок 3. Окончательный вид после перитонизации.

Figure 3. Final appearance after peritonisation.

операция по коррекции ПТО в сочетании с ректоцеле часто проводится в 2 этапа: пектопексия и пластика собственными тканями – кольпорафия.

A. Tahaoglu et al. (2018) оценили эффективность ЛП у пациенток с апикальным пролапсом и обнаружили низкую частоту цистоцеле (4,5 %), ректоцеле (9 %), стрессового недержания мочи de novo (4,5 %) и императивного недержания мочи de novo (4,5 %) после операции, а также улучшение показателей качества жизни пациентов [20].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ЛП является более перспективным методом по сравнению с ЛС, что обусловлено рядом преимуществ данного оперативного метода: меньшая продолжительность операции, меньший риск интраоперационного повреждения анатомических образований, обусловленный относительной простотой и удобством техники выполнения операции, а также низкая частота послеоперационных осложнений и высокая эффективность.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Литература / References

1. Abhyankar P, Uny I, Semple K, Wane S, Hagen S, Wilkinson J, Guerrero K, Tincello D, Duncan E, Calveley E, Elders A, McClurg D, Maxwell M. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):45. DOI: 10.1186/s12905-019-0741-2
2. Hong MK, Ding DC. Current treatments for female pelvic floor dysfunctions. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2019;8(4):143–148. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_7_19
3. Оразов МР, Токтар ЛР, Лологаева МС, Камарова ЗН, Крестинин МВ, Самсонова ИА, Пак ВЕ, Ли КИ, Геворгян ДА. Современные методики лечения пролапса тазовых органов: передний и задний компартмент. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):86–92. [Orazov MR, Toktar LR, Lologayeva MS, Kamarova ZN, Krestinin MV, Samsonova IA, Pak VE, Li KI, Gevorgian DA. Modern Methods of Treatment of Pelvic Organ Prolapse: Anterior and Posterior Compartments. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):86–92. (In Russian)] DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-86-92
4. Короткевич ОС, Эйзенх ИА, Мозес ВГ, Захаров ИС. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная*

и клиническая медицина. 2018;3(4):32–38. [Korotkevitch OS, Eizenakh IA, Mozes VG, Zakharov IS. Clinical Efficiency of Vaginal Training Device in Treatment of Pelvic Organ Prolapse in Elderly Women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):32–38. (In Russian)]

5. Padoa A, Shiber Y, Fligelman T, Tomashev R, Tsviban A, Smorgick N. Advanced Cystocele is a Risk Factor for Surgical Failure after Robotic-assisted Laparoscopic Sacrocolpopexy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2022;29(3):409–415. DOI: 10.1016/j.jmig.2021.11.002

6. Illiano E, Giannitsas K, Costantini E. Comparison between laparoscopic sacrocolpopexy with hysterectomy and hysteropexy in advanced urogenital prolapsed. *International Urogynecology Journal*. 2020;31(10):2069–2074. DOI: 10.1007/s00192-020-04260-1

7. Chatziioannidou K, Veit-Rubin N, Dällenbach P. Laparoscopic lateral suspension for anterior and apical prolapse: a prospective cohort with standardized technique. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(2):319–325. DOI: 10.1007/s00192-021-04784-0

8. Mowat A, Maher D, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Maher C. Surgery for women with posterior compartment prolapse. *Cochrane Database System Review*. 2018;3:CD012975. DOI: 10.1002/14651858.CD012975

9. Karşlı A, Karşlı O, Kale A. Laparoscopic Pectopexy: An Effective Procedure for Pelvic Organ Prolapse with an Evident Improvement on Quality of Life. *Prague Medical Report*. 2021;122(1):25–33. DOI 10.14712/23362936.2021.3

10. Szymczak P, Grzybowska ME, Sawicki S, Futyma K, Wydra DG. Perioperative and Long-Term Anatomical and Subjective Outcomes of Laparoscopic Pectopexy and Sacrospinous Ligament Suspension for POP-Q Stages II-IV Apical Prolapse. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(8):2215. DOI: 10.3390/jcm11082215

11. Chatziioannidou K, Veit-Rubin N, Dällenbach P. Laparoscopic lateral suspension for anterior and apical prolapse: a prospective cohort with standardized technique. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(2):319–325. DOI: 10.1007/s00192-021-04784-0

12. Campagna G, Panico G, Lombisani A, Vacca L, Caramazza D, Scambia G, Ercoli A. Laparoscopic uterosacral ligament suspension: a comprehensive, systematic literature review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;277:57–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.08.006

13. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021; 96(12):3122–3129. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.09.005

14. Yu P, Liu C. Laparoscopic pectopexy with native tissue repair for pelvic organ prolapsed. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023;307(6):1867–1872. DOI: 10.1007/s00404-023-06980-3

15. Dällenbach P, Alec M, Boulvain M, Shabanov S. Outcomes of robotically assisted laparoscopic lateral suspension (RALLS) with mesh for anterior and apical prolapse. *Journal of Robotic Surgery*. 2022;16(2):287–294. DOI: 10.1007/s11701-021-01234-3

16. Подзолкова НМ, Осадчев ВБ, Глазкова ОЛ, Бабков КВ, Денисова ЮВ. Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию. *Гинекология*. 2023;25(1):31-38. [Podzolkova NM, Osadchev VB, Glazkova OL, Babkov KV, Denisova YuV. The effect of pelvic organ prolapse and various options for its correction on female sexual function: A review. *Gynecology*. 2023;25(1):31-38. (In Russian)] DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201899

17. Chatziioannidou K, Veit-Rubin N, Dällenbach P. Laparoscopic lateral suspension for anterior and apical prolapse: a prospective cohort with standardized technique. *International Urogynecology Journal*. 2022; 33(2):319-325. DOI: 10.1007/s00192-021-04784-0

18. Chuang FC, Chou YM, Wu LY, Yang TH, Chen WH, Huang KH. Laparoscopic pectopexy: the learning curve and comparison with laparoscopic sacrocolpopexy. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(7):1949-1956. DOI: 10.1007/s00192-021-04934-4

19. Obut M, Oğlak SC, Akgöl S. Comparison of the Quality of Life and Female Sexual Function Following Laparoscopic Pectopexy and Laparoscopic Sacrohysteropexy in Apical Prolapse Patients. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2021;10(2):96-103. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_67_20

20. Tahaoglu AE, Bakir MS, Peker N, Bagli İ, Tayyar AT. Modified laparoscopic pectopexy: short-term follow-up and its effects on sexual function and quality of life. *International rogyneology Journal*. 2018;29(8):1155–1160. DOI: 10.1007/s00192-018-3565-y

Сведения об авторах

Вишневская Анна Сергеевна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(902)9692314; e-mail: vishnevskaya-anna@inbox.ru.

Болдырева Юлия Александровна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач акушер-гинеколог, Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26, к. 2; тел. +7(902)9608006; e-mail: ulia-boldyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3783-8355>

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26, к. 2; тел. +7(923)2872134; e-mail: tchai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Егуазарян Гоар Амбарцумовна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(913)5151605; e-mail: goaregiaz@gmail.com.

Шеломенцева Инга Георгиевна, к.т.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(905)0884495; e-mail: inga.shell@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2072-1003>

Полстяной Алексей Михайлович, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением, Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26, к. 2; тел. +7(902)9177997; e-mail: al-polstyanoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>

Полстяная Оксана Юрьевна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заместитель главного врача, Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России; адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26, к. 2; тел. +7(913)5378007, e-mail: malkova_ou@mail.ru.

Табакоева Мария Сергеевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(983)6101923; e-mail: tabkorn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3584-613X>

Author information

Anna S. Vishnevskaya, student, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(902)9692314; e-mail: vishnevskaya-anna@inbox.ru.

Yuliya A. Boldyreva, graduate student, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; doctor obstetrician-gynecologist, Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Address: 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +7(902)9608006; e-mail: ulia-boldyreva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3783-8355>

Vitaly B. Tskhay, Dr.Med.Sci., Professor, head of Department of Perinatology, obstetrics and gynecology, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Address: 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +7(923)2872134; e-mail: tchai@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Goar A. Egiazaryan, student, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5151605; e-mail: goaregiaz@gmail.com.

Inga G. Shelomentseva, Cand. Eng. Sci., Associate Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(905)0884495; e-mail: inga.shell@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2072-1003>

Aleksey M. Polstyanoy, Cand. Med. Sci., head of the gynecological department, Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Address: 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +7(902)9177997; e-mail: al-polstyanoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>

Oksana Yu. Polstyanaya, assistant of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky; deputy head physician, Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Address: 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +7(913)5378007; e-mail: malkova_ou@mail.ru.

Mariya S. Tabakoeva, graduate student, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(983)6101923; e-mail: tabkorn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3584-613X>

Дата поступления: 25.01.2024

Дата рецензирования: 06.02.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 25 January 2024

Revision Received 06 February 2024

Accepted 26 March 2024

© ИВАНОВ И. И., ЛЯШЕНКО Е. Н., ПОПОВА-ПЕТРОСЯН Е. В., МЯГКАЯ Н. О.

УДК: 618.56-007.281:616-092:612.017.1

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

И. И. Иванов, Е. Н. Ляшенко, Е. В. Попова-Петросян, Н. О. Мягкая

«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь 295051, Российская Федерация

Цель исследования. Целью нашего исследования являлось анализ и изучение маркеров при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Материал и методы. В ходе нашей работы было проведено исследование у 60 женщин, госпитализированных в ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-22 гг. с диагнозом преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты комплекса эмбриотропных антител и проведение иммуногистохимии плаценты.

Результаты. Средний возраст в группе с ПОНРП (60 женщин) составил $28,8 \pm 4,5$ лет. В контрольной группе (10 женщин) – $27,2 \pm 3,0$ лет. Родоразрешение пациенток с клиникой ПОНРП в 100 % случаев было проведено методом кесарева сечения. Полной отслойки плаценты не наблюдалось. По данным морфологического исследования во всех случаях выявлены дистрофические изменения в плодной оболочке, что соответствовало картине острой плацентарной недостаточности. Нами выявлено достоверное повышение С4 ($0,27 \pm 0,01$ г/л). По данным литературы, система комплемента играет важную роль в процессе отторжения.

Заключение. У женщин с ПОНРП достоверно увеличены антитела к бета-2 гликопротеину и белкам S100 в сыворотке крови. Таким образом, их можно отнести к эмбриотропным маркерам гуморального звена иммунного ответа при ПОНРП. Отмечен рост белка HIF1 α в плаценте. Возрастные экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты.

Ключевые слова: беременные женщины, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, асфиксия, гуморальный иммунный ответ, лимфоциты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Иванов ИИ, Ляшенко ЕН, Попова-Петросян ЕВ, Мягкая НО. Маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):71-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Markers of premature abruption of a normally located placenta

I. I. Ivanov, E. N. Lyashenko, E. V. Popova-Petrosyan, N. O. Miagkaia

Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol 295006, Russian Federation

The aim of the research. The aim of our study was to analyse and study markers in premature abruption of a normally located placenta.

Material and methods. In the course of our work, a study was conducted at the Simferopol Central Regional Clinical Hospital in Simferopol on a complex of embryotropic antibodies as well as immunohistochemistry of the placenta for women hospitalised with the diagnosis of premature abruption of normally located placenta in 2018-2022.

Results. The mean age in the group with premature abruption of a normally located placenta (60) was 28.8 ± 4.5 years. In the control group (10), it was 27.2 ± 3.0 years. The delivery of patients with clinical picture of PANLP was carried out by caesarean section in 100 % of cases, complete abruption of the placenta was not observed. According to the morphological analysis, dystrophic changes in the foetal membrane were revealed in all cases, which corresponded to the picture of acute placental insufficiency. We revealed a significant increase in C4 (0.27 ± 0.01 g/l). According to the literature, the complement system plays an important role in the process of rejection.

Conclusion. In women with premature abruption of a normally located placenta, antibodies to beta-2 glycoprotein and S100 protein in blood serum were significantly increased, thus they can be attributed to embryotropic markers of the humoral link of the immune response in PANLP. An increase in the HIF1 α protein in the placenta has been noted. An increase in the expression of this protein in the cytoplasm of cells in late pregnancy may indicate hypoxic conditions, which we observed in the group with placental abruption.

Key words: pregnant women, premature abruption of a normally located placenta, asphyxia, humoral immune response, lymphocytes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ivanov II, Lyashenko EN, Popova-Petrosyan EV, Miagkaia NO. Markers of premature abruption of a normally located placenta. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):71-76. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-71-76

Введение

Ежегодно в мире происходит около 3-4 млн. мертворождений. Причинами мертворождения могут быть множество тяжелых состояний, но преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) по праву является одной из наиболее частых патологий, приводящих к перинатальной смерти. В настоящий момент многими учеными

и врачами изучаются критерии, по которым можно спрогнозировать исходы ПОНРП. Зарубежными авторами предложено несколько классификаций ПОНРП: тяжелая и легкая отслойка упоминается в работах С. V. Ananth et al. и М. Kasai et al. Эти авторы делят пациенток с ПОНРП на группу с наружным кровотечением и группу с болями внизу живота. Данные классификации могут помочь на ранних

этапах постановки диагноза и предположить дальнейшее появление осложнений [1, 2].

Также изучаются факторы риска, которые могут способствовать возникновению ПОНРП. К примеру, в работах С. V. Ananth et al. и М. Kasai et al. представлены результаты изучения частоты отслойки в зависимости от возраста матери и года родов за три десятилетия в семи странах. Результаты подтверждают сильное влияние возраста матери на ПОНРП. Кроме того, авторы отмечают зависимость ПОНРП от распределения факторов риска в разных странах, особенно курения [3]. Другие авторы пишут о данных, полученных в результате лабораторных и инструментальных методов исследования беременных, которые могут быть предикторами развития ПОНРП [4, 5, 6, 7].

Несмотря на активное изучение рисков тяжелого течения ПОНРП, замечен рост материнской смертности из-за таких осложнений, как послеродовое кровотечение, ДВС-синдром и геморрагический шок. Грозным осложнением ПОНРП является маточно-плацентарная апоплексия в результате геморрагического пропитывания миометрия, которое до последнего времени лечили с помощью гистерэктомии. Сейчас существует много достоверных данных об эффективности операций, таких как эмболизация или перевязка маточных артерий, наложение компрессионного гемостатического шва по В-Лунч [8, 9, 10]. Только тщательное изучение клеточных механизмов патогенеза ПОНРП может помочь предотвратить развитие осложнений и сохранить жизнь матери и ребенка.

Известно, что в основе процессов отторжения лежит отложение иммунных комплексов в трофобласте, его структурная неполноценность, нарушение ангиогенеза и транспорта кислорода через плаценту. Нарастание гипоксии в тканях активирует фактор гипоксии 1 (HIF-1). Фактор гипоксии 1 представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β , который присутствует у всех видов многоклеточных. Экспрессия и активность субъединицы HIF-1 α строго регулируются O₂-зависимыми процессами гидроксирования с участием остатков пролина и аспарагина. В ответ на гипоксию HIF-1 активирует транскрипцию генов-мишеней [11, 12, 13]. Многие из этих генов-мишеней способствуют выживанию клеток путем ускорения доставки O₂ в ткани, лишенные кислорода (например, эритропоэтина) путем содействия образованию новых сосудов (например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)) путем увеличения транспорта глюкозы (например, переносчика глюкозы-1 (Glut-1)) и путем повышения уровней гликолитических ферментов (например, лактатдегидрогеназы А). Эти адаптивные реакции выполняют важные функции в физиологических процессах и процессах развития, таких как ангиогенез и эритропоэз, а также в патофизиологических состояниях, таких как ишемия [14, 15]. Таким образом, можно сделать вывод, что определение уровня экспрессии

фактора гипоксии альфа и эндотелиального фактора сосудистого роста будет свидетельствовать о высоком риске гипоксии и ПОНРП.

Также, по данным научной литературы установлено, что не менее важна роль антител и системы комплемента в процессе отторжения, а именно в гуморальном механизме острого и гиперострого отторжения [16, 17]. Существует точка зрения, что наиболее распространенные проявления нарушений физиологического течения беременности, к которым относятся привычное невынашивание, преэклампсия, угрожающий аборт и преждевременные роды, являются синдромами отторжения фетального трансплантата. Представлено множество доказательств, свидетельствующих о наличии в этих случаях клеточно-опосредованных механизмов, аналогичных происходящим при отторжении в трансплантологии. Однако относительно роли гуморальных факторов при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты имеющиеся данные противоречивы и практически отсутствуют [18, 19].

Целью нашего исследования являлся анализ и изучение диагностических маркеров при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

Материал и методы

В ходе нашей работы было проведено исследование комплекса эмбриотропных антител и проведение иммуногистохимии плаценты у 60 женщин, госпитализированных в ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-22 гг. с диагнозом преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Нами было сформировано две группы, I-я – пациентки с ПОНРП (n=60) и II-я контрольная группа, в которую входят здоровые беременные в сроке гестации 38-40 недель (n=10). Критериями включения послужили женщины репродуктивного возраста с диагнозом ПОНРП в сроке 35-38 недель. Критерии невключения: возраст после 40 лет, срок беременности до 35 недель, угроза преждевременных родов, многоводие, маловодие, резус конфликт, антифосфолипидный синдром. У всех беременных были проанализированы данные из анамнеза сопутствующая экстрагенитальная патология, результаты наблюдений за течением беременностей и родов и результаты дополнительных исследований. Все пациентки были проинформированы и дали письменное информированное согласие на участие в данном научном исследовании согласно Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Обследование пациенток проводилось в лаборатории Гемотест г. Симферополь методом ИФА с использованием тест-систем «Cytimmune» (США).

1. Определение иммуноглобулина IgA, иммуноглобулина IgM, иммуноглобулина IgG в сыворотке крови.
2. Белки S 100 в сыворотке крови.

3. Антитела к бета- 2 гликопротеину класса IgM, IgG в сыворотке крови.
4. Антитела к кардиолипину класса IgM, IgG в сыворотке крови.
5. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 в сыворотке крови.
6. Компонент комплемента C3 в сыворотке крови.
7. Компонент комплемента C4 в сыворотке крови.

Иммуногистохимические исследования были выполнены на базе ЦНИЛ Медицинского института им. С.И. Георгиевского. С помощью метода иммуногистохимии определяли количество клеток, экспрессирующих CD4 и CD8 рецепторы, а также уровень экспрессии фактора гипоксии альфа (HIF1 α) и эндотелиального фактора сосудистого роста (VEGF). Постановку реакции осуществляли в автоматическом иммуногистостейнере Bond-MAX (Leica Biosystems Pty, Australia) с использованием стандартного протокола окрашивания. Для детекции использовали систему Polimer Refine Detection (Leica, Германия). Применяли готовые к использованию первичные мышиные античеловеческие моноклональные антитела CD4 (клон 4B12) и CD8 (клон 4B11) (Bond, Великобритания); концентрированные кроличьи моноклональные антитела HIF-1 alpha (клон EP118) в разведении 1:150 (Epitomics, США); концентрированные кроличьи поликлональные антитела к васкулярному эндотелиальному фактору роста VEGF в разведении 1:100 (Thermo scientific, США). Полученные после окрашивания стекла сканировали на сканере гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США) при увеличении в 20 раз, а затем просматривали изображения в программе Aperio ImageScope v 12.3.2.5030. На препаратах в десяти полях зрения подсчитывали количество CD4+ и CD8+ клеток. Оценивали процент положительно окрашенных на марке VEGF и HIF1 α синцитиотрофобластов, учитывая яркость реакции (оценивали в баллах от 1 до 3). Вычисляли среднее арифметическое по каждому случаю.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программе Statistica 10 с использованием методов описательной статистики: определяли характер распределения данных методом Колмагорова-Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me) и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю. Для описания нормально распределенных данных (возраст) использовали средние арифметические и их стандартные отклонения. Отличия между группами оценивали с использованием метода Манна-Уитни, считая статистически значимыми отличия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст в группе с ПОНРП составил $28,24 \pm 2,26$ лет (Me=28 [27; 30]). В контрольной группе - $27,45 \pm 2,8$ лет (Me=26 [25; 30]). Повторнобеременными были 54 (90,0 %). Роды в анамнезе составили 63

(70,0 %). Отягощенный акушерский анамнез – 36 (60,0 %), самопроизвольные прерывания беременности диагностированы в 24 (40,0 %), преждевременные роды в 12 (20,0 %).

У 60,0 % пациенток в группе с ПОНРП выявлена анемия. Угроза прерывания беременности выявлена в 10,0 % случаев, хроническая плацентарная недостаточность выявлена в 5,0 % случаев, низкая плацентация в 20,0 % случаев, острые респираторные инфекции перенесли во время беременности 10,0 % пациенток.

По данным микроскопического и микробиологического исследований нормоценоз влагалища наблюдался у всех беременных.

Родоразрешение пациенток с клиникой ПОНРП в 100 % случаев было проведено методом кесарева сечения. Кровопотеря в среднем составила 800-1000 мл (Me=875 [825; 900]). Дети родились по шкале Апгар на 6-7 баллов (Me=6 [6; 7]) с весом 2090-3050 (Me=3020 [3000; 3040]).

Находились под наблюдением в ПИТ. Перинатальной смертности в данной исследуемой группе не отмечалось.

По данным морфологического исследования, во всех случаях выявлены дистрофические изменения в плодной оболочке, микротромбоз, кальциноз и инфаркты, что соответствовало картине острой плацентарной недостаточности, патогенез которой складывается из поражения эндотелия, гемодинамических нарушений в маточно-плацентарных сосудах и нарушений в системе гемостаза морфологическими изменениями в плаценте (гипоплазия плаценты, дистрофические изменения, спазм и облитерация сосудов, микротромбоз, кальциноз и инфаркты). Гистологические изменения при плацентарной недостаточности являются универсальными как при инфекциях, так при аутоиммунных заболеваниях.

При исследовании иммунного статуса уровень IgA и IgG в крови у исследуемых беременных не отличался от показателей физиологической нормы (IgA 0,7-4,0 г/л, IgG 7-16 г/л), но содержание IgM (1,4 [1,1; 1,7]) было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем в контрольной группе, что позволяет предположить функциональную неполноценность гуморального иммунитета и нарушения в его работе (табл. 1).

Нами выявлено статистически значимое повышение C4 (0,27 [0,26; 0,28] г/л) и C3 (0,27 [0,26; 0,28] г/л). По данным литературы, система комплемента играет важную роль в процессе отторжения. Антителозависимая активация комплемента инициирует развитие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, которое ведет к увеличению экстравазации аллоиммунных иммунокомпетентных клеток и прогрессированию отторжения. Интересно, что по данным литературы, отложение в капиллярах C4cd-компонента комплемента является маркером опосредованного анти-HLA АТ отторжения трансплантата. Активация системы комплемента обычна

Таблица 1
Исследование суммарного значения иммуноглобулинов и системы комплемента (Me [Q1; Q3])

Table 1
Analysis of the total value of immunoglobulins and the complement system (Me [Q1;Q3])

	Ig A г/л	Ig M г/л	Ig G г/л	C3 г/л	C4 г/л
Основная группа (n=60)	2,0 [0,78;2,9]	1,4 [1,1;1,7]*	9,55 [9,11;9,79]	1,85 [1,83;1,86]*	0,27 [0,26;0,28]*
Контрольная группа (n=10)	2,01 [1,7;2,1]	2,05 [1,6;2,7]	9,35 [9,1;9,6]	1,07 [1,06;1,85]	0,25 [0,23;0,27]
p	0,993	0,001	0,236	0,027	0,036

для инфекционного процесса, но комплемент может также быть активирован различными эндогенными сигналами, включая гипоксию или стресс (табл. 1).

В наших исследованиях мы обнаружили статистически значимое увеличение антител к бета- 2 гликопротеину (30,44 [28,16; 33,56] Ед/мл) и белкам S100 (0,25 [0,21; 0,34] Мкг/л) в сыворотке крови. Роста антител к кардиолипину класса IgM, IgG и Нер-2 титра в сыворотке крови не наблюдалось (табл. 2). По литературным данным, именно бета- 2 гликопротеин способствует подавлению иммунитета материнского организма. Белки S100 в организме человека участвуют в росте и дифференцировки клеток, транскрипции, фосфорилировании белков, регулируют апоптоз. То есть принимают важную роль в процессах эмбрионального развития. Их повышение приводит к патологическому развитию гестационного процесса.

Антинуклеарный фактор на Нер-2-клетках является стандартом для диагностики аутоиммунных процессов, так как позволяет обнаружить антинуклеарные антитела к ядрам клеток собственного организма. Мы не обнаружили достоверных изменений его количества у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. В исследуемой группе титр совпадал с контрольной (1:160).

У пациенток с отслойкой плаценты отмечено уменьшение CD4+ и CD8+ клеток по отношению к пациенткам из группы контроля. При этом наиболее сильным и статистически значимым было снижение

Таблица 2
Уровень эмбриотропных антител (Me [Q1; Q3])

Table 2
The level of embryotropic antibodies (Me [Q1;Q3])

Группа	Ат к кардиолипину Ig M Ед/мл	Ат к кардиолипину Ig G Ед/мл	Ат к В-2 гликопротеину Ед/мл	S 100 Мкг/л
Основная группа (n=60)	0,60 [0,49;0,73]	0,40 [0,38;0,47]	30,44 [28,16;33,56]*	0,25 [0,21;0,34]*
Контрольная группа (n=10)	0,78 [0,55;0,99]	0,51 [0,34;0,72]	4,13 [0,39;6,77]	0,105 [0,05;0,19]
p	P=0,075	P=0,094	p<0,001	p<0,001

Таблица 3
Уровень экспрессии маркеров CD4, CD8, HIF1α, VEGF в плаценте пациенток из контрольной и основной групп (Me [Q1; Q3])

Table 3
The level of expression of CD4, CD8, HIF1α, VEGF markers in the placenta of patients from the control and the main groups (Me [Q1;Q3])

Маркеры	Контрольная группа	Основная группа	p
CD4, кол-во клеток	3,3 [2,9; 3,9]	1,2 [1,1; 1,8]	0,036
CD8, кол-во клеток	2,6 [2,3; 2,8]	2,3 [1,4; 2,4]	0,143
HIF % позитивных клеток	57 [46,5; 76,0]	79 [55; 79]	0,403
HIF интенсивность окрашивания	1[1; 1]	1[1; 1]	0,916
VEGF % позитивных клеток	93 [91; 93]	94 [94; 96]	0,117
VEGF интенсивность окрашивания	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,676
CD4/CD8	1,43 [1,0; 1,5]	0,79 [0,5; 0,9]	0,347

числа CD4+ клеток на 63 % (табл. 3). Количество клеток с фенотипом CD8+ изменилось незначительно (рис. 1). Естественным образом изменилось и соотношение данных групп клеток в меньшую сторону. Замечено, что данные изменения коснулись главным образом лимфоцитов в сосудах ворсин, а не в материнской крови.

Экспрессия маркеров гипоксии отличалась неоднородностью. В различных участках окраска варьировала по интенсивности и числу окрашенных клеток, однако в контрольной группе редко превышала слабую степень интенсивности. Согласно литературным данным, в нормальной плаценте синцитиотрофобласты экспрессируют HIF1α, особенно на сроках беременности 7-10 недель, что обеспечивает устойчивость к физиологической гипоксии. Возрастание экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты. Здесь позитивными были 79 % клеток (рис. 2). Повышение уровня фактора гипоксии (HIF) индуцирует производство клеткой ряда цитокинов, в том числе и эндотелиального сосудистого фактора роста. Несмотря на то, что синцитиотрофобласты интенсивно экспрессируют данный фактор в норме, в основной группе было замечено незначительное усиление сигнала (рис. 2).

Таким образом, возрастание белка HIF1α в цитоплазме клеток говорит о гипоксических процессах в плаценте, возникающих при отслойке плаценты. Снижение уровня CD4+ характерно при нарушениях вынашивания плода.

При исследовании взаимосвязи между гуморальными маркерами бета- 2 гликопротеин, белков S100 в сыворотке крови и маркерами CD4, CD8, HIF1α, VEGF в плаценте положительной корреляционной связи нами не выявлено.

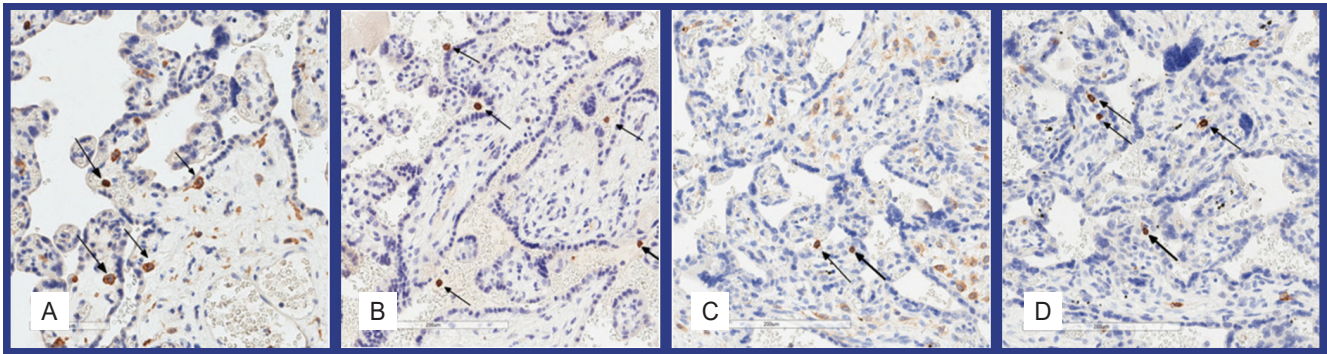


Рисунок 1. Иммуногистохимическое окрашивание с маркерами CD4 и CD8.

A – CD4⁺ клетки в контрольной группе (стрелки)

B – CD8⁺ клетки в контрольной группе (стрелки)

C – CD4⁺ клетки в основной группе (стрелки)

D – CD8⁺ клетки в основной группе (стрелки).

Figure 1. Immunohistochemical staining with CD4 and CD8 markers.

A – CD4⁺ cells in the control group (arrows)

B – CD8⁺ cells in the control group (arrows)

C – CD4⁺ cells in the main group (arrows)

D – CD8⁺ cells in the main group (arrows).

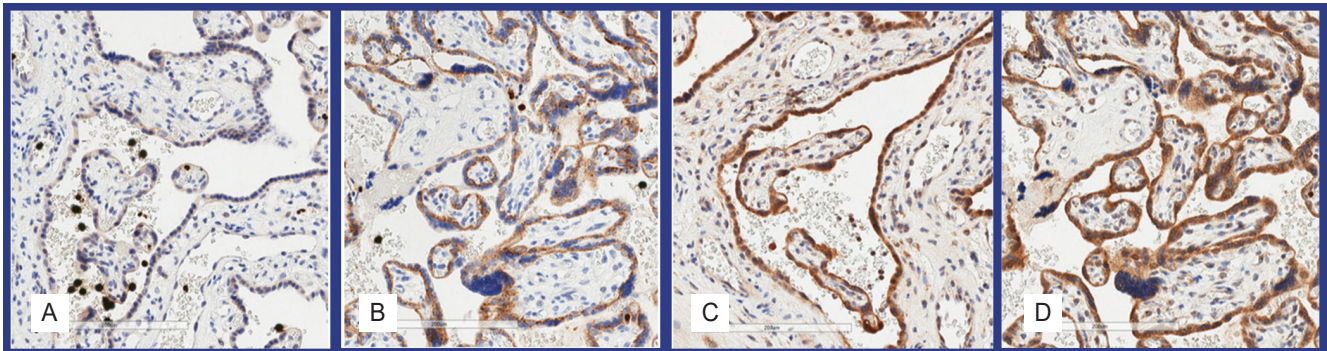


Рисунок 2. Уровень экспрессии HIF1α в контрольной (A) и основной (B) группах. Уровень экспрессии VEGF в контрольной (C) и основной (D) группах.

Figure 2. The expression level of HIF1α in the control (A) and the main (B) groups. Expression level of VEGF in the control (C) and the main (D) groups.

Выводы

Преждевременная отслойка плаценты - полиэтиологическая патология, имеющая тенденцию к омоложению (45 (75 % беременных с ПОНРП были до 35 лет).

При ПОНРП содержание IgM (1,4 [1,1; 1,7]) было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем в контрольной группе, что позволяет предположить функциональную неполноценность гуморального иммунитета и нарушения в его работе.

Система комплемента играет важную роль в процессе отторжения. В основной группе обнаружено статистически значимое повышение C4 (0,27 [0,26; 0,28] г/л) и C3 (1,85 [1,83; 1,86] г/л).

У женщин с ПОНРП достоверно увеличены антитела к бета- 2 гликопротеину (30,4 [28,16; 33,56] Ед/мл) и белкам S100 (0,25 [0,21; 0,34] Мкг/л) в сыворотке крови. Таким образом, их можно отнести к эмбриотропным маркерам гуморального звена иммунного ответа при ПОНРП.

У пациенток с отслойкой плаценты отмечено статистически значимое снижение числа CD4⁺ клеток (1,2 [1,1; 1,8] при $p=0,036$) по отношению к пациенткам из группы контроля.

Отмечен рост белка HIF1α в плаценте. Возрастание экспрессии этого белка в цитоплазме клеток на поздних сроках беременности может свидетельствовать о гипоксических состояниях, что мы и наблюдали в группе с отслойкой плаценты.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Литература / References

1. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2016; 214(2):272.e1-9. DOI: M10.1016/j.ajog.2015.09.069

2. Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;(41):6:850-856. DOI: 10.1111/jog.12637

3. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A, Gissler M, Wu C, Liu S, Luque-Fernandez MA, Skjarven R, Williams MA, Tikkanen M, Cnattingius S. An international contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):3-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0125246

4. Khan S, Chughani G, Amir F, Bano K. Frequency of Abruption Placenta in Women With Pregnancy-Induced Hypertension. *Cureus*. 2022;14(1):e21524. DOI:10.7759/cureus.21524

5. Rasmussen S, Ebbing C, Linde LE, Baghestan E. Placental abruption in parents who were born small: registry-based cohort study. *BJOG*. 2018;125(6):667-674. DOI:10.1111/1471-0528.14837

6. Odame Anto E, Owiredu WKBA, Sakyi SA, Turpin CA, Ephraim RKD, Fondjo LA, Obirikorang C, Adua E, Acheampong E. Adverse pregnancy outcomes and imbalance in angiogenic growth mediators and oxidative stress biomarkers is associated with advanced maternal age births: A prospective cohort study in Ghana. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200581. DOI:10.1371/journal.pone.0200581

7. Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, Fell DB, Walker M. Association Between Self-reported Prenatal Cannabis Use and Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2019;322(2):145-152. DOI:10.1001/jama.2019.8734

8. Зиганшин АМ, Нагимова ЭМ, Мараканов РМ, Мудров ВА. Материнская смертность: структура и пути решения проблемы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(5):5-14. [Ziganshin AM, Nagimova EM, Marakanov RM, Mudrov VA. Maternal mortality: structure and solutions to the problem. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2021;70(5):5-14. (In Russian)] DOI:10.17816/JOWD77771

9. Omurbekova M. Organ-saving operation in utero-placental apoplexy. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2018;2(48):56-8. DOI:10.23950/1812-2892-JCMK-00547

10. Жаркин НА, Лавенюкова ЕМ, Мирошников АЕ. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Эпидемиология, факторы риска, прогнозирование, исходы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):20-24. [Zharkin NA, Lavenyukova EM, Miroshnikov AE. Premature detachment of normally situated placenta. Epidemiology, risk factors, prognosis, outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):20-24. (In Russian) DOI:10.17116/rosakush201818320-24]

11. Ciampa EJ, Flahardy P, Srinivasan H, Jacobs C, Tsai L, Karumanchi SA, Parikh SM. Hypoxia-inducible factor 1 signaling drives placental aging and can provoke preterm labor. *Elife*. 2023;12:RP85597. DOI:10.7554/eLife.85597

12. Heß V, Kasim M, Mathia S, Persson PB, Rosenberger C, Föhling M. Episodic Hypoxia Promotes Defence Against Cellular Stress. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2019;52(5):1075-1091. DOI:10.33594/000000073

13. Zhao H, Kalish FS, Wong RJ, Stevenson DK. Hypoxia regulates placental angiogenesis via alternatively activated macrophages. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(3):e12989. DOI:10.1111/aji.12989

14. Bruik RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000; (97): 9082-9087. DOI:10.1073/pnas.97.16.9082

15. Mandal K, Sangabathuni S, Haghniaz R, Kawakita S, Mecwan M, Nakayama A, Zhang X, Edalati M, Huang W, Lopez

Hernandez A, Jucaud V, Dokmeci MR, Khademhosseini A. Oxygen-generating microparticles downregulate HIF-1 α expression, increase cardiac contractility, and mitigate ischemic injury. *Acta biomaterialia*. 2023;(159):211-225. DOI:10.1016/j.actbio.2023.01.030

16. Chang Y, Li X, Cheng Q, Hu Y, Chen X, Hua X, Fan X, Tao M, Song J, Hu S. Single-cell transcriptomic identified HIF1A as a target for attenuating acute rejection after heart transplantation. *Basic Research in Cardiology*. 2021;116(1):64. DOI:10.1007/s00395-021-00904-5

17. Xu H, Abuduwufuer A, Lv W, Zhou Z, Yang Y, Zhang C, Hu J. The role of HIF-1 α -VEGF pathway in bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;14(1):27. DOI:10.1186/s13019-019-0832-z

18. Зиганшин АМ, Нагимова ЭМ, Мудров ВА, Кулавский ВА. Проблема диагностики массивных акушерских кровотечений. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):8892. [Ziganshin AM, Nagimova EM, Mudrov VA, Kulavskii VA. The diagnostic problem of massive obstetric haemorrhage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(1):8892. (In Russian) DOI:10.17116/rosakush20212101188]

19. Тошева ИИ, Ихтиярова ГА. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Мать и дитя*. 2020; 3(1):16-19. [Tosheva II, Ikhtiyarova GA. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):16-19. (In Russian) DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19]

Сведения об авторах

Иванов Игорь Исаакович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 040-49-80, e-mail: provivanov@mai.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Ляшенко Елена Николаевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 043-16-40, e-mail: helen.lyashen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>

Попова-Петросян Елена Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 067-29-51, e-mail: elena-krwt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Мязгая Наталья Олеговна, студентка Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; адрес: Российская Федерация, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7 (978) 613-29-24, e-mail: myagkaja.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5619-0423>

Author information

Igor I. Ivanov, Dr. of Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 040-49-80, e-mail: provivanov@mai.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>.

Elena N. Lyashenko, Cand. Med. Sci., Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 043-16-40, e-mail: helen.lyashen@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>.

Elena V. Popova-Petrosyan, Cand. Med. Sci., Associated Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 067-29-51, e-mail: elena-krwt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>.

Natal'ia O. Myagkaja, student, Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Address: 5/7, Lenin boulevard, Simferopol, Russian Federation 295006; Phone: +7 (978) 613-29-24 e-mail: myagkaja.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5619-0423>

Дата поступления: 15.11.2023
Дата рецензирования: 12.03.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 15 November 2023
Revision Received 12 March 2024
Accepted 26 March 2024

© ОЛИНА А. А., ГАЛИНОВА И. В.

УДК 618.3-06

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-77-83

Применение цервикометрии как скринингового метода определения группы риска преждевременных родов

А. А. Олина^{1,2}, И. В. Галинова³¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь 614000, Российская Федерация³ Кунгурская больница, Кунгур 617470, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить эффективность ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии (УТВЦ) у беременных для выявления группы риска спонтанных преждевременных родов (спПР).

Материал и методы. Проведена УТВЦ 1832 беременным женщинам в 11–14 нед. и 18–21 нед. Группа 1 (основная) включала пациенток с длиной шейки матки (ДШМ) 25 мм и менее (n = 53 чел.): 1а – 18 человек с ДШМ 25 мм и менее в сроке 11–14 нед.; 1б – 35 человек с ДШМ 25 мм и менее, впервые выявленной в сроке 18–21 нед. Группа 2 (контрольная) включала 1543 человек с ДШМ 26 мм и более.

Результаты. Каждые третьи спПР и каждые вторые сверхранные ПР возникают у пациенток с укорочением шейки матки. Укорочение шейки матки в 11–14 нед. повышает риск ПР в сроках 22–27 нед. и 29–33 нед. В 18–21 нед. риск спПР повышается при ДШМ 20 мм и менее (10–15 мм – относительный риск (ОР) 22,042; 95 % ДИ 9,835–49,397; 16–20 мм – ОР 20,636; 95 % ДИ 8,227–51,764). Укорочение шейки матки в 18–21 нед. повышает риск всех спПР.

Заключение. УТВЦ в 18–21 нед. позволяет лучше предсказать вероятность наступления спПР, но в 11–14 нед. результаты улучшаются при комбинации данных цервикометрии с материнскими факторами.

Ключевые слова: цервикометрия, длина шейки матки, преждевременные роды, риск, прогнозирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Олина АА, Галинова ИВ. Применение цервикометрии как скринингового метода определения группы риска преждевременных родов. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):77-83. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-77-83

Efficacy of cervicometry as a screening method for determining the risk group for preterm birth

А. А. Olina^{1,2}, I. V. Galinova³¹ Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology by D. O. Otta, St. Peterburg 199034, Russian Federation² E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm 614000, Russian Federation³ Kungur hospital, Kungur 617470, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the effectiveness of ultrasound transvaginal cervicometry (UTVC) in pregnant women to identify the risk group for spontaneous preterm birth (spPB).

Material and methods. UTVC was performed in 1,832 pregnant women at weeks 11-14 and 18-21. Group 1 (main) included patients with a cervical length (CL) of 25 mm or less (n = 53 people): 1a – 18 patients with CL of 25 mm or less at weeks 11-14; 1b – 35 people with CL of 25 mm or less, first detected at weeks 18-21. Group 2 (control) included 1543 people with a CL of 26 mm or more.

Results. Every third spPB and every second extremely preterm birth occur in patients with a short cervix. Shortening of the cervix at 11-14 weeks increases the risk of spPB, in terms of weeks 22-27 and 29-33. It was determined that the risk of spPB increases with a CL of 20 mm or less at weeks 18-21 (10-15 mm – relative risk (RR) 22.042; 95 % CI 9.835-49.397; 16-20 mm – RR 20.636; 95 % CI 8.227-51.764). Shortening of the cervix at weeks 18-21 increases the risk of all spPB.

Conclusion. UTVC at 18-21 weeks allows better prediction of spPB probability. However, the results are improved when cervicometry data are combined with maternal factors at the term of 11-14 weeks.

Key words: cervicometry, cervical length, preterm birth, risk, prediction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Olina AA, Galinova IV. Efficacy of cervicometry as a screening method for determining the risk group for preterm birth. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):77-83. DOI:10.20333/25000136-2024-2-77-83

Введение

Несмотря на активное изучение проблемы преждевременных родов (ПР) проводимые профилактические, лечебные и организационные мероприятия ПР остаются лидирующей причиной перинатальной смертности и заболеваемости во всём мире [1, 2].

Вклад истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в развитие ПР, особенно сверхранных, не

вызывает сомнений: у 10,3–47,4 % пациенток с ИЦН беременность заканчивается ПР [3, 4, 5]. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что 8–30 % ПР возникают на фоне ИЦН [6, 7, 8]. В работе А.Е. Шкляева с соавт. показано, что риск ПР при наличии ИЦН повышается в 23 раза (относительный риск (ОР) = 23, этиологическая фракция – 95,6) [9]. По результатам исследований, основанных

на проведении цервикометрии во втором триместре в общей популяции беременных женщин, частота встречаемости ИЦН варьирует в широких пределах от 0,4 до 14 % [3, 10, 11].

Особое значение приобретает необходимость выделения группы риска ПР и поиска эффективного метода, который может быть применен в режиме скрининга с целью своевременной профилактики ПР, в особенности сверхранных. Следует отметить, что в настоящее время в Российской Федерации (РФ) к группе высокого риска по ПР рекомендовано относить пациенток с бессимптомным укорочением шейки матки: по данным ультразвуковой транвагинальной цервикометрии (далее цервикометрия) менее 25 мм в сроках 16–24 нед. беременности и/или наличием в анамнезе ПР (до 34 нед.) или позднего выкидыша (после 16 нед.) как при одноплодной, так и многоплодной беременности¹. В клинических рекомендациях «Истмико-цервикальная недостаточность» обозначен регламент на проведение цервикометрии в сроках с 15-16 до 24 нед. в группе высокого риска позднего выкидыша и ПР с кратностью 1 раз в 1-2 нед. с целью своевременной диагностики укорочения шейки матки².

В тоже время с 2020 г. цервикометрия включена в скрининговое исследование первого (11-14 нед.) и второго (19-21 нед.) триместров, что утверждено приказом Минздрава России от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Это позволяет нам говорить о внедрении цервикометрии как скринингового исследования (аналогично требованиям, предъявляемым к профилактическим осмотрам, скрининг считается выполненным при охвате 80 % и более беременных)³. На основании результатов цервикометрии с учетом индивидуальных характеристик пациенток должен быть проведен расчет индивидуального риска ПР с использованием программного обеспечения. Высокой группой риска считается индивидуальный риск 1/100 и выше. Пациенткам, которые отнесены в данную группу, должна быть составлена профилактическая и лечебная программы, а также определена программа дальнейшего мониторинга течения беременности. Учитывая наличие регламента на выполнение цервикометрии в первом триместре беременности всем беременным, оценка эффективности данной программы профилактики ПР является необходимой и имеет медико-экономическое значение.

Необходимо акцентировать внимание на том, что использование цервикометрии в качестве скринингового метода исследования для выявления групп риска

ПР, по данным литературы, является дискуссионным. Проведение цервикометрии в 16-24 нед. у женщин с ПР в анамнезе не вызывает сомнений^{4,5} [8, 12, 13], однако другие исследователи^{6,7} [14, 15] рекомендуют использовать данный метод в 18-23 нед. всем пациенткам.

Одной из причин расхождения мнений по поводу рутинной цервикометрии является экономическая составляющая, которая достаточно хорошо изучена. Стоимость проведения одной цервикометрии составляет 73,47 долларов, дополнительный коэффициент экономической эффективности – 43 доллара, а за год затраты могут достигать 350 долларов. Анализ чувствительности показывает, что когда частота длины шейки матки ≤ 20 мм составляет $< 0,31$ %, скрининговая цервикометрия становится экономически неэффективной. Когда частота длины шейки матки 21–24,9 мм составляет $> 6,5$ % скрининг также становится экономически неэффективным [16, 17]. Посчитано, что при проведении скрининга у 100 000 женщин можно предотвратить 22 случая неонатальной смерти или долговременного неврологического дефицита, тем самым потенциально возможно сэкономить 12 119 947 доллара [18]. Также исследовано время, которое требуется для проведения цервикометрии: 6,9 – 10,1 мин [19, 20].

Ещё одной проблемой скрининговой цервикометрии является вариабельность выполнения исследования и необходимость соответствующей подготовки специалистов, что, по данным ряда авторов, влияет не только на качество проведения цервикометрии, но и повышает стоимость самого исследования [16, 21].

Проведение цервикометрии ранее 16 недель – ещё более неоднозначный вопрос. Ряд авторов не рекомендуют проводить цервикометрию ранее 16 нед., основываясь на сведениях о недоразвитии к этому сроку нижнего сегмента матки и затруднениях при проведении ультразвукового исследования [15, 22]. Прогностическая ценность метода относительно ПР в 11-14 нед. составляет 15,2 % [22]. При этом отмечается большая частота ложноположительных результатов (63-84,8 %), в связи с чем авторы рекомендуют проводить цервикометрию в 11–14 нед. только у пациенток группы риска ПР [23]. Прогностическая значимость цервикометрии в 11–14 нед. может быть увеличена за счёт комбинации с материнскими показателями (возраст, рост, расовая принадлежность, паритет) до 54,8 % при частоте ложноположительных результатов 10 % [24].

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm Labour and Birth; 2015 (NICE Guideline, No. 25). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-1837333576645>. Accessed: March 14, 2023.

⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. NICE Clinical Guidelines, No. 62. 2019

⁶ Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021

⁷ FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-fetal Medicine. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015. Vol. 128, №1. P. 80–82. doi: 10.1016/j.jigo.2014.10.011

¹ Преждевременные роды. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020

² Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021

³ Приказ Минздрава РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Режим доступа: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf. Дата обращения: 14.03.2023

При сверххранних ПР критическое укорочение шейки матки регистрируется поздно, а дисфункция соединительной ткани обеспечивает быстрое течение родового акта, поэтому актуальным остаётся вопрос более раннего выявления ИЦН для своевременной коррекции плана ведения беременности [6].

В доступной литературе мы не встретили информации по оценке эффективности цервикометрии как скринингового метода исследования в первом и во втором триместре беременности по результатам работы системы пренатальной диагностики в РФ и в отдельных регионах, что подтверждает необходимость анализа полученных данных, который позволит обосновать целесообразность выполнения цервикометрии в режиме скрининга.

Цель исследования – оценить эффективность применения ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии в режиме скринингового метода у беременных для выявления группы риска спонтанных преждевременных родов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1) оценить влияние длины шейки матки 25 мм и менее в 11-14 нед. на вероятность развития спонтанных ПР в различные сроки;

2) оценить влияние длины шейки матки 25 мм и менее в 18-21 нед. на вероятность развития спонтанных ПР в различные сроки;

3) оценить эффективность скрининговой программы профилактики ПР в первом и втором триместре беременности на основании результатов комплексной оценки риска (возраст, рост, расовая принадлежность, курение во время беременности, способ зачатия, анамнез матери по наличию ПР и поздних выкидышей, результаты цервикометрии).

Материал и методы

Проспективное обсервационное когортное клиническое исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1, отделения охраны здоровья семьи и репродукции клинического многопрофильного медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ (далее – Центр). Ультразвуковое исследование, включая цервикометрию, проведено 1832 пациенткам в 11–14 нед. и 18–21 нед. (аппарат ACCUVIX XG-RUS, в соответствии с методикой, описанной в клинических рекомендациях). Все специалисты имеют сертификат Фонда медицины плода по цервикометрии. Выбор беременных осуществляли методом случайной выборки.

Дополнительно в 11-14 нед. оценивали риск ПР, рассчитанный с помощью программы «Astraia». Расчёт риска производится с учётом следующих параметров: возраст, рост, расовая принадлежность, курение во время беременности, способ зачатия, анамнез матери по наличию ПР и поздних выкидышей, результаты ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии. Высоким считали риск 1:100 и выше.

Далее ретроспективно оценивали исход беременности по данным выписного эпикриза из истории родов. Исход беременности не было возможности оценить в 152 случаях, у 84 человек имелись критерии исключения, поэтому для дальнейшего анализа учитывали данные 1596 пациенток.

Критерии включения в исследование: наличие беременности в сроке 11–14 нед., одноплодная беременность, наличие письменного информированного согласия. Критерии невключения: умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице пройти анкетирование; отказ пациентки от сотрудничества с конкретным врачом-исследователем; языковой барьер, затрудняющий работу врача-исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования. Критерии исключения (у пациенток, включённых в исследование): завершение беременности до 22 нед. (63 чел.); наличие хромосомной патологии у плода (подтверждённой при проведении инвазивной пренатальной диагностики) (21 чел.).

По исходу беременности пациенток ($n=1596$) разделили на родивших в срок ($n=1525$ чел.) и родивших преждевременно ($n=71$). Преждевременными считали роды в сроке от 22,0 до 36,6 нед. гестации и подразделяли их в соответствии со сроком беременности на сверххранние (22,0–27,6), ранние (28,0–33,6) и поздние (34,0–36,6)⁸. По причине возникновения в данном исследовании рассматривали только спонтанные ПР ($n = 36$).

В исследовании выделены следующие группы пациенток по результатам цервикометрии. Группа 1 (основная) включала пациенток с длиной шейки матки 25 мм и менее ($n=53$ чел.) и в последующем разделена на 2 подгруппы: 1a – 18 человек с длиной шейки матки 25 мм и менее в сроке 11–14 нед.; 1b – 35 человек с длиной шейки матки 25 мм и менее, впервые выявленной в сроке 18–21 нед. Группа 2 (контрольная) включала 1543 человек с длиной шейки матки 26 мм и более. Средний возраст пациенток подгруппы 1a составил $24,2 \pm 4,09$ года, подгруппы 1b – $26,8 \pm 5,17$ лет, 2 группы – $28,1 \pm 5,13$ лет, статистически значимой разницы между группами по возрасту не выявлено ($p_{1a-1b}=0,093$; $p_{1a-2}=0,452$; $p_{1b-2}=0,358$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ (протокол №4 от 18.04.2018 г.), все пациентки добровольно приняли участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Для описания групп использовали следующие показатели: абсолютные значения и процентные частоты для качественных признаков, среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение для количественных признаков. Для сравнения групп

⁸ Преждевременные роды. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020

применяли метод Манна-Уитни. За критическое значение уровня значимости принимали $p < 0,05$.

Объем выборки определяли по формуле для бесповторного отбора:

$$n = \frac{t^2 \cdot \sigma^2 \cdot N}{t^2 \cdot \sigma^2 + \Delta^2 \cdot N},$$

где n – объем выборки;

t – коэффициент доверия;

σ^2 – выборочная дисперсия;

N – число единиц в генеральной совокупности;

Δ – предельно заданная ошибка выборки.

Данная формула применяется для определения размера выборки при известной численности популяции (в нашем случае количество родов в г. Перми за 2016 г. – 17 216 чел.): n – искомая численность выборки; N – численность популяции (17 216); t – критерий достоверности (равен $1,96 \approx 2$); Δ – предельно заданная ошибка выборки – допустимая величина отклонения выборочной средней от генеральной средней, обычно принимается равной 5 %; σ^2 – дисперсия генеральной совокупности (средняя арифметическая квадратов отклонений отдельных элементов генеральной совокупности от их средней арифметической, равна $p \cdot (p - 1)$, где p – доля единиц, обладающих каким-либо значением признака в генеральной совокупности (ПР – 5,3 %). Получили, что необходимое количество случаев ПР должно составлять 80. Поскольку частота встречаемости ПР в 2016 г. составила 5,3 % от количества родов, то численность выборки должна составлять 1509 чел., чтобы количество случаев ПР было не менее 80. Поэтому выборка 1832 чел. является достаточной.

Для оценки влияния укорочения шейки матки в первом и втором триместрах на вероятность возникновения ПР рассчитывали ОР и 95 % доверительный интервал (ДИ) с помощью онлайн калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>). Сравнивали значения границ ДИ с единицей: если оба значения находились по одну сторону от 1, то делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95 % ДИ меньше 1, а верхняя больше, то делали вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$). При значениях $OR > 1$ делали вывод о наличии прямой связи фактора и исхода, при $OR < 1$ – о наличии обратной связи, при $OR = 1$ – об отсутствии влияния.

Верно предсказанные случаи рассчитывали, как процент предсказанных случаев ПР, у которых риск реализовался от общего количества ПР,

ложноположительные – как процент предсказанных случаев ПР, у которых риск не реализовался от общего количества родивших в срок.

Чувствительность и специфичность рассчитаны следующим образом:

Чувствительность = истинно положительные случаи / (истинно положительные + ложно отрицательные случаи).

Специфичность = истинно отрицательные случаи / (истинно отрицательные + ложно положительные случаи) [25].

Результаты и обсуждение

По результатам цервикометрии ($n=1596$ чел.) в 11-14 нед. длина шейки матки 25 мм и менее выявлена в 18/1,1 % случаев, в 18-21 нед. – в 49/3,1 % случаев, из них впервые выявлена в 18-21 нед. – в 35/2,2 % случаев.

На основании полученных данных сформирована группа 1 – 53 чел. (с укорочением шейки матки; 3,3 % от общего числа обследованных), подгруппы: 1a – 18 чел. (с укорочением шейки матки в 11-14 нед.), 1b – 35 чел. (с впервые выявленным укорочением шейки матки в 18-21 нед.) и группа 2 – 1543 чел. (без укорочения шейки матки).

При выявлении укорочения шейки матки всем пациенткам проведены лечебные мероприятия в соответствии с клиническими рекомендациями по ИЦН, мы не представляем данные о распределении пациентов в зависимости от применяемых методов лечения, т.к. в данном исследовании влияние длины шейки матки на ПР оценивали вне зависимости от терапии.

Беременность закончилась спонтанными ПР у 36/2,3 % среди всех обследованных ($n=1596$). Спонтанные ПР произошли в 1 группе у 11/20,8 %, во 2 группе – 25/1,6 % (при пересчете на пациенток со спонтанными ПР – 36,6 % и 69,4 % соответственно). В подгруппе 1a беременность закончилась преждевременно у 3/16,7 %, в подгруппе 1b – у 9/25,7 % (при пересчете на спонтанные ПР – 8,3 % и 25 % соответственно). Длина шейки матки у пациенток подгруппы 1a составила от 20 до 25 мм ($23,2 \pm 1,73$ мм), подгруппы 1b – от 10 до 25 мм ($20,2 \pm 4,44$ мм).

На основании этих данных было установлено, насколько повышается вероятность спонтанных ПР в зависимости от степени укорочения шейки матки в подгруппе 1b, если длина шейки матки составляет 21–25 мм, 16–20 мм и 10–15 мм (табл. 1). Выявлено, что вероятность спонтанных ПР статистически значимо повышается при длине шейки матки от 10 до 15 мм и от 16 до 20 мм в 18-21 нед. (ОР 22,042 и 20,636).

Анализ показал, что риск спонтанных ПР повышается при длине шейки матки 25 мм и менее (ОР 12,81; 95 % ДИ 6,66-24,64). При этом вероятность спонтанных ПР (табл. 2) повышается при длине шейки матки 25 мм и менее как в 11–14 нед. (ОР 7,97), так и в 18-21 нед. (ОР 12,743).

Эффективность трансвагинальной цервикометрии в качестве скринингового исследования в сроке 11–14 нед. для прогнозирования спонтанных ПР составила 8,3 % с низкой частотой ложноположительных результатов (0,9 %), в сроке 18–21 нед. в 2,7 раза выше – 22,2 % с частотой ложноположительных результатов 1,7 %.

Спонтанные ПР в сроке 22–27 нед. произошли у 6 чел. (16,7 % от всех спонтанных ПР), в 28–33 нед. – у 4 чел. (11,1 % от всех спонтанных ПР), в 34–36 нед. – у 26 чел. (72,2 % от всех спонтанных ПР). Далее определили риск возникновения ПР (табл. 3) у пациенток с укорочением шейки матки в зависимости от срока ПР (22–27 нед., 28–33 нед., 34–36 нед.).

Отмечено, что укорочение шейки матки в сроке 11–14 нед. повышает риск спонтанных ПР в сроке до 34 нед., а в сроке 18–21 недель – спонтанных ПР в любом сроке.

Таким образом, каждые третьи спонтанные ПР и каждые вторые сверхранные ПР возникают у пациенток с укорочением шейки матки.

Проведение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в режиме скрининга показало, что в 11–14 нед. длина шейки матки 20–25 мм встречается в 1,1 % случаев. Укорочение шейки матки повышает риск всех спонтанных ПР, статистические значимые связи установлены в отношении ПР в сроках 22–27 нед. и 29–33 нед. Чувствительность в отношении спонтанных ПР в любом сроке составила 8,3 %, специфичность – 99 % (ОР 7,97; 95 % ДИ 2,688–23,628); в отношении сверхранных ПР чувствительность – 16,7 %, специфичность – 98,9 % (ОР 17,533; 95 % ДИ 2,155–142,637); в отношении спонтанных ПР в 28–33 нед. чувствительность – 25 %,

специфичность – 98,9 % (ОР 29,222; 95 % ДИ 3,19–267,72); в отношении спонтанных ПР в 34–36 нед. чувствительность – 3,9 %, специфичность – 98,9 % (ОР 3,507; 95 % ДИ 0,502–24,502).

Выявлено, что длина шейки матки 25 мм и менее в 18–21 нед. встречается с частотой 2,2 %. Определено, что риск спонтанных ПР повышается при длине шейки матки 20 мм и менее (при длине шейки матки 10–15 мм ОР 22,042; 95 % ДИ 9,835–49,397; при длине шейки матки 16–20 мм ОР 20,636; 95 % ДИ 8,227–51,764). Чувствительность в отношении спонтанных ПР в любом сроке составила 22,2 %, специфичность – 98,3 % (ОР 12,743; 95 % ДИ 6,26–25,939); в отношении сверхранных ПР чувствительность – 33,3 %, специфичность – 97,9 % (ОР 22,3; 95 % ДИ 4,223–117,756); в отношении спонтанных ПР в 28–33 нед. чувствительность – 25 %, специфичность – 97,8 % (ОР 14,867; 95 % ДИ 1,585–139,408); в отношении спонтанных ПР в 34–36 нед. чувствительность – 19,2 %, специфичность – 98,1 % (ОР 10,619; 95 % ДИ 4,249–26,54).

Всем пациенткам в ходе проведения ультразвукового скрининга первого триместре рассчитан риск ПР с помощью программного комплекса. По результатам комплексного расчета индивидуального риска с помощью программы «Astraia» риск ПР 1:100 и более зафиксирован у 88 пациенток (5,5 % от общего числа обследованных в рамках скрининга 11–14 недель беременности). Настоящая беременность и роды закончились преждевременно у 8 чел. (9,1 % среди пациенток, имеющих риск ПР 1:100 и более). Скрининг с помощью программного комплекса «Astraia» позволил предсказать 22,2 % случаев ПР, ложноположительных результатов – 5,1 %.

Таблица 1

Вероятность спонтанных ПР в зависимости от длины шейки матки в 18–21 недель

Table 1

The probability of spontaneous PB, depending on the length of the cervix at weeks 18–21

Длина шейки матки	Без спПР (n=1560)	спПР (n=36)	ОР	95 % ДИ
	абс. (%)	абс. (%)		
10–15 мм	5 (0,3)	4 (11,1)	22,042	9,835–49,397
16–20 мм	4 (0,3)	3 (8,3)	20,636	8,227–51,764
21–25 мм	18 (1,2)	1 (2,8)	2,251	0,324–15,64

Таблица 2

Риск спонтанных ПР

Table 2

Risk of spontaneous PB

Группы	Без спПР (n=1560)	спПР (n=36)	ОР	95 % ДИ
	абс. (%)	абс. (%)		
Подгруппа 1a (n=18)	15 (1,0)	3 (8,3)	7,97	2,688–23,628
Подгруппа 1b (n=35)	27 (1,7)	8 (22,2)	12,743	6,26–25,939

Таблица 3

Риск спонтанных ПР в зависимости от срока родов

Table 3

The risk of spontaneous PB depending on the term of delivery

Группы	абс. (%)	ОР	95 % ДИ
ПР 22–27 нед. (n = 6)			
Группа 1 (n=53)	3 (50)	29,113	6,016–140,883
Подгруппа 1a (n=18)	1 (16,7)	17,533	2,155–142,637
Подгруппа 1b (n=35)	2 (33,3)	22,3	4,223–117,756
ПР 28–33 нед. (n = 4)			
Группа 1 (n=53)	2 (50)	29,113	4,18–202,75
Подгруппа 1a (n=18)	1 (25)	29,222	3,19–267,72
Подгруппа 1b (n=35)	1 (25)	14,867	1,585–139,408
ПР 34–36 нед. (n = 26)			
Группа 1 (n=53)	6 (23,1)	8,734	3,658–20,853
Подгруппа 1a (n=18)	1 (3,9)	3,507	0,502–24,502
Подгруппа 1b (n=35)	5 (19,2)	10,619	4,249–26,54

В ходе проведённого исследования укорочение длины шейки матки по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии выявлено у 3,3 % обследованных пациенток, что соответствует данным других исследователей о распространённости ИЦН: от 0,4 % до 14 % [3, 5, 11, 12]. Беременность закончилась спонтанными ПР у каждой пятой пациентки с укорочением шейки матки, что также соответствует данным литературы о частоте ПР у пациенток с ИЦН – 12,6-47,4 % [3, 4, 5]. При ретроспективной оценке определено, что каждые третьи спонтанные ПР возникли у пациенток с укорочением шейки матки, что подтверждает данные авторов о том, что 8-30 % ПР возникают на фоне ИЦН [6, 7, 8, 9].

В нашем исследовании чувствительность цервикометрии в 11-14 нед. в отношении спонтанных ПР составила 8,3 %, специфичность – 99 %; в отношении сверхранных ПР чувствительность – 16,7 %, специфичность – 98,9 %; в отношении спонтанных ПР в 28-33 нед. чувствительность – 25 %, специфичность – 98,9 %; в отношении спонтанных ПР в 34-36 нед. чувствительность – 3,9 %, специфичность – 98,9 %.

По данным других авторов, чувствительность трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в 11-14 нед. в отношении ПР в 22-31 нед. составила 50 %, специфичность – 98,1 %; в отношении ПР в 32-36 нед. чувствительность – 25,4 %, специфичность – 97,5 %; в отношении ПР до 34 нед. чувствительность 37,5 %, специфичность – 97,3 % [18]. Таким образом, метод трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в отношении прогноза ПР обладает высокой специфичностью и низкой чувствительностью. Различия результатов могут быть связаны с критериями исключения (индуцированные ПР), а также с методикой проведения цервикометрии.

Чувствительность исследования при использовании программного комплекса «Astraia» в 11-14 нед. в отношении спонтанных ПР в 22-36 нед. чувствительность оказалась выше, чем только при выполнении цервикометрии, и составила 22,2 %, специфичность – 94,9 % (верно предсказано 22,2 % спонтанных ПР при частоте ложноположительных результатов 5,1 %). По результатам ранее проведённых исследований прогностическая значимость цервикометрии в 11-14 нед. в отношении ПР до 34 нед. может быть повышена за счёт комбинации с материнскими показателями (возраст, рост, расовая принадлежность, паритет) до 54,8-69 % при частоте ложноположительных результатов 10 % [24].

В ходе исследования определено, что частота длины шейки матки 21-24,9 мм в 11-14 нед. составила 18/1,1 %, в 18-21 нед. – 19/1,2 %. В 11-14 нед. не зарегистрировано ни одного случая длины шейки матки 20 мм и менее, в 18-21 нед. – 16/1,0 %.

Учитывая данные ранее выполненных экономических расчётов, мы поставили задачу оценить экономическую эффективность в собственном исследовании

по двум критериям: 1. скрининговая цервикометрия эффективна, когда частота длины шейки матки 20 мм и менее составляет более 0,31 %; 2. частота длины шейки матки 21-24,9 мм – менее 6,5 % [16, 17]. Полученные нами данные по частоте встречаемости длины шейки матки 20 мм и менее и 21-24,9 мм соответствуют вышепредставленным критериям экономической эффективности скрининговой трансвагинальной цервикометрии в 11-14 нед. и в 18-21 нед.

Заключение

Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия в 18-21 нед. позволяет лучше предсказать вероятность наступления спонтанных ПР, но при ее проведении в 11-14 нед. акушерские и перинатальные результаты улучшаются при учете комбинации данных цервикометрии с материнскими факторами: возраст, рост, расовая принадлежность, курение во время беременности, способ зачатия, анамнез матери по наличию ПР и поздних выкидышей (чувствительность – 22,2 %, специфичность – 94,9 %), что позволяет выявлять пациенток группы риска по развитию спонтанных ПР и корректировать план ведения беременности. Выполнение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в скрининговом режиме в 11-14 нед. экономически обосновано.

Литература / References

- Coathup V, Boyle E, Carson C, Johnson S, Kurinzuk JJ, Macfarlane A, Petrou S, Rivero-Arias O, Quigley Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study). *British Medical Journal*. 2020;(371):1-13. DOI: 10.1136/bmj.m4075
- Боконбаева СД, Урматова БК, Ким ЕГ. Факторы риска и структура заболеваемости и смертности недоношенных детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2022;(6):27-33. [Bokonbaeva SD, Urmatova BK, Kim EG. Risk factors and structure of morbidity and mortality in premature babies. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2022;(6):27-33. (In Russian)] DOI: 10.17513/mjprf.13393
- Борщева АА, Перцева ГМ, Алексеева НА. Истмико – цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):34-40. [Borshcheva AA, Pertseva GM, Alekseeva NA. Isthmic - cervical insufficiency in the structure of the causes of miscarriage. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020;11(1):34-40. (In Russian)] DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40
- Обоскалова ТА, Щепетова МС, Мартиросян СВ, Салимова ИВ, Гребнева ОС. Клинико-анамнестические предикторы развития истмико-цервикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование. *Уральский медицинский журнал*. 2020;189(6):20-25. [Oboskalova TA, Shchetova MS, Martirosyan SV, Salimova IV, Grebneva OS. Clinical and anamnestic predictors of the development of cervical insufficiency: a retrospective cohort study. *Ural Medical Journal*. 2020;189(6):20-2. (In Russian)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.06.13

5. Dude A, Miller ES. Change in Cervical Length across Pregnancies and Preterm Delivery. *American Journal of Perinatology*. 2020;37(6):598-602. DOI: 10.1055/s-0039-1685444
6. Каткова НЮ, Бодрикова ОИ, Безрукова ИМ. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(26):12-16. [Katkova NYu, Bodrikova OI, Bezrukova IM. Clinical and anamnestic features of different types of preterm birth (retrospective review). *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(26):12-16. (In Russian)]
7. Зубова ИМ, Дударева ЮА. Преждевременные роды. Причины и следствия в зависимости от гестационного срока. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;16(4):13-15. [Zubova IM, Dudareva YuA. Premature birth. Causes and effects depending on the gestational age. *Bulletin of Medical Science*. 2019;16(4):13-15. (In Russian)]
8. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, Simhan HN, Wing DA, Haas DM, Silver RM, Hoffman MK, Peaceman AM, Caritis SN, Parry S, Wadhwa P, Foroud T, Mercer BM, Hunter SM, Saade GR, Reddy Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(10):1047-1056. DOI: 10.1001/jama.2017.1373
9. Шкляев АЕ, Семёнова МВ, Лялина АС, Максимов ИЕ. Оценка факторов риска сверхранных преждевременных родов. *Вестник Авиценны*. 2019;21(1):26-32. [Shklyayev AE, Semenova MV, Lyalina AS, Maksimov IE. Assessment of risk factors for very early preterm birth. *Herald of Avicenna*. 2019;21(1):26-32. (In Russian)] DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-26-32
10. Петров ЮА, Оздоева ИМ-Б. Истмико-цервикальная недостаточность как этиологический фактор преждевременных родов. Научное обозрение. *Медицинские науки*. 2019;(2):26-30. [Petrov YuA, Ozdueva IM-B. Isthmic-cervical insufficiency as an etiological factor in preterm birth. Scientific review. *Medical science*. 2019;(2):26-30. (In Russian)]
11. Han Y, Li M, Ma H, Yang H. Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;48(7):648-655. DOI: 10.1515/jpm-2020-0255
12. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;138(2):e65-e90. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004479
13. Giouleka S, Tsakiridis I, Kostakis N, Koutsouki G, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis Preterm labor: a comprehensive review of guidelines on diagnosis, management, prediction and prevention. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2022;77(5):302-317. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001023
14. Figarella A, Chau C, Loundou A, d'Ercole C, Bretelle F. The introduction of a universal transvaginal cervical length screening program is associated with a reduced preterm birth rate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;228(2):219.e1-219.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.046
15. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Kassanos D, Papadopoulos G. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(3):396-401; DOI: 10.1002/uog.19050
16. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;150(1):24-30. DOI: 10.1002/ijgo.13187;
17. Bloom SL, Leveno KJ. Unproven Technologies in Maternal-Fetal Medicine and the High Cost of US Health Care. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(10):1025-1026. DOI: 10.1001/jama.2017.1218
18. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(1):32-7. DOI: 10.1002/uog.8911
19. Masters HR, Warshak C, Sinclair S, Rountree S, DeFranco E. Time required to complete transvaginal cervical length in women receiving universal cervical length screening for preterm birth prevention. *Journal of Maternal-Fetal and neonatal Medicine*. 2022; 35(16):3114-3118. DOI: 10.1080/14767058.2020.1811666
20. Ginsberg Y, Zipori Y, Khatib N, Schwake D, Goldstein I, Shrim A, Weiner Z, Beloosesky It is about time. The advantage of transabdominal cervical length screening. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;(35):24:4797-4802. DOI: 1080/14767058.2020.1864317
21. van Zijl MD, Koullali B, Kleinrouweler EC, Mol BW, Kazemier BM, Pajkrt E. Uniform International Method to Measure Cervical Length: Are We There Yet? *Fetal Diagn Ther*. 2022; 49(4):159-167. DOI: 10.1159/000523996
22. Reicher L, Fouks Y, Yogev Y. Cervical Assessment for Predicting Preterm Birth—Cervical Length and Beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):627. DOI: 10.3390/jcm10040627
23. Волков ВГ, Чурсина ОВ. Современные возможности прогнозирования преждевременных родов. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;1(105). [Volkov VG, Chursina OV. Modern possibilities for predicting preterm birth. *Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2020;1(105). (In Russian)] DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16593
24. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;31(3):154-161. DOI: 10.1159/000335686
25. Корнеевков АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45-51. [Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Medical Council*. 2019;(20):45-51. (In Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51

Сведения об авторах

Олина Анна Александровна, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; адрес: Российская Федерация, 1999034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; Пермский государственный медицинский университет имени Е. А. Вагнера; адрес: Российская Федерация, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; тел.: +7(342)2172021; e-mail: olina29@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9101-7569>

Галинова Ирина Витальевна, врач-акушер-гинеколог, Кунгурская больница; адрес: Российская Федерация, 617470, г. Кунгур, ул. Красногвардейцев, д.45В; тел: +7(908)2435863; e-mail: mishlanova1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3558-0132>

Author information

Anna A. Olina, Dr.Med.Sci., Professor, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott; Address: 3, Mendeleev line, Saint Petersburg, Russian Federation 1999034; E.A. Vagner Perm State Medical University; Address: 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614000; Phone: +7(342)2172021; e-mail: olina29@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9101-7569>

Irina V. Galinova, obstetrician-gynecologist, Kungur hospital; Address: 45V, Krasnogvardeicev Str., Kungur, Russian Federation 617470; Phone: +7(908)2435863; e-mail: mishlanova1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3558-0132>

Дата поступления: 06.10.2023

Дата рецензирования: 13.02.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 06 October 2023

Revision Received 12 February 2024

Accepted 26 March 2024

© САМОЙЛОВА Ю. Г., МАТВЕЕВА М. В., ЯКИМОВА Я. Л., САМОЙЛОВ Е. Ю., БОНДАРЕНКО Т. В., КУДЛАЙ Д. А.

УДК 616.74-007.23-053.9-052

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-84-91

Снижение мышечной массы у госпитальных пациентов гериатрического отделения

Ю. Г. Самойлова¹, М. В. Матвеева¹, Я. Л. Якимова¹, Е. Ю. Самойлов¹, Т. В. Бондаренко², Д. А. Кудлай³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Больница № 2, Томск 634041, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва 119048, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка клинико-метаболических показателей и коморбидных состояний у госпитальных пациентов гериатрического отделения с нормальной и сниженной мышечной массой, как необходимого фактора для назначения таргетного эффективного лечения и методов дальнейшей реабилитации.

Материал и методы. Проведено исследование у госпитальных пациентов гериатрического отделения в возрасте 65-91 год, которые были разделены на 2 группы: основную (саркопении) и контрольную. Был выполнен сбор демографических данных, скрининговые тесты для оценки качества жизни пациентов и степени тяжести саркопении. Проведён первичный скрининг снижения мышечной силы и/или функции по данным кистевой динамометрии и оценки скорости ходьбы на 4 метра, проверке равновесия и скорости вставания со стула.

Последним этапом исследования пациентов было проведение биоимпедансометрии с использованием аппарата Inbody 770 (Корея) на основании данных которой рассчитали аппендикулярный индекс скелетной массы.

Итоговые данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistica IBM (русская версия).

Результаты. В обеих группах отмечается снижение результатов SPPB-теста, но в группе с саркопенией в большей степени 3 (из 10 баллов) против 6 баллов у пациентов с нормальной мышечной массой. Показатель индекса массы тела (ИМТ) в основной и контрольной группах – 24 и 31 соответственно. В основной группе в большей степени были снижены показатели жизненной активности, функциональности, ИМТ, безжировая масса конечностей (ALM) и аппендикулярный мышечный скелетный индекс (ASMI) и увеличены данные характеристик интенсивности боли и психологического состояния.

Анализ результатов показал так же ещё 36 наиболее значимых корреляций между показателями, зарегистрированными в группе всех пациентов гериатрического отделения.

Достоверными считались различия при $p < 0,05$ и $|R| > 0,5$.

Заключение. В возрастной категории старше 65 лет люди с нормальной мышечной массой чаще имеют избыточный вес, а пациенты с саркопенией – нормальную или недостаток массы тела. У исследованных госпитальных пациентов можно назвать особенностью значительное количество сопутствующих патологий, принимаемых препаратов и специфическое для госпитализированных с тем или иным заболеванием, психологическое (тревога) и физическое состояние (боль).

Ключевые слова: саркопения, гериатрия, старение, состав тела, снижение мышечной массы, физическая активность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Якимова ЯЛ, Самойлов ЕЮ, Бондаренко ТВ, Кудлай ДА. Снижение мышечной массы у госпитальных пациентов гериатрического отделения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):84-91. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-84-91

Muscle mass reduction in geriatric inpatients

Yu. G. Samoilova¹, M. V. Matveeva¹, Ya. L. Yakimova¹, Ye. Yu. Samoilov¹, T. V. Bondarenko², D. A. Kudlay³

¹ Siberian State Medical University, Tomsk 634050, Russian Federation

² Hospital № 2, Tomsk 634041, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119048, Russian Federation

The aim of the research. Assessment of clinical and metabolic parameters and comorbidities in hospitalised geriatric patients with normal and reduced muscle mass, as a necessary factor for prescribing targeted effective treatment and methods of further rehabilitation.

Material and methods. The study was conducted with inpatients of the geriatric department aged 65-91 years who were divided into 2 groups: the main (sarcopenia) and the control one. Demographic data collection and screening tests were performed to assess patients' quality of life and severity of sarcopenia. Initial screening for decreased muscle strength and/or function was performed using hand dynamometry and 4-meter walking speed assessment, balance testing, and chair-rising speed. The last stage of the patient study was bioimpedansometry using the Inbody 770 device (Korea), based on the data of which the appendiceal skeletal mass index was calculated. The final data were statistically processed using Statistica IBM software (Russian version).

Results. In both groups, there was a decrease in SPPB test results, but to a greater extent in the group with sarcopenia: 3 (out of 10 points) versus 6 points in patients with normal muscle mass. The body mass index (BMI) in the main and control groups was 24 and 31, respectively. In the main group, indicators of vital activity, functionality, BMI, appendicular lean mass (ALM) and appendicular skeletal muscle index (ASMI) were reduced to a greater extent, and parameters of the pain intensity and psychological state were increased. Analysis of the results also has shown 36 more significant correlations between the indicators recorded in the group of all patients of the geriatric department. Differences were considered significant at $p < 0.05$ and $|R| > 0.5$.

Conclusion. In the age group over 65 years, people with normal muscle mass are more likely to be overweight, and patients with sarcopenia are more likely to have normal or underweight. The studied hospital patients can be characterised by a significant number of concomitant pathologies, medications taken, and a psychological (anxiety) and physical state (pain) specific to those hospitalised with a particular disease.

Key words: sarcopenia, geriatrics, aging, body composition, muscle mass reduction, physical activity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: SamoiloVA YuG, Matveeva MV, Yakimova YaL, Samoilov YeYu, Bondarenko TV, Kudlay DA. Muscle mass reduction in geriatric inpatients. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):84-91. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-84-91

Введение

Согласно современным тенденциям в области старения населения, ожидается увеличение количества людей пожилого и старческого возраста. Так, в отчете «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года» представлен аналитический прогноз, что к 2050 году каждый шестой человек населения в мире будет старше 65 лет (16 % населения), в 2019 году соотношение – каждый одиннадцатый и 9 % соответственно [1].

Гериатрическому направлению медицины необходимо совершенствоваться, обучать достаточное количество специализированного персонала и заранее быть готовыми к растущему количеству пожилого населения. Очень важно, чтобы в будущем данная группа пациентов была не только обеспечена всеми существующими мерами медицинской поддержки, но и создавались новые, более эффективные схемы диагностики гериатрических синдромов и хронических неинфекционных заболеваний, их лечения и реабилитации. Улучшение качества жизни и здоровья данной группы должно стать одной из основополагающих задач не только медицины, но и других социальных направлений, так как это прямым образом влияет на общее, в том числе и экономическое состояние общества. Поэтому необходимо рассматривать старение населения не как негативное социальное явление, а как импульс к созданию общества, где пожилые люди получают возможность вести здоровую и благополучную жизнь посредством участия в жизни общества и своего вклада в него [2].

Важным этапом оказания гериатрической помощи высокого уровня является диагностика ассоциированных с возрастом состояний пациента. Качественная комплексная гериатрическая оценка является многомерным и междисциплинарным диагностическим процессом для понимания нарушений и функциональных возможностей у таких пациентов [3]. Результаты подобных манипуляций в дальнейшем могут стать основой не только для планирования терапевтических вмешательств, но и базовыми знаниями на пути к усовершенствованию старых и разработке современных диагностических тестов, таких как физикальное обследование, лабораторные тесты или методы визуализации [4].

Для определения объема и формы комплексной гериатрической оценки необходимо понимать, какие показатели состояния здоровья пациентов данной группы могут быть наиболее информативными как для лечащего врача, так и для исследователя.

Так, роль многоуровневого обследования пожилых пациентов была подтверждена в онкологической

практике по причинам идентификации нарушений, не выявленных при сборе анамнеза или обычном осмотре, и способности влияния общего состояния на выбор и интенсивность лечения. Исследователи в системном обзоре особо отмечают необходимость оценки физической функции, статуса питания и состояния психического здоровья [5].

Отмечается так же важность качественной оценки при лечении сердечно-сосудистых заболеваний у гериатрических пациентов. Так, в различных исследованиях особенно выделяют роль диагностики астении, мультиморбидности, качества жизни, депрессии, а также когнитивных нарушений [6].

Одним из очень распространенных, но часто недооцененных и недостаточно изученных с точки зрения коморбидности и эффективности лечения гериатрических синдромов является саркопения. Данная патология определяется как выраженное снижение мышечной массы и силы и/или функции. Важно, что современная диагностика саркопении фокусируется на низкой мышечной силе как ключевой характеристике и использует факт снижения массы и качества мышц для подтверждения диагноза и, кроме того, идентифицирует плохую физическую работоспособность как показатель тяжелого течения [7]. Предполагаемая распространенность составляет от 5 до 40 % в общей популяции, что сопровождается экспоненциальным увеличением с возрастом. Часто в эпидемиологических исследованиях саркопении отмечается неоднозначность диагностики в связи с использованием различных классификаций и пороговых значений. Так, в систематических обзорах распространенность варьировала от 8 % до 36 % у лиц моложе 60 лет и от 10 % до 27 % у лиц старше 60 лет [8].

Саркопения связана с атрофией и потерей мышечных волокон и, в частности, с происходящим дисбалансом между протеолизом и синтезом белка. Основными причинами потери мышечной массы являются физическая инертность, гормональные изменения (снижение выработки тестостерона, эстрогена и гормона роста, резистентность к инсулину), хроническое воспаление, провоспалительное влияние на мышечную ткань гепатокинов и миокинов [9].

Актуальность саркопении связана не только с прямыми её последствиями в виде снижения работоспособности, качества уровня жизни и возможности самообслуживания пациентов, но и с не менее серьезными коморбидными нарушениями. Кроме повышенного риска смертности, данная патология определяет высокий риск когнитивных нарушений, остеопороза, падений и переломов, функциональных

нарушений, госпитализаций, метаболического синдрома, сахарного диабета, жировой болезни печени, артериальной гипертензии, депрессии и дисфагии среди населения в целом [10].

По современным данным, диагностика саркопении проводится по параметрам оценки мышечной массы (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) или биоэлектрический импеданс (BIA)), силы хвата (динамометрия) и скорости ходьбы [11]. Так же существуют скрининговые тесты (SARC-F, SarQol, SF-36, EQ-5D и др.), которые не только являются важным методом оценки образа жизни гериатрического пациента, но и позволяют отнести его в группу риска по саркопении [12].

В настоящей статье представлены результаты исследования демографических параметров, клинических, функциональных данных, показателей качества жизни и их корреляции друг с другом у госпитальных пациентов гериатрического отделения, в том числе с саркопенией.

Цель исследования.

Оценка клинико-метаболических показателей и коморбидных состояний у госпитальных пациентов гериатрического отделения с нормальной и сниженной мышечной массой как необходимого фактора для назначения таргетного эффективного лечения и методов дальнейшей реабилитации.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами клинической практики и Хельсинской декларацией. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России №9459/1 от 25.04.2023 г. Всего включено 28 госпитальных пациентов гериатрического отделения в возрасте от 65 до 91 года включительно, подписавших информированное согласие и не имеющих критериев исключения из исследования.

Критерии включения: госпитальные пациенты гериатрического отделения обоих полов, возраст от 60 лет.

Критерии исключения затрагивали пациентов с оперативными вмешательствами в данной госпитализации: заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной или пищеварительной системы, опорно-двигательного аппарата в стадии декомпенсации, нестабильная стенокардия, неконтролируемая гипертензия, ортостатическое артериальное давление при физических нагрузках или неконтролируемые аритмии, значительные когнитивные нарушения, тяжёлая стадия почечной недостаточности, ампутация конечности в анамнезе, наличие вживлённого кардио- или нейростимулятора, наличие крупных металлических конструкций.

Алгоритм оценки данных пациентов строился в первую очередь на сборе демографических показателей: возраст, пол, количество сопутствующих патологий и принимаемых препаратов. Далее проводились

скрининговые тесты для определения уровня качества жизни пациентов (использовались тестовые системы Short Form-36 (SF-36, краткая форма опросника для оценки качества жизни), Sarcopenia and Quality of Life (SarQol, оценка саркопении и качества жизни), European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D, европейский опросник качества жизни)), а для степени тяжести саркопении - Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls (SARC-F, оценка силы, скорости ходьбы, подъема со стула, по лестнице и падений). Тесты использовались для оценки функциональности физического и психического здоровья, а также социальной активности гериатрических пациентов.

Далее осуществлялся первичный скрининг снижения мышечной силы и/или функции по данным кистевой динамометрии, краткой батареи тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery (SPPB)) в том числе оценки скорости ходьбы на 4 метра, проверке равновесия и скорости вставания со стула.

Результатом кистевой динамометрии являлось максимальное значение из трехкратной фиксации показателей с обеих рук в изометрическом сокращении в положении сидя с разгибанием локтя на 90°. Диагностический критерий снижения мышечной силы при динамометрии (EWGSOP 2019 г.): у женщин менее 16 кг, а у мужчин – менее 27 кг [7].

SPPB – это комплексный тест, включающий измерение скорости походки, проверку на баланс, выполнение теста «встать со стула». Дополнительно при проведении теста оценки скорости ходьбы на 4 метра показателем тяжёлой саркопении считалось снижение скорости $\leq 0,8$ м/с. При исследовании равновесия измерялось время, которое пациент может простоять в положении «стопы вместе» полутандемном и тандемном положении ног. Тест «встать со стула» проводился для определения скорости 5 подъемов со стула без помощи рук. В зависимости от времени, затраченного на каждый этап тестирования, выставлялось соответствующее количество баллов в общий зачет SPPB-теста. Максимальное число баллов равно 12, оценка 8 баллов и ниже свидетельствовала о сниженной функциональности [13].

Последним этапом сбора данных пациентов была биоимпедансометрия на аппарате Inbody 770 (Корея). Основными параметрами оценки были определены индекс массы тела, анализ жидкости (общей, внутри- и внеклеточной), жировой массы тела (абсолютное значение и относительное), висцерального жира, мышечной и клеточной массы, а также количества минералов и белка. Далее был вычислен аппендикулярный индекс скелетной массы (соотношение сухой мышечной массы и роста). По EWGSOP 2019 г. критериями снижения мышечной массы были установлены значения: $<7,0$ кг/м² для мужчин и $<5,5$ кг/м² для женщин [7].

Статистическая аналитика данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica IBM (русская версия). Данные представлены в виде медианы и квартилей – $Me(Q_{25}; Q_{75})$, учитывая отсутствие нормального распределения переменных. Для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки зависимости вариации результативного признака от вариации признака-фактора был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Мы определили интересующие нас данные с коэффициентом $|\rho_s| > 0,5$. Статистически значимыми были приняты различия при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение

Из общего числа 28 пациентов (21 % мужчин и 79 % женщин): 6 были отнесены к основной группе и, по данным исследований, имели диагноз саркопении, 22 пациента стали контрольной группой с нормальными показателями мышечной силы, функции и массы. Средний возраст – 82 года (73-90) и 78 лет (65-91) соответственно в основные и контрольные группы.

Далее проведена сравнительная характеристика клинических, инструментальных параметров, представленная в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика госпитальных пациентов с саркопенией и без

Characteristic of the inpatients with and without sarcopenia

Table 1

Параметры	Основная группа (n=6)	Контрольная группа (n=22)	p
Скорость ходьбы, м/с	0,55 [0,2;0,9]	0,55 [0,1;0,8]	0,035
SPPB- тест, баллы	3 [2;6]	6 [3;8]	0,038
ИМТ, кг/м ²	24 [21,2;31]	31 [26,5;38,9]	0,019
ALM, кг	12,4 [11;15,1]	18,6 [15,1;22,1]	0,001
ASMI кг/м	5,4 [4,6;7]	7,1 [6,4;8]	0,002
Функциональность, баллы SarQol	46 [43;54]	61 [40;77]	0,008
Интенсивность боли, баллы SarQol	49 [30;75]	40 [25;70]	0,03
Жизненная активность, баллы SarQol	38 [29;44]	49 [25;69]	0,036
Психическое здоровье, баллы SarQol	60 [54;64]	52 [27;72]	0,031
Повседневная деятельность, баллы EQ-5D	1,67 [1,3;2,3]	1,36 [1,2;1,68]	0,036

Примечание: SPPB-тест – краткая батарея тестов физического функционирования, ИМТ – индекс массы тела, ALM – безжировая масса конечностей, ASMI – аппендикулярный мышечный скелетный индекс, SarQol – оценка саркопении и качества жизни, EQ-5D – европейский опросник качества жизни.

Note: SPPB-test: short physical performance battery, ИМТ – body mass index (BMI), ALM – appendicular lean mass, ASMI – appendicular skeletal muscle index, SarQol – assessment of sarcopenia and quality of life, EQ-5D – European quality of life questionnaire.

Основными корреляциями и ассоциацией с саркопенией в основной и контрольной группе (далее результаты будут представлены в данной последовательности) с хорошей степенью значимости имели показатели индекса массы тела (ИМТ), безжировой массы конечностей (ALM), аппендикулярного мышечного скелетного индекса (ASMI), функциональности и интенсивности боли.

В работе зарегистрированы средние значения ИМТ, равные 24 (18,3-38) кг/м² и 31 (22-46,8) кг/м² $p=0,019$ соответственно. Так же были верифицированы статистически значимые отличия в функциональности 46 (40-62) и 61 (20-93) баллов $p=0,008$ и интенсивность боли 49 (10-100) и 40 (10-100) баллов $p=0,03$ соответственно в основной и контрольной группах. Корреляция параметров ALM 12,4 (9,5-17,8) кг и 18,6 (11,5-25,5) кг $p=0,001$ и ASMI кг/м 5,4 (3,8-8,5) кг/м и 7,13 (5,7-8,8) кг/м $p=0,002$ была ожидаемой, так как выводы о наличии саркопении были сделаны на основе метода биоимпедансометрии. Следующие данные показали удовлетворительный уровень значимости соответственно в основной и контрольной группах: скорости ходьбы 0,55 (0,1-1,3) и 0,55 (0,1-0,8) м/с $p=0,035$, SSPB теста 3(0-9) и 6(0-10) баллов $p=0,038$, SarQol жизненной активности 38 (20-50) и 49 (0-90) баллов $p=0,036$, SarQol психического здоровья 60 (48-68) и 52 (0-92) баллов $p=0,031$, EQ5D объема повседневной деятельности 1,67 (1-3) и 1,36 (1-2) баллов $p=0,036$.

Результаты значимых корреляций показателей объективных методов исследования вне зависимости от групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляция между показателями собранных данных объективных методов исследования

Table 2

Correlation between the values of the data collected through objective assessment methods

Корреляция	Коэффициент Спирмена – ρ_s	p-уровень
ИМТ и ALM	0,618	<0,001
ИМТ и ASMI	0,792	<0,001
ИМТ и Тест 5 кратного вставания со стула	0,592	0,001
Другие диагнозы и ALM	-0,652	<0,001
Другие диагнозы и ASMI	-0,554	0,002
Мышечная масса и SPPB- тест	0,508	0,006
ALM и ASMI	0,888	<0,001
ASMI и Тест 5 кратного вставания со стула	0,560	0,002
Скорость ходьбы и SPPB- тест	0,735	<0,001

Примечание: SPPB-тест – краткая батарея тестов физического функционирования, ИМТ – индекс массы тела, ALM – безжировая масса конечностей, ASMI – аппендикулярный мышечный скелетный индекс.

Note: SPPB-test: short physical performance battery, ИМТ – body mass index (BMI), ALM – appendicular lean mass, ASMI – appendicular skeletal muscle index.

Так, при оценке значимых корреляциях вне зависимости от групп, а при соотношении различных параметров, определяется выраженная прямая закономерность в следующих парах: индекс массы тела (ИМТ) и апендикулярный мышечный скелетный индекс (ASMI) $\rho_s=0,792$ $p<0,001$; безжировая масса конечностей (ALM) и ASMI $\rho_s=0,888$ $p<0,001$; скорость ходьбы и результатов краткой батареи тестов физической активности (SPPB-тест) $\rho_s=0,735$ и $p<0,001$; опросника саркопении и качества жизни SarQol (общее количество баллов) и физическое функционирование $\rho_s=0,829$ и $p<0,001$. Обратной пропорциональной зависимостью была выявлена в группах SarQol (общее количество баллов) и боль/дискомфорт $\rho_s=-0,766$, $p<0,001$; SF-36 (физическое функционирование) и боль $\rho_s=-0,722$ $p<0,001$.

Стоит отметить, что в данном исследовании не было доказано достаточного уровня убедительности в основной и контрольной группе следующих параметров: скорость ходьбы, SPPB-тест, жизненная активность, психическое здоровье, повседневная деятельность.

Значимым параметром корреляции с высоким уровнем доказательности и прямой зависимостью характеризуются следующие пары данных: ИМТ и ALM $\rho_s=0,618$ $p<0,001$; ИМТ и тест 5 кратного вставания со стула $\rho_s=0,592$ $p=0,001$; мышечная масса и SPPB-тест $\rho_s=0,508$ $p=0,006$; ASMI и тест 5 кратного вставания со стула $\rho_s=0,560$ $p=0,002$; пол и способность к передвижению $\rho_s=0,621$ $p<0,001$; мышечная масса и физическое и психическое здоровье $\rho_s=0,502$ $p=0,006$; мышечная масса и функциональность $\rho_s=0,572$ $p=0,001$; SPPB-тест и повседневная деятельность $\rho_s=0,544$ $p=0,003$; мышечная масса и физическое функционирование $\rho_s=0,583$ $p=0,001$; SarQol (общее количество баллов) и интенсивность боли $\rho_s=0,572$ $p=0,001$; SarQol (общее количество баллов) и социальное функционирование $\rho_s=0,586$ $p=0,001$; физическое и психическое здоровье и физическое функционирование $\rho_s=0,680$ $p<0,001$; способность к передвижению и физическое функционирование $\rho_s=0,629$ $p<0,001$; способность к передвижению и общее состояние здоровья $\rho_s=0,595$ $p=0,001$; состав тела и физическое функционирование $\rho_s=0,639$ $p<0,001$; состав тела и социальное функционирование $\rho_s=0,593$ $p=0,001$; повседневная деятельность и физическое функционирование $\rho_s=0,648$ $p<0,001$; страхи и физическое функционирование $\rho_s=0,521$ $p=0,004$; психическое здоровье и подвижность $\rho_s=0,529$ $p=0,005$. Отрицательная ассоциация была определена для следующих пар параметров: другие диагнозы и ALM $\rho_s=-0,652$ $p<0,001$; другие диагнозы и ASMI $\rho_s=-0,554$ $p=0,002$; количество препаратов и физическое функционирование $\rho_s=-0,502$ $p=0,007$; возраст и подвижность $\rho_s=-0,55$ $p=0,002$; возраст и объективная оценка своего здоровья $\rho_s=-0,545$ $p=0,003$; мышечная масса и тревога $\rho_s=-0,670$ $p<0,001$; скорость ходьбы и повседневная деятельность $\rho_s=-0,534$ $p=0,003$; SPPB-тест и повседневная

деятельность $\rho_s=-0,597$ $p=0,001$; SarQol (общее количество баллов) и уход за собой $\rho_s=-0,587$ $p=0,001$; SarQol (общее количество баллов) и повседневная деятельность $\rho_s=-0,554$ $p=0,002$; SarQol (общее количество баллов) и тревога/депрессия $\rho_s=-0,554$ $p=0,002$; SarQol (общее количество баллов) и объективная оценка своего здоровья $\rho_s=-0,524$ $p=0,004$; физическое и психическое здоровье и повседневная деятельность $\rho_s=-0,598$ $p=0,007$; физическое и психическое здоровье и боль/дискомфорт $\rho_s=-0,545$ $p=0,003$; физическое и психическое здоровье и тревога/депрессия $\rho_s=-0,562$ $p=0,002$; состав тела и повседневная деятельность $\rho_s=-0,645$ $p<0,001$; состав тела и боль $\rho_s=-0,652$ $p<0,001$; состав тела и тревога $\rho_s=-0,38$ $p<0,001$; функциональность и повседневная деятельность $\rho_s=-0,534$ $p=0,003$; функциональность и боль $\rho_s=-0,654$ $p<0,001$; функциональность и тревога $\rho_s=-0,523$ $p=0,004$; повседневная деятельность и уход за собой $\rho_s=-0,512$ $p=0,005$; по данным SF-36: физическое функционирование и уход за собой $\rho_s=-0,621$ $p<0,001$; физическое функционирование и повседневная деятельность $\rho_s=-0,503$ $p=0,006$; физическое функционирование и тревога $\rho_s=-0,510$ $p=0,006$; физическое функционирование и объективная оценка своего здоровья $\rho_s=-0,565$ $p=0,003$; ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и уход за собой $\rho_s=-0,580$ $p=0,002$; ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и тревога $\rho_s=-0,6$ $p=0,026$; ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и объективная оценка своего здоровья $\rho_s=-0,547$ $p=0,001$; интенсивность боли и тревога $\rho_s=-0,623$ $p<0,001$; интенсивность боли и объективная оценка своего здоровья $\rho_s=-0,634$ $p<0,001$.

При сравнении остальных параметров анамнестических данных, физикальных методов, биоимпедансометрии и тестирований не было получено доказательных данных.

В результате проведенного исследования отмечено, что саркопения, возникающая в основном у пациентов старшей возрастной группы, сопровождающаяся снижением функции и массы мышц, а также связана со снижением качества и продолжительности жизни. Распространённость данной патологии за счет тенденции снижения бытовой физической активности и старения населения приводит к необходимости разработки эффективных сочетаний диагностических методик для данной патологии [14].

Известно, что саркопения ассоциирована с повышением риска падений, уменьшением показателей минеральной плотности костной ткани, снижением качества жизни, физических возможностей и, как следствие, с увеличением летальности таких пациентов [15]. В основной группе риска находятся возрастные пациенты с сопутствующими саркопении патологиями, поэтому госпитальные гериатрические пациенты в первую очередь должны быть обследованы для выявления данного состояния.

Корреляция между показателями результатов тестирования

Table 3

Correlation between the indicators of test results

Корреляция	Коэффициент Спирмена – ρ_s	p-уровень
Sarcopenia and Quality of Life (SarQoI)		
Пол и Способность к передвижению	0,621	<0,001
Мышечная масса и Физическое и психическое здоровье	0,502	0,006
Мышечная масса и Функциональность	0,572	0,001
SPPB- тест и Повседневная деятельность	0,544	0,003
Health Status Survey (SF-36)		
Количество препаратов и Физическое функционирование	-0,502	0,007
Мышечная масса и Физическое функционирование	0,583	0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Физическое функционирование	0,829	<0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Интенсивность боли	0,572	0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Социальное функционирование	0,586	0,001
SarQoI Физическое и психическое здоровье и Физическое функционирование	0,680	<0,001
SarQoI Способность к передвижению и Физическое функционирование	0,629	<0,001
SarQoI Способность к передвижению и Общее состояние здоровья	0,595	0,001
SarQoI Состав тела и Физическое функционирование	0,639	<0,001
SarQoI Состав тела и Социальное функционирование	0,593	0,001
SarQoI Повседневная деятельность и Физическое функционирование	0,648	<0,001
SarQoI Страх и Физическое функционирование	0,521	0,004
European Quality of Life Questionnaire 5-Dimension (EQ5D)		
Возраст и Подвижность	-0,55	0,002
Возраст и Объективная оценка своего здоровья	-0,545	0,003
Мышечная масса и Тревога	-0,670	<0,001
Скорость ходьбы и Повседневная деятельность	-0,534	0,003
SPPB- тест и Повседневная деятельность	-0,597	0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Уход за собой	-0,587	0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Повседневная деятельность	-0,554	0,002
SarQoI общее кол-во баллов и Боль/дискомфорт	-0,766	<0,001
SarQoI общее кол-во баллов и Тревога/депрессия	-0,554	0,002
SarQoI общее кол-во баллов и Объективная оценка своего здоровья	-0,524	0,004
SarQoI Физическое и психическое здоровье и Повседневная деятельность	-0,598	0,007
SarQoI Физическое и психическое здоровье и Боль/дискомфорт	-0,545	0,003
SarQoI Физическое и психическое здоровье и Тревога/депрессия	-0,562	0,002
SarQoI Состав тела и Повседневная деятельность	-0,645	<0,001
SarQoI Состав тела и Боль	-0,652	<0,001
SarQoI Состав тела и Тревога	-0,638	<0,001
SarQoI Функциональность и Повседневная деятельность	-0,534	0,003
SarQoI Функциональность и Боль	-0,654	<0,001
SarQoI Функциональность и Тревога	-0,523	0,004
SarQoI Повседневная деятельность и Уход за собой	-0,512	0,005
SF-36 Физическое функционирование и Уход за собой	-0,621	<0,001
SF-36 Физическое функционирование и Повседневная деятельность	-0,503	0,006
SF-36 Физическое функционирование и Боль	-0,722	<0,001
SF-36 Физическое функционирование и Тревога	-0,510	0,006
SF-36 Физическое функционирование и Объективная оценка своего здоровья	-0,565	0,003
SF-36 Ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и Уход за собой	-0,580	0,002
SF-36 Ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и Тревога	-0,6	0,026
SF-36 Ролевое функционирование обусловленное физическим состоянием и Объективная оценка своего здоровья	-0,547	0,001
SF-36 Интенсивность боли и Тревога	-0,623	<0,001
SF-36 Интенсивность боли и Объективная оценка своего здоровья	-0,634	<0,001
SF-36 Психическое здоровье и Подвижность	0,529	0,005

Примечание: SPPB-тест – краткая батарея тестов физического функционирования.

Note: SPPB-test – short physical performance battery.

Полученные результаты подтвердили последние данные мировых исследований, в которых отмечалось, что пациенты с более высоким показателем ИМТ имели более высокую физическую функцию и меньшую распространенность саркопении [16, 17].

Касааясь информативности результатов тестов SarQoL, SF-36, EQ5D, выводы так же отражают низко-умеренную специфичность этих диагностических подходов, что было продемонстрировано и в других современных исследованиях [18, 19, 20]. Это подтверждает необходимость сочетания нескольких методов диагностики саркопении, в особенности у коморбидных пациентов.

Важно отметить высокий уровень положительной корреляции функциональности пациента в условиях госпитализации с его психологическим (тревога) и актуальным физическим состоянием (боль, дискомфорт, количество принимаемых препаратов и сопутствующих заболеваний). Например, ранее была исследована ассоциация факта боли и саркопении, где статистически значимо отмечена более частая распространённость саркопении среди пациентов с болью [21]. Так же существуют исследования, которые доказывают обратно пропорциональную связь мышечной силы (динамометрия) с депрессией и тревогой [22], что так же было получено в ходе проведенного анализа. Но научных работ на данную тему достаточно мало, поэтому требуется её дальнейшее изучение.

Заключение

1. По результатам проведенного исследования отмечается статистически значимая отрицательная корреляция между соотношением массы тела и мышечного компонента, то есть в пожилом и старческом возрасте люди с саркопенией чаще имеют недостаток или нормальную массу тела, в то время как пациенты с нормальной мышечной массой - избыточный вес.

2. Мышечная масса и физическое функционирование часто имеют отрицательную зависимость от тяжести анамнеза заболевания пациента: количества заболеваний, применяемых препаратов и интенсивности боли.

3. Различные параметры тестирований в виде анкетирования (SarQoL, SF-36, EQ5D) не имеют однозначно высокого уровня чувствительности, что всегда требует применения не только скрининговых методик, но и более глубокого обследования. При этом при сравнении пар параметров в разных системах опроса уровень корреляции определяется как хороший.

4. Особенностью саркопении у госпитальных пациентов по результатам исследования можно назвать большое количество сопутствующих патологий, принимаемых препаратов и определённое психологическое (тревога) и физическое состояние (боль), сопровождающее болезнь, с которой пациенты были госпитализированы. Так отмечается положительная корреляция саркопении с этими показателями.

5. Стоит отметить ограничения к трактовке результатов в связи с небольшой выборкой пациентов.

Литература / References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). World Population Prospects 2022, Online Edition. Accessed November 1, 2023. <https://population.un.org/wpp/>
2. Iijima K, Arai H, Akishita M, Endo T, Ogasawara K, Kashihara N, Hayashi YK, Yumura W, Yokode M, Ouchi Y. Toward the development of a vibrant, super-aged society: The future of medicine and society in Japan. *Geriatrics and Gerontology International*. 2021;21(8):601-613. DOI: 10.1111/ggi.14201
3. Schipfinger W. Comprehensive geriatric assessment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022;(172):122-125. DOI: 10.1007/s10354-021-00905-y
4. González-Montalvo JI, Ramírez-Martín R, Menéndez Colino R, Alarcón T, Tarazona-Santabalbina FJ, Martínez-Velilla N, Vidán MT, Pi-Figueras Valls M, Formiga F, Rodríguez Couso M, Hormigo Sánchez AI, Vilches-Moraga A, Rodríguez-Pascual C, Gutiérrez Rodríguez J, Gómez-Pavón J, Sáez López P, Bermejo Boixareu C, Serra Rexach JA, Martínez Peromingo J, Sánchez Castellano C, González Guerrero JL, Martín-Sánchez FJ. Geriatria transversal. Un reto asistencial para el siglo xxi [Cross-speciality geriatrics: A health-care challenge for the 21st century]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020;55(2):84-97. (In Spanish)] DOI: 10.1016/j.regg.2019.10.011
5. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, Emmelot-Vonk MH, Witteveen PO. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*. 2019;10(6):859-873. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.02.010
6. Singh M, Spertus JA, Gharacholou SM, Arora RC, Widmer RJ, Kanwar A, Sanjanwala RM, Welle GA, Al-Hijji MA. Comprehensive Geriatric Assessment in the Management of Older Patients With Cardiovascular Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(6):1231-1252. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.09.003
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
8. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(1):86-99. DOI: 10.1002/jcsm.12783
9. Pár A, Hegyi JB, Vánca S, Pár G. Sarcopenia – 2021: Patofiziológia, diagnózis, terápia [Sarcopenia – 2021: Pathophysiology, diagnosis, therapy]. *Orvosi Hetilap*. 2021;162(1):3-12. *Hungarian*. DOI: 10.1556/650.2021.32015
10. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;(144):155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533

11. Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Хорошунова ЕА, Кудлай ДА, Толмачев ИВ, Спирина ЛВ, Мосиенко ИВ, Юн ВЭ, Трифонова ЕИ, Захарчук ПИ, Вачадзе ТД, Шулико ЛМ, Галиукова ДЕ, Муталими ВЭ. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1149–1154. [Samoilova YuG, Matveeva MV, Khoroshunova EA, Kudlay DA, Tolmachev IV, Spirina LV, Mosienko IV, Yun VE, Trifonova EI, Zakharchuk PI, Vachadze TD, Shuliko LM, Galiukova DE, Mutalimi VE. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1149–1154. (In Russian)] DOI: 10.26442/0040366 0.2022.10.201878

12. Bahat G, Erdoğan T, İlhan B. SARC-F and other screening tests for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022;25(1):37-42. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000801

13. Lee SY, Choo PL, Pang BWJ, Lau LK, Jabbar KA, Seah WT, Chen KK, Ng TP, Wee SL. SPPB reference values and performance in assessing sarcopenia in community-dwelling Singaporeans – Yishun study. *BioMed Central Geriatrics*. 2021;21(1):213. DOI: 10.1186/s12877-021-02147-4

14. Поленова НВ, Вараева ЮР, Погонченкова ИВ, Ливанцова ЕН, Щикота АМ, Шапошникова НН, Кикнадзе ТД, Стародубова АВ. Физическая активность при саркопении: реабилитационные подходы в профилактике и лечении возрастной патологии мышечной ткани. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2023;100(2):5260. [Polenova NV, Varaeva YuR, Pogonchenkova IV, Livantsova EN, Shchikota AM, Shaposhnikova NN, Kiknadze TD, Starodubova AV. Physical activity in sarcopenia: rehabilitation approaches in prevention and treatment of age-related muscle disorders. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(2):5260. (In Russian)] DOI: 10.17116/kurort202310002152

15. Шарашкина НВ, Рунихина НК, Ткачева ОН, Остапенко ВС, Дудинская ЕН. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2016; (3-4): 46-51. [Sharashkina NV, Runikhina NK, Tkacheva ON, Ostapenko VS, Dudinskaya EN. Prevalence, diagnostic methods and correction of sarcopenia in the elderly. *Clinical Gerontology*. 2016; (3-4): 46-51. (In Russian)]

16. Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, Chen MZ, Ng SE, Soong JTY, Hui RJY, Kwek SC, Morley JE. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;(12):765415. DOI: 10.3389/fendo.2021.765415

17. Curtis M, Swan L, Fox R, Warters A, O'Sullivan M. Associations between Body Mass Index and Probable Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients*. 2023;15(6):1505. DOI: 10.3390/nu15061505

18. Bahat G, Erdoğan T, İlhan B. SARC-F and other screening tests for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022; 25(1):37-42. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000801

19. Geerinck A, Dawson-Hughes B, Beaudart C, Locquet M, Reginster JY, Bruyère O. Assessment of the performance of the SarQoL questionnaire in screening for sarcopenia in older people. *Aging – Clinical and Experimental Research*. 2021;33(8):2149-2155. DOI: 10.1007/s40520-021-01913-z

20. Bahat G, Erdoğan T, İlhan B. SARC-F and other screening tests for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2022;25(1):37-42. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000801

21. Lin T, Dai M, Xu P, Sun L, Shu X, Xia X, Zhao Y, Song Q, Guo D, Deng C, Yue J. Prevalence of Sarcopenia in Pain Patients and Correlation Between the Two Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2022;23(5):902.e1-902.e20. DOI: 10.1016/j.jamda.2022.02.005

22. Cabanas-Sánchez V, Esteban-Cornejo I, Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Gray SR, Rodríguez-Artalejo F, Ho FK, Pell JP, Martínez-Gómez D, Celis-Morales C. Muscle strength and incidence of depression and anxiety: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(4):1983-1994. DOI: 10.1002/jcsm.12963

Сведения об авторах

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)-826-7424; e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Матвеева Мария Владимировна, д.м.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8152552; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Якимова Яна Леонидовна, аспирант, Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(903)9132611; e-mail: iakimova_iana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Самойлов Евгений Юрьевич, ассистент, Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: +7(913)8463612; e-mail: samoilov_e94@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1807-5532>

Бондаренко Татьяна Владимировна, к.м.н., заведующая гериатрическим отделением больницы № 2 города Томска, Российская Федерация, 634041, г. Томск, ул. Карташова д. 38; тел.: +7(913)8795116; e-mail: bondarenko-213@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1620-4875>

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, адрес: Российская Федерация, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2; тел.: +7(499)1960747; e-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Author information

Yulia G. Samoilova, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)-826-7424; e-mail: samoilova_y@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Mariia V. Matveeva, Dr.Med.Sci., Professor, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8152552; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Yana L. Yakimova, graduate student, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(903)9132611; e-mail: iakimova_iana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Eygenii Yu. Samoilov, assistant, Siberian State Medical University; Address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: +7(913)8463612; e-mail: samoilov_e94@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1807-5532>

Tatyana V. Bondarenko, Cand Med. Sci., Head of the Geriatric Department of Hospital No. 2 in Tomsk; Address: 38, Kartashova st., Tomsk, Russian Federation 634041; Phone: +7(913)8795116; e-mail: bondarenko-213@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1620-4875>

Dmitrii A. Kudlay, Dr.Med.Sci., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Address: building 2, 8, st. Trubetskaya 8, Moscow, Russian Federation 119048; Phone: +7(499)1960747; e-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Дата поступления: 07.11.2023

Дата рецензирования: 22.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 12 July 2023

Revision Received 07 February 2024

Accepted 26 March 2024

© ДЯТЕЛ С. В., ДЯТЕЛ В. В., СВИРДЮКЕВИЧ Д. С.

УДК: 617-7

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-92-96

Лечение инфраистмальных переломов большеберцовой кости: методика и устройство для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня

С. В. Дятел^{1,2}, В. В. Дятел², Д. С. Свирдюкевич²

¹ Полесский государственный университет, Пинск 225710, Республика Беларусь

² Пинская центральная больница, Пинск 225710, Республика Беларусь

Цель. Оценить в клинических условиях технологические возможности разработанного способа и устройства для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня.

Материал и методы. Исследованы результаты применения методики и устройства для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня у пациентов с инфраистмальными переломами большеберцовой кости. В основной группе (22 пациента) блокирование осуществляли с использованием разработанного способа и устройства, в контрольной (20 пациентов) – с применением метода «свободной руки». Оценивали следующие параметры: продолжительность блокирования, продолжительность рентгеновского излучения, количество попыток блокирования.

Результаты. В основной группе продолжительность выполнения дистального блокирования и рентгеновского излучения была значительно меньше, чем в контрольной. Количество попыток блокирования в контрольной группе было выше, чем в основной. Различия были статистически значимы.

Заключение. Разработанный способ и устройство для его реализации показали свою эффективность за счет упрощения процедуры дистального блокирования, что позволило существенно сократить продолжительность выполнения данного этапа операции, сделав ее более безопасной для пациента и медицинского персонала.

Ключевые слова: остеосинтез, стержень для большеберцовой кости, дистальное блокирование, устройство для дистального блокирования, продолжительность операции, рентгеновское излучение.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дятел СВ, Дятел ВВ, Свирдюкевич ДС. Лечение инфраистмальных переломов большеберцовой кости: методика и устройство для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):92-96. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-92-96

Treatment of infraisthmal tibial fractures: technique and device for polyaxial distal locking of tibial intramedullary nail

S. V. Dyatel^{1,2}, V. V. Dyatel², D. S. Svirdziukevich²

¹ Poleski State University, Pinsk 225710, Belarus

² Pinsk Central Hospital, Pinsk 225710, Belarus

The aim of the research. To evaluate the technological capabilities of the developed method and device for polyaxial distal locking of an intramedullary nail in a clinical setting.

Material and methods. The results of application of technique and device for polyaxial distal locking of tibial intramedullary nail in 42 patients with infraisthmal tibial fractures were studied. The main group included 22 patients on which the locking was done using the developed method. In the control group 20 patients the “free hand” method was used. The study evaluated the following parameters: the duration of locking, the time of X-ray exposure, the number of locking attempts.

Results. In the main group, duration of distal locking procedure and time of X-ray exposure was significantly shorter than in the control group. The number of locking attempts in the control group was higher than in the main group. The differences were statistically significant.

Conclusion. The developed method and device have shown their effectiveness due to simplification of the procedure of distal locking which made it possible to significantly reduce the duration of this stage of the operation, make it safer for the patient and medical personnel.

Key words: osteosynthesis, tibial nail, distal locking, distal locking device, duration of surgery, X-ray exposure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Dyatel SV, Dyatel VV, Svirdziukevich DS. Treatment of infraisthmal tibial fractures: technique and device for polyaxial distal locking of tibial intramedullary nail. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):92-96. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-92-96

Введение

С точки зрения биомеханики, металлический стержень, расположенный в центре механической нагрузки (в костномозговом канале) имеет фундаментальное преимущество перед любыми другими видами металлоконструкций в том, что с одинаковым успехом в состоянии во всех плоскостях противодействовать

внешним деформациям, возникающим в процессе сращения. Поэтому интрамедуллярный блокируемый остеосинтез является одним из наиболее эффективных методов лечения диафизарных переломов большеберцовой кости [1]. Позднее этот вид остеосинтеза стал использоваться в лечении внесуставных переломов дистального отдела большеберцовой кости благодаря

меньшей ятрогенной травматизации поврежденной кости и окружающих мягких тканей, а также значительной экономической эффективностью в сравнении с минимально инвазивным остеосинтезом пластинами [2, 3].

При инфраистмальных, а также истмальных переломах со значительной разницей в диаметре истмуса и стержня введение четырёх блокирующих винтов в четырёх плоскостях с шагом плоскости в 90° практически исключает нестабильность всей конструкции, а вместе с ней и подвижность костных отломков. Полиаксиальное введение четырех винтов обеспечивают стабильность костных отломков, сравнимую со стабильностью при остеосинтезе пластинами [4]. Помимо этого, увеличение количества винтов до четырех усиливает их общую сопротивляемость к деформациям, возникающих при осевых нагрузках [5], что позволяет не ограничивать нагрузку на ногу в раннем послеоперационном периоде [6].

Оперативное вмешательство состоит из нескольких последовательных этапов: репозиция отломков (ручным способом или с применением тракционных столов и дистракционно-репозиционных устройств), выполнение доступа со вскрытием костномозгового канала, введение штифта и его блокирование в дистальном и проксимальном отделах. При этом если проксимальное блокирование выполняется обычно достаточно легко, то дистальное блокирование является одним из наиболее технически сложных этапов оперативного вмешательства [7]. Для установки винтов необходима высокая точность их введения: угловое отклонение винта при введении в блокирующее отверстие не может быть более 8°, а отступ более 0,75 мм от центра блокирующего отверстия не позволит ввести винт [8].

Как правило, для выполнения дистального блокирования используется техника «свободной руки», при которой сверление отверстий для винтов осуществляется

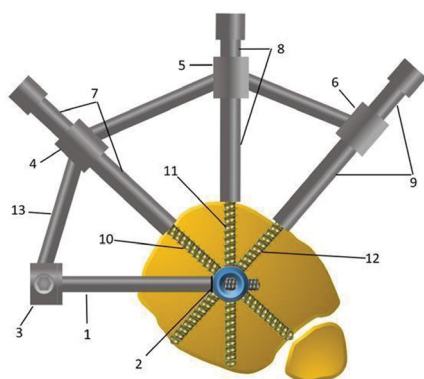


Рисунок 1. Устройство, смонтированное на интрамедуллярном стержне (схема).

1 – крепежный кондуктор, 2 – упорная площадка кондуктора, 3, 4, 5, 6 – втулки-направители, 7, 8, 9 – втулки-удлинители, 10, 11, 12 – блокирующие винты, 13 – дугообразное плечо устройства.

Figure 1. Device mounted on an intramedullary nail (diagram).

1 – fastening jig, 2 – conductor thrust pad, 3, 4, 5, 6 – guide bushings, 7, 8, 9 – extension bushings, 10, 11, 12 – locking screws, 13 – arcuate arm of the device.

при помощи электронно-оптического преобразователя (ЭОП) в режиме флюороскопии. Данная методика требует наличия у хирурга большого опыта и сопровождается значительной лучевой нагрузкой на пациента и медицинский персонал [9, 10]. По литературным данным, рентгеновское излучение негативно влияет на здоровье ортопедов, постоянно работающих с ЭОП, и на 29 % увеличивает у них риск развития онкологических заболеваний [11].

С учетом изложенного выше, целью настоящего исследования являлась оценка в клинических условиях технологических возможностей разработанного способа и устройства для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня.

Материал и методы

Для упрощения выполнения процедуры дистального блокирования, сокращения её продолжительности, уменьшения лучевой нагрузки на персонал и пациента было разработано «Устройство для дистального блокирования интрамедуллярного стержня в полиаксиальных плоскостях при лечении перелома большеберцовой кости» [12], схематично изображенное на рисунке 1.

Способ дистального блокирования заключается в следующем. По проводнику вводят интрамедуллярный стержень в костномозговой канал большеберцовой кости, затем с помощью предложенного устройства [13] определяют дистальное отверстие блокированного стержня (принцип и методика определения схематично изображены на рис. 2).

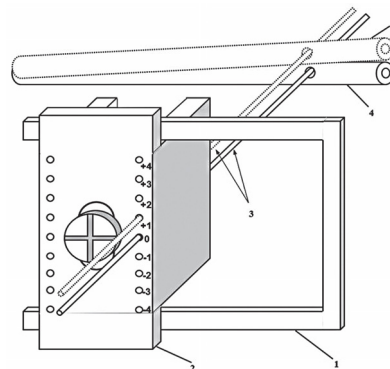


Рисунок 2. Принципиальная схема работы устройства для лечения перелома большеберцовой кости.

1 – рамка прицельного устройства; 2 – ползун прицельного устройства; 3 – положение спицы до и после введения стержня в костномозговой канал; 4 – положение стержня относительно прицельного устройства до введения в костномозговой канал; 5 – положение стержня относительно прицельного устройства после введения в костномозговой канал.

Figure 2. Schematic diagram of the operation of a device for the treatment of a tibial fracture.

1 – sighting device frame; 2 – sighting device slider; 3 – position of the wire before and after insertion of the nail into the medullary canal; 4 – position of the nail relative to the aiming device before insertion into the medullary canal; 5 – position of the nail relative to the aiming device after insertion into the medullary canal.

Затем к стержню присоединяют с помощью крепежного кондуктора, который заворачивается до упорной площадки, дугообразное плечо со смонтированными втулками-направителями. Во втулку-направитель вставляют втулку-удлиннитель, с помощью которой осуществляют сверление каналов для введения блокирующего винта. Аналогичным образом устанавливают втулки-удлиннители во втулки-направители и осуществляют сверление каналов и вводят блокирующие винты, посредством которых достигается блокирование стержня для лечения перелома. Затем дугообразное плечо устройства и крепежный кондуктор демонтируются, а в имеющееся отверстие вводится дистальный блокирующий винт.

Апробирование разработанного устройства и методики его применения проводили в условиях травматологического отделения учреждения здравоохранения «Пинская центральная больница» в период с января 2022 г. по октябрь 2023 г. Всего было пролечено 42 пациента с инфрастальными переломами большеберцовой кости. Всем пациентам был применен закрытый интрамедуллярный блокированный остеосинтез канюлированными стержнями ChM® (Польша).

В исследовании пациенты были разделены на группы. В основную группу вошли 22 пациента, которым при дистальном блокировании стержня применяли устройство для дистального блокирования интрамедуллярного стержня в полиаксиальных плоскостях при лечении перелома большеберцовой кости. Контроль точности сверления отверстий и проведения винтов в основной группе осуществлялся по положению проводника в канале стержня (рис. 3). Средний возраст пациентов этой группы составил $47,3 \pm 11,7$ лет. Мужчин было 14 (63,6 %), женщин – 8 (36,4 %). Контрольную группу составили 20 пациентов, которым при дистальном блокировании стержня применялась техника «свободной руки». Средний возраст данных пациентов составил $49,5 \pm 14,5$ лет. Мужчин было 14 (70 %), женщин – 6 (30 %). Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту выявлено не было ($p > 0,05$).

Оценку эффективности разработанного устройства и методики его применения проводили по следующим параметрам: продолжительность дистального блокирования, время излучения ЭОП при выполнении этого этапа операции и количество попыток дистального блокирования. Дистальное блокирование осуществляли четырьмя винтами в полиаксиальных плоскостях. В исследовании использовали ЭОП «Italray» (Италия). Продолжительность выполнения процедуры и время излучения ЭОП оценивали при помощи секундомера.

Так как в данном исследовании проводился анализ результатов малых выборок, проверка гипотезы о нормальном распределении изучаемых признаков не проводилась, распределение считали отличным от нормального, в связи с этим применяли методы непараметрической статистики. Производили расчет средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Для определения статистически значимых различий между сопоставляемыми группами применяли U критерий Манна-Уитни.

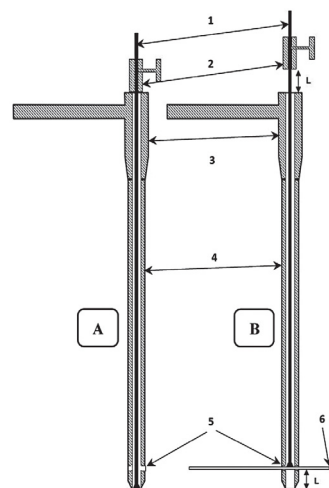


Рисунок 3. Принципиальная схема подтверждения расположения спицы в отверстии для блокирования стержня (А – отрицательный тест со щупом, В – положительный тест со щупом).

1 – щуп; 2 – фиксатор щупа; 3 – кондуктор стержня; 4 – стержень; 5 – отверстие для блокирования в стержне; 6 – спица.

Figure 3. Schematic diagram for confirming the location of the wire in the hole for locking the nail (A – negative test with probe, B – positive test with probe).

1 – probe; 2 – probe clamp; 3 – nail jig; 4 – nail; 5 – locking hole in the nail; 6 – wire.

Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы «IBM SPSS Statistics Version 27.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного клинического исследования представлены в таблице.

В основной группе продолжительность выполнения дистального блокирования была значительно меньше, чем в контрольной ($p < 0,001$). Мы связываем это с тем,

Таблица
Результаты применения устройства и методики для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня в лечении инфрастальных переломов большеберцовой кости

Table
Results of using the device and technique for polyaxial distal locking of the intramedullary nail in treatment of infraisthmal tibial fractures

Исследуемый параметр	Группы наблюдения пациентов (M±SD)		p
	Контрольная (n=20)	Основная (n=22)	
Продолжительность блокирования, с	719,20 ± 19,40	487,41 ± 10,50	<0,001
Время излучения ЭОП, с	95,95 ± 11,50	4,50 ± 0,74	<0,001
Количество попыток блокирования, n	7,40 ± 1,30	4,50 ± 0,74	<0,001

что метод «свободной руки» в основной группе не применялся, отверстия просверливались при помощи разработанных устройств, что не требовало использования ЭОП и тем самым позволяло уменьшить продолжительность операции и снизить лучевую нагрузку на пациента и персонал операционной.

Время, затраченное на выполнение блокирования, при применении разработанного способа, было на 47,5 % меньше, чем при способе «свободной руки». Использование предложенного устройства позволило статистически значимо сократить время излучения ЭОП в основной группе ($p < 0,001$). Следует отметить, что ЭОП в основной группе применялся только для заключительного интраоперационного контроля точности дистального блокирования всеми винтами, и его применение в случае необходимости возможно заменить на выполнение стандартных рентгенограмм в двух проекциях.

Количество попыток блокирования, то есть количество неправильно просверленных отверстий и винтов, введенных мимо отверстий в штифте, в контрольной группе было выше, чем в основной ($p < 0,001$). В основной группе промахи отмечались только при поиске дистального отверстия для присоединения крепежного кондуктора к стержню из-за отклонения дистального конца стержня от первоначального положения. При блокировании оставшихся полиаксиальных винтов промахов отмечено не было, поскольку выполнение отверстий и введение винтов осуществлялось через втулки – направлятели разработанного устройства, которые точно соответствовали отверстиям в штифте, поскольку устройство жестко фиксируется к дистальному концу стержня.

Дистальное блокирование является одним из наиболее технически сложных этапов операции интрамедуллярного блокированного остеосинтеза. Этот этап часто сопровождается неточно просверленными отверстиями и, соответственно, неправильно установленными винтами, что приводит к несостоятельности всей металлоконструкции в целом.

Мировая тенденция развития методики дистального блокирования заключается в разработке и усовершенствовании используемого для неё оборудования: более чувствительных ЭОП, лазерных и электромагнитных излучателей, трёхмерного компьютерного моделирования и навигационных систем [14, 15, 16].

Большинство из этих методик, помимо прочих недостатков (радиоактивное излучение, продолжительность процедуры, возможность применения лишь с определёнными производителями имплантов, увеличенная продолжительность вмешательства за счет необходимости выполнения дополнительных манипуляций), имеют высокую стоимость оборудования и квалифицированного обслуживания, что делает их недоступными для большинства лечебных учреждений.

Поиск отверстий при помощи механических прицельных устройств для дистального блокирования не получил широкого распространения из-за невозможности при каждом остеосинтезе получать стабильные

гарантированные результаты вследствие деформации стержня после введения в костномозговой канал. Многочисленные механические устройства для дистального блокирования, предлагаемые различными производителями штифтов, не обеспечивают гарантированного попадания в блокирующие отверстия стержня [17]. При этом могут наносить интраоперационную травму кости или проигрывают по времени методике «свободной руки», либо хорошо работают только в руках авторов. Поэтому многие производители штифтов даже не комплектуют установочные наборы механическими прицельными устройствами, а среди специалистов многими дистальное блокирование без ЭОП считается не просто невозможной, но и недопустимой процедурой.

Однако проводить блокирующие винты с помощью механических приспособлений значительно проще, что доказывает проксимальное блокирование. Его не выполняют с помощью ЭОП, поскольку надёжные результаты обеспечиваются механическим проксимальным прицельным устройством [18, 19, 20].

В разработанном способе устройство для его реализации фиксируется непосредственно к дистальному концу стержня. Таким образом, нейтрализуется смещение интрамедуллярного штифта при его установке и позволяет исключить длительный радиологический контроль во время процедуры дистального блокирования.

Конструктивное выполнение предложенного устройства и методики его применения исключают дополнительную травматизацию костной ткани, позволяют укоротить процедуру дистального блокирования, что приводит к уменьшению длительности хирургического вмешательства и кровопотери, снижению риска развития инфекционных и других видов осложнений.

Выводы

С учетом полученных результатов апробации в клинических условиях устройства для полиаксиального дистального блокирования интрамедуллярного стержня и методики его применения у пациентов с инфраистмальными переломами большеберцовой кости можно утверждать, что разработанный способ упрощает процедуру дистального блокирования, позволяет существенно сократить продолжительность выполнения данного этапа операции и сделать ее более безопасной для пациента и медицинского персонала.

Литература / References

1. Friedl W, Gradl G. Nailing of lower extremity fractures. *Injury*. 2019; 50(3): 1-3. DOI: 10.1016/j.injury.2019.07.007
2. Maredza M, Petrou S, Dritsaki M, Achten J, Griffin J, Lamb SE, Parsons NR, Costa ML. A comparison of the cost-effectiveness of intramedullary nail fixation and locking plate fixation in the treatment of adult patients with an extra-articular fracture of the distal tibia: economic evaluation based on the FixDT trial. *The Bone and Joint Journal*. 2018; 100-B(5):624-633. DOI: 10.1302/0301-620X.100B5.BJJ-2017-1329.R2
3. Joe JW. A comparative study of locking plate by MIPO versus closed interlocking intramedullary nail in extra-articular distal tibia fractures. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2018;4(3):145-149. DOI: 10.22271/ortho.2018.v4.i3c.26

4. Laflamme GY, Heimlich D, Stephen D, Kreder HJ, Whyne CM. Proximal tibial fracture stability with intramedullary nail fixation using oblique interlocking screws. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2003; 17(7): 496–502. DOI: 10.1097/00005131-200308000-00004

5. Lowenberg DW, DeBaun MR, Sox-Harris A, Behn A. Influence of fracture obliquity and interlocking nail screw configuration on interfragmentary motion in distal metaphyseal tibia fractures. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2020; (30): 343–350. DOI: 10.1007/s00590-019-02553-w

6. Weng S, Bi C, Gu S, Qi X, Huang Y. Immediate weightbearing after intramedullary fixation of extra-articular distal tibial fractures reduces the nonunion rate compared with traditional weight-bearing protocol: A cohort study. *International Journal of Surgery*. 2020;76(4):132-135. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.02.040

7. Yinsheng W, Bing H, Zhigang S, Yu F, Yong Y, Juehua J, Jun L. Comparison of free-hand fluoroscopic guidance and electromagnetic navigation in distal locking of tibia intramedullary nails. *Medicine*. 2018; 9(27): p e11305. DOI: 10.1097/MD.00000000000011305

8. Lucas B, Chong A, Buhr B, Jones T, Wooley P. Biomechanical comparison of distal locking screws for distal tibia fracture intramedullary nailing. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2011; (4): 235-241. DOI: 10.4236/jbise.2011.44032

9. Seyhan M, Ulku TK, Yuksel HY, Paksoy AE, Gereli A. A new distal locking technique in intramedullary nailing. *Cerrahpaşa Medical Journal*. 2020;44(3):137-144. DOI: 10.5152/cjm.2020.20012

10. Бельский ИГ, Хомянец ВВ. Исторические параллели развития интрамедуллярного остеосинтеза. Состояние и перспективы. Современные проблемы науки и образования. 2020;(5):138. [Belen'kij IG, Hominec VV. Historical parallels in the development of intramedullary osteosynthesis. Status and prospects. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(5):138. (In Russian)] DOI: 17513/spno.30055

11. Patra SK, Shetty AP, Jayaramaraju D, Rajasekaran S. Radiation exposure to the surgeon, surgical assistant, and scrub nurse during closed intramedullary nailing of long bones - Does it vary depending on the experience of the surgeon? *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2019; 33(2): e52-e57. DOI:1097/VOT.0000000000001345

12. Патент РБ на полезную модель № 13102/ 28.02.2023. Бюл. № 1. Дятел СВ. Устройство для дистального блокирования интрамедуллярного стержня в полиаксиальных плоскостях при лечении перелома большеберцовой кости. Ссылка активна на 12.2023 [Patent BY for utility model № 13102/February 28, 2023. Bull. № 1. Dyatel SV. Device for distal blocking of an intramedullary nail in polyaxial planes in the treatment of a tibial fracture. Accessed December 18, 2023. (in Russian)]. <https://search.ncip.by/database/index.php?pref=mod&lng=ru&page=3&target=23794>

13. Патент РБ на полезную модель № 7785/ 12.2011. Бюл. № 6. Дятел СВ. Устройство для лечения перелома большеберцовой кости. Ссылка активна на 18.12.2023 [Patent BY for utility model № 7785/ December 30, 2011. Bull. № 6. Dyatel SV. Device for treatment of a tibial fracture. Accessed December 18, 2023. (in Russian)]. <https://search.ncip.by/database/index.php?pref=mod&lng=ru&page=3&target=8654>

14. Патент РФ на изобретение № 2387401/ 27.04.2010. Воронин ВМ, Воронин МВ, Никитин ВМ, Липунова ЕА.

Способ дистального блокирования интрамедуллярных стержней при остеосинтезе длинных трубчатых костей и устройство для его осуществления. Ссылка активна на 12.2023 [Patent RU for an invention № 2387401/ 27.04.2010. Voronin VM, Voronin MV, Nikitin VM, Lipunova EA. Method for distal blocking of intramedullary nails during osteosynthesis of long tubular bones and device for its implementation. Accessed December 18, 2023. (In Russian)]. <https://findpatent.ru/patent/238/2387401.html>

15. Ma L, Zhao Z, Zhang B, Jiang W, Fu L, Zhang X, Liao H. Three-dimensional augmented reality surgical navigation with hybrid optical and electromagnetic tracking for distal intramedullary nail interlocking. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2018; 14(4): e1909. DOI: 1002/rcs.1909

16. Wei-En H, Ching-Hsiao Y, Chih-Ju C, Hung-Kang Wu, Tsong-Han Y, Ching-Shiow T. C-Arm image-based surgical path planning method for distal locking of intramedullary nails. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2018; (2018):1-10. DOI: 1155/2018/4530386

17. Veen EJ, Ettema HB, Zuurmond RG, Mostert AK. Are there any advantages in using a distal aiming device for tibial nailing? Comparing the Centro Nailing System with the Unreamed Tibia Nail. *Injury*. 2011;42(10):1049–52. DOI: 10.1016/j.injury.2011.03.056

18. Finelli C, Ziran B, Torini A, Fernandes H, Reis F. Interlocking screws placed with freehand technique and uniplanar image intensification: the “dip-stick” technique. *Injury*. 2014;45(5): S21-S25. DOI: 1016/S0020-1383(14)70016-6

19. Babu AN, Sathish M, Sukumar N. Outcome analysis of interlocking nailing for tibial shaft fractures. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2018; 4(3): 123-126. DOI: 10.22271/ortho.2018.v4.i3c.21

20. Kumar M, Kalam D. Fracture union in closed interlocking nail in tibial shaft fracture. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2019; 8(8): 45-51. DOI: 9790/0853-1808154551

Сведения об авторах

Дятел Сергей Владимирович, ст. преподаватель, Полесский государственный университет; адрес: Республика Беларусь, 225710, г. Пинск, ул. Днепровской флотилии, д. 23; врач травматолог-ортопед; Пинская центральная больница: Республика Беларусь, 225710, г. Пинск, ул. Первомайская, д. 191, тел.: +375(29)3103272; e-mail: dyatel_s@tut.by <http://orcid.org/0009-0005-1198-4409>

Дятел Владимир Васильевич, зав. ортопедо-травматологическим отделением, врач травматолог-ортопед; Пинская центральная больница: Республика Беларусь, 225710, г. Пинск, ул. Первомайская, д. 191, тел.: +375(29)1797889; e-mail: pina@tut.by

Свирдюкевич Дмитрий Станиславович, врач травматолог-ортопед; Пинская центральная больница: Республика Беларусь, 225710, г. Пинск, ул. Первомайская, д. 191, тел.: +375(29)3925682; e-mail: rockertz707@gmail.com

Author information

Sergei V. Dyatel, Senior Lecturer, Poleski State University; Address: 23, Dneprovskoy Flotilii Str., Pinsk, Belarus 225710; orthopedic surgeon, Pinsk Central Hospital; Address: 191, Pervomayskaya Str., Pinsk, Belarus 225710; Phone: +375(29)3103272; e-mail: dyatel_s@tut.by <http://orcid.org/0009-0005-1198-4409>

Vladimir V. Dyatel, head of department, orthopedic surgeon, Pinsk Central Hospital; Address: 191, Pervomayskaya Str., Pinsk, Belarus 225710; Phone: +375(29)1797889; e-mail: pina@tut.by

Dmitri S. Svirzdukevich, orthopedic surgeon, Pinsk Central Hospital; Address: 191, Pervomayskaya Str., Pinsk, Belarus 225710; Phone: +375(29)3925628; e-mail: rockertz707@gmail.com

Дата поступления: 04.12.2023
Дата рецензирования: 28.02.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 04 December 2023
Revision Received 28 February 2024
Accepted 26 March 2024



Случаи из практики / Cases from practice

© КУЗНЕЦОВ В. А., ПУСТОВОЙТОВ А. В., МЫЗНИКОВ А. В., КАПТЮК Г. И., ЕРАХТИН П. Е., ПЕВНЕВ А. А., БИЛОУС Е. А.

УДК 616.13-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-97-101

Клинический случай реваскуляризации миокарда у пациента с окклюзией инфраренального отдела аорты

В. А. Кузнецов, А. В. Пустовойтов, А. В. Мызников, Г. И. Каптюк, П. Е. Ерахтин, А. А. Певнев, Е. А. Билоус
Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Одним из методов лечения, направленных на улучшения прогноза качества и продолжительности жизни больных с ишемической болезнью сердца, является хирургический метод реваскуляризации миокарда. Сегодня «золотым стандартом» коронарного шунтирования принято считать обязательное использование внутренней грудной артерии (ВГА) в качестве кондукта. У больных с окклюдующим поражением аорты ВГА зачастую участвует в формировании коллатерального пути кровоснабжения нижних конечностей - «путь Уинслоу» (Winslow's pathway), в случае ликвидации которого возможно развитие острой артериальной недостаточности ипсилатеральной нижней конечности. В данной статье рассмотрен клинический случай успешного коронарного шунтирования у пациента с окклюзией брюшной аорты. Проведя полную предоперационную диагностику сосудистых поражений, коллегиально принято решение о поэтапном хирургическом лечении: первым этапом - реваскуляризация миокарда без использования ВГА, вторым - аортобифemorальное протезирование. Выполнив оперативные вмешательства в данном порядке с учетом анатомических особенностей, предотвращено развитие острого инфаркта миокарда и осложнений, связанных с развитием критической ишемии нижних конечностей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, внутренняя грудная артерия, путь Уинслоу, окклюзия инфраренального отдела аорты, критическая ишемия нижних конечностей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кузнецов ВА, Пустовойтов АВ, Мызников АВ, Каптюк ГИ, Ерахтин ПЕ, Певнев АА, Билоус ЕА. Клинический случай реваскуляризации миокарда у пациента с окклюзией инфраренального отдела аорты. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):97-101. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-97-101

A clinical case of myocardial revascularisation in a patient with infrarenal aortic occlusion

V. A. Kuznetsov, A. V. Pustovoitov, A. V. Myznikov, G. I. Kaptyuk, P. E. Erakhtin, A. A. Pevnev, E. A. Bilous
Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. One of the treatment methods aimed at improvement of the prognosis, quality and expectancy of life in patients with coronary artery disease is the surgical method of myocardial revascularisation. Today, the “gold standard” of coronary bypass grafting is considered the obligatory use of the internal thoracic artery (ITA) as the conduit. In patients with aortic occlusion, ITA oftentimes participates in formation of a collateral blood supply pathway to the lower limbs: the Winslow pathway. In case of its liquidation, there is the possibility of acute arterial failure in the ipsilateral lower limb. This article demonstrates a clinical case of a successful coronary artery bypass surgery in a patient with abdominal aortic occlusion. After complete preoperative diagnosis of the vascular impairments, we made a collective decision on stagewise surgical treatment: the first stage was myocardial revascularisation without using ITA and the second stage was aortic bifemoral bypass. After the mentioned surgical interventions with consideration for the anatomical features, development of acute myocardial infarction was prevented as well as the complications associated with critical lower limb ischemia.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass surgery, internal thoracic artery, Winslow pathway, infrarenal aortic occlusion, critical lower limb ischemia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kuznetsov VA, Pustovoitov AV, Myznikov AV, Kaptyuk GI, Erakhtin PE, Pevnev AA, Bilous EA. A clinical case of myocardial revascularisation in a patient with infrarenal aortic occlusion. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):97-101. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-97-101

Введение

Комбинированное атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых регионов, как правило, протекает с более выраженной клинической картиной, характеризуется неблагоприятным прогнозом, а оперативное вмешательство сопряжено с повышенным риском возникновения осложнений и летальности. Наибольшая распространенность сочетанного атеросклеротического поражения различных

сосудистых бассейнов выявляется в возрастной категории лиц пожилого и старческого возраста.

Излюбленная локализация атеросклеротических повреждений – аорта (особенно ее терминальный отдел), магистральные артерии нижних конечностей, брахиоцефальные артерии, коронарные артерии, висцеральные артерии. Частота окклюзионно-стенозных поражений артерий нижних конечностей и терминального отдела аорты у пациентов с коронарной

патологией составляет порядка 25 % [1]. При этом у каждого третьего такого пациента в течение 5 лет происходит усугубление ишемии нижней конечности до критической [3].

Окклюзия артерий аортоподвздошного сегмента сопровождается развитием коллатерального кровотока с достаточно надежной компенсацией гемодинамики нижних конечностей и органов таза [2, 3]. Существуют висцеральный и системный [3] пути коллатерального кровотока при окклюзии терминального отдела аорты и подвздошных артерий. Висцеральный путь осуществляется через верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии, и их анастомозы с внутренними подвздошными и глубокими артериями бедра. Системный путь коллатерального кровотока осуществляется через артерии передней брюшной стенки, поясничные, межреберные и внутритазовые сосуды.

Третий, гораздо менее распространенный путь иногда называют «путем Уинслоу» (Winslow's pathway) [4]. Этот путь впервые описан в 1954 г. R. Gottlob у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты и включает в себя последовательно подключичную, внутреннюю грудную (ВГА), верхнюю (ВНА) и нижнюю надчревные (ННА), и дистальный сегмент наружной подвздошной артерии (рис.1).

Операции коронарного шунтирования (КШ) согласно современным рекомендациям, являются предпочтительным методом хирургического лечения с ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, поражением ствола левой коронарной артерии и проксимальной трети передней межжелудочковой артерии [5]. Операции КШ проводятся с целью снижения кратко- и долгосрочного риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти, а также с целью

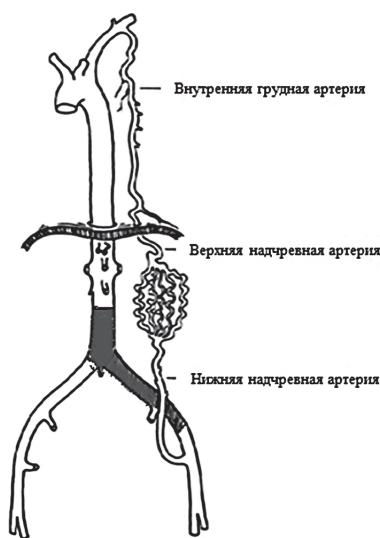


Рисунок 1. Схематическое изображение коллатерального кровотока.

Figure 1. Schematic representation of collateral blood flow.

улучшения качества жизни пациентов с ИБС [6]. Количество выполняемых в Российской Федерации операций КШ не меняется в течение последних пяти лет и составляет около 35 тысяч. В подавляющем большинстве случаев (2021 г. – 83,7 %) в качестве шунта для операции КШ используется одна внутренняя грудная артерия (ВГА), довольно часто (2021 г. – 13,1 %) – обе ВГА [5]. Преимущество использования артериальных кондуитов для коронарной реваскуляризации – общепризнанный факт. Использование внутренних грудных (маммарных) артерий обеспечивает лучшую долгосрочную выживаемость и снижает риск необходимости повторного вмешательства.

Пациенты с сочетанной артериальной патологией поступают к кардиохирургам, сосудистым или же рентгенэндоваскулярным хирургам. Как правило, каждый из этих специалистов направляет своё внимание только на коронарную или периферическую патологию и выполняет хирургическую интервенцию без тщательного анализа состояния всей артериальной системы [7].

При планировании операции коронарного шунтирования стоит учитывать, что внутренняя грудная артерия может играть значительную, порой единственную роль в коллатеральном кровоснабжении нижних конечностей у больных с поражением терминального отдела аорты. В литературе [1] описаны случаи усугубления ишемии нижних конечностей до критической после операции маммарокоронарного шунтирования. Отмечается, что после забора внутренней грудной артерии прерывается путь хорошо развитого коллатерального кровообращения через систему ВГА-ВНА-ННА.

Цель статьи – представить клинический случай успешного двухэтапного хирургического лечения пациента с мультифокальным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов и артерий нижних конечностей.

Клинический случай

Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию сообщения о клиническом случае.

Пациент В., 55 лет, поступил 25.10.2021 г. в отделение кардиохирургии КГБУЗ ККБ с жалобами на загрудинные давящие боли при незначительной физической нагрузке с иррадиацией в левую верхнюю конечность, сопровождающиеся одышкой и перебоями в работе сердца. Боли купируются нитратами. Считает себя больным около 2-х лет, когда впервые появились вышеописанные жалобы. Последние три месяца появились боли в икроножных, ягодичных и мышцах бедра при ходьбе через 20-30 метров. Из анамнеза: курит на протяжении 36 лет до 20 сигарет в день, сахарного диабета нет.

При физикальном обследовании: область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости расширены слева, тоны ритмичные, единичные



Рисунок 2. Данные коронароангиографии.
Figure 2. Data of coronary angiography.

экстрасистолы, ЧСС 65 уд. в мин., АД (D) 100/70 мм рт. ст., АД (S) 105/75 мм рт. ст., у пациента отсутствует пульсация в проекции бедренных артерий с обеих сторон, при аускультации выслушивается негрубый систолический шум в проекции терминального отдела аорты. Лабораторно обращает на себя внимание повышение коэффициента атерогенности до 4.07.

Накануне госпитализации выполнена коронароангиография, по результатам которой выявлен стеноз первой трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) 90 %, протяженная окклюзия проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) с ретроградным заполнением из бассейна левой коронарной артерии (рис. 2).

По данным эхокардиографии, на момент осмотра: частая экстрасистолия. Склероз аорты с кальцинозом кольца и створок аортального клапана 1 ст. Кальциноз кольца и створок митрального клапана 1 ст. Митральная недостаточность 1 ст. Полости сердца не увеличены. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Участков гипокинезии нет. Недостаточность трикуспидального клапана 1-2 ст. СДЛА 30 мм рт. ст. КДР 4,7 см, КСР 3,0 см, ФВ 64 %.

При ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) брахиоцефальных артерий: КИМ утолщен, атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием общей сонной артерии справа в бифуркации 20 %, внутренней сонной артерии справа в устье 20 %, общей сонной артерии слева в бифуркации 35 %, внутренней сонной артерии слева в устье 20 %.

При УЗДС артерий нижних конечностей и брюшной аорты: брюшной отдел аорты не визуализируется дистальнее устьев почечных артерий, коллатеральный кровоток в артериях подвздошно-берцового артериального сегмента на всем протяжении с обеих сторон.

У больного выявлена окклюзия терминального отдела аорты. Для уточнения топического диагноза и оценки коллатерального кровоснабжения нижних конечностей решено выполнить мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) нисходящего

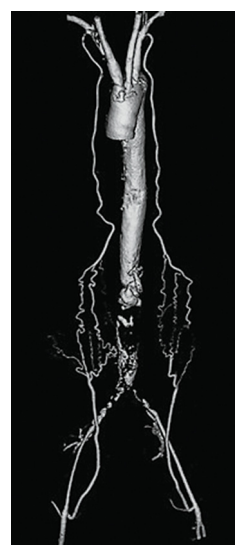


Рисунок 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии аорты.

Figure 3. Data of multispiral computed tomography of the aorta.

грудного и брюшного отделов аорты и артерий нижних конечностей с внутривенным контрастным усилением.

По данным МСКТ, аорта окклюзирована дистальнее устьев почечных артерий. Бедренные, подколенные и артерии голени контрастируются через коллатеральные ветви (преимущественно через систему верхняя грудная артерия – верхняя надчревная – нижняя надчревная артерии) на всем протяжении. При этом отмечается компенсаторное расширение диаметров ВГА до 4,1 мм, ННА до 3,5 мм, ВНА до 4,2 мм (рис. 3).

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра и результатов инструментальных исследований установлен диагноз: Мультифокальный атеросклероз. ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III фк. СН 2Аст. Окклюзия терминального отдела аорты. Ишемия III степени по А.В. Покровскому.

Коллегиально в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и интервенционного кардиолога определена тактика лечения. Назначена оптимальная

медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца, а также диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. Учитывая высокий риск внезапной смерти на фоне критического поражения коронарных артерий, высокий класс стабильной стенокардии и наличие желудочковых нарушений ритма, решено выполнить первым этапом коронарное шунтирование. С учетом анатомии развития коллатерального кровотока, заполнение артерий нижних конечностей через коллатерали брюшной и грудной стенок, принято решение о сохранении обеих ВГА и выполнении коронарного шунтирования аутовенозными кондуитами. Вторым этапом запланировано аортобифemorальное протезирование.

18.11.2021 года пациент оперирован, выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоopleгии.

Во время операции и в раннем послеоперационном периоде проводился мониторинг тканевой оксигенации нижних конечностей с целью оценки адекватности перфузии нижних конечностей и своевременного принятия мер по предупреждению критической ишемии.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент экстубирован в первые сутки, гемодинамика стабильная без кардиотропной поддержки. На вторые сутки удалены дренажи из полости перикарда, переведен в отделение кардиохирургии, ишемия нижних конечностей не нарастала. На 8-е сутки больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога, рекомендован осмотр сердечно-сосудистого хирурга через 3 месяца.

Через 3 месяца после операции коронарного шунтирования больной дообследован, выполнена эхокардиография: КДР 4,5 см, ФВ 65 %. Склероз аорты с кальцинозом кольца аортального клапана. Митральная недостаточность 1 ст. Полости сердца не увеличены. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Участков гипокинезии не определяется. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. СДЛА 30 мм рт. ст.

По результатам холтеровского мониторирования регистрировался синусовый ритм (минимальное ЧСС 57 уд./мин., максимальное – 127 уд./мин.). На фоне данного ритма зарегистрирована наджелудочковая экстрасистолия, в т.ч. парная (всего – 53); желудочковая экстрасистолия (всего – 19). Ишемических изменений ST-T не зафиксировано.

28.02.2022 года пациент оперирован – Аортобифemorальное протезирование (АБП). Послеоперационный период протекал гладко, пациент выписан на 10-е сутки. Через два месяца на контрольном осмотре отмечает увеличение без болевой дистанции ходьбы до 1000-1500 м, болей покоя в нижних конечностях не зафиксировано.

Обсуждение

Проблема лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) остается одной из значимых в медицине. Прогрессирование заболевания ведет к развитию осложнений как со стороны сердца, так и со стороны нижних конечностей. В отечественной и мировой литературе нет единой точки зрения о ведении пациентов с ИБС в сочетании с поражением артерий нижних конечностей [8]. Спорными остаются вопросы о первоочередности коррекции коронарного или периферического сосудистого русла [9]. Наиболее важными вопросами являются точная диагностика поражений всех артериальных бассейнов, определение наиболее оптимальной стратегии и этапности лечения. Это делает мультидисциплинарный подход с вовлечением различных специалистов оптимальным [7]. Согласно клиническим рекомендациям, предпочтительными методами реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении является КШ [10]. Учитывая немногочисленные публикации, а также отсутствие четких рекомендаций по лечению больных с ХИНК в сочетании с ИБС, лечение данной категории больных требует комбинации методов реваскуляризации коронарных артерий и артерий нижних конечностей, позволяющих выработать индивидуальный подход к каждому пациенту [8].

Заключение

Пациенты со значимыми поражениями коронарных артерий и артерий, питающих нижние конечности, формируют группу повышенного хирургического риска с неясной стратегией лечения, так как при реваскуляризации одного артериального бассейна увеличивается риск развития периоперационных осложнений в другом. Принятие решения о методе лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом должно быть осуществлено на консилиуме «сердечно-сосудистой команды». На наш взгляд, при проведении операции маммарокоронарного шунтирования у пациентов с поражением терминального отдела брюшной аорты возникает потенциально опасная ситуация: может быть ликвидирован значимый (порой единственный) источник коллатерального кровоснабжения, что, в свою очередь, приведет к острой артериальной недостаточности ипсилатеральной нижней конечности. В комплекс диагностических исследований при подготовке к коронарному шунтированию, помимо физикального исследования (определение пульсации и аускультация сосудов в типичных точках) и ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, необходимо использовать возможности компьютерной томографии. При выявлении значительного поражения артериального русла нижних конечностей (отсутствие или снижение пульсации в паховых областях, систолический шум над бедренными артериями, коллатеральный кровоток в общих бедренных артериях при дуплексном сканировании) следует выполнять

мультиспиральную компьютерную аортографию с захватом подключичных артерий, нисходящего и брюшного отделов аорты, подвздошных и бедренных артерий с оценкой развитости коллатерального кровотока. С учетом коллатерального кровообращения нижних конечностей необходимо рассматривать альтернативные варианты кондуитов.

Литература / References

- Micali LR, Bonacchi M, Weigel D, Howe R, Parise O, Parise G, Gelsomino S. The use of both internal thoracic arteries for coronary revascularization increases the estimate of post-operative lower limb ischemia in patients with peripheral artery disease. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020; (15): 266-275. DOI: 1186/s13019-020-01315-8
- Katsaros I, Georgakarakos E, Frigkas K, Tasopoulou KM, Souftas V, Fiska Arterial collateral circulation pathways in patients with aortoiliac occlusive disease. *Vascular*. 2019; 27: 677-683. DOI: 10.1177/1708538119859795
- Ahmed S, Raman SP, Fishman EK. CT angiography and 3D imaging in aortoiliac occlusive disease: collateral pathways in Leriche syndrome. *Abdominal Radiology*. 2017; (42): 2346-2357. DOI: 1007/s00261-017-1137-0
- Gururani S, Sreesailam SK, Narayanan R, Devarasetti PK, Rajasekharl L. Winslow pathway collaterals: an unusual arterial network in Takayasu arteritis. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburg*. 2020; (50): 295-298. DOI: 4997/jrcpe.2020.317
- Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Прянишников ВВ, Юрлов ИА, Кудзоева ЗФ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М. НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2022. 322с. [Bokeria LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VB, Yurlov IA, Kudzoeva ZF. Cardiovascular surgery – 2021. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. M. NMITS SSH named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of Russia; 2022. 322p. (In Russian)]
- Алтарев СС, Барбараш ОЛ. Результаты коронарного шунтирования у пациентов с различной массой тела. *Креативная кардиология*. 2014; (1): 5-15. [Altarev SS, Barbarash Coronary artery bypass grafting outcomes in patients with different body weight. *Creative Cardiology*. 2014; (1): 5-15. (In Russian)]
- Алекян БГ, Покровский АВ, Карапетян НГ, Ревিশвили АШ. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (8): 8–16. [Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Revishvili ASH. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):8–16. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-8-16
- Алекян БГ, Карапетян НГ, Седгарян МА. Стратегия лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (4): 377–89. [Alekyan BG, Karapetyan NG, Sedgaryan MA. Treatment strategy for patients with chronic ischemia of the lower limbs in combination with ischemic heart disease. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (4): 377–89. (In Russian)] DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-4-377-389
- Аракелян ВС, Лысый РН. Влияние вовлеченности коронарного русла на результаты оперативного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021; 63 (6): 551-556. [Arakelyan VS, Lysyy RN. Influence of coronary artery disease on the results of surgical treatment of patients with chronic lower limb ischemia. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; 63 (6): 551-556. (In Russian)] DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-6-551-556
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». Ссылка активна на 01.2024. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations Stable coronary artery disease. Accessed January 12, 2024. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/155_1

Сведения об авторах

Кузнецов Валерий Андреевич, сердечно-сосудистый хирург, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: kuz.v90@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7070-2102>

Пустовойтов Андрей Владимирович, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением кардиохирургии, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: andrey.pustovojtov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3458-0807>

Мызников Артур Владимирович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: andr2000a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0228-5436>

Каптюк Георгий Иванович, сердечно-сосудистый хирург, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: 007givi007@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0028-4279>

Ерахтин Павел Евгеньевич, сердечно-сосудистый хирург, Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: eepn@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5468-2198>

Певнев Александр Андреевич, сердечно-сосудистый хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: aapevnev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0819-0171>

Билоус Евгений Андреевич, сердечно-сосудистый хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(391)2026840; e-mail: evdgo@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0006-1039-1836>

Author information

Valeriy A. Kuznetsov, physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: kuz.v90@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7070-2102>

Andrey V. Pustovojtov, physician cardio-vascular surgeon, chief of cardiac surgery department, Regional Clinical Hospital ; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: andrey.pustovojtov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3458-0807>

Artur V. Myznikov, Cand. Med. Sci., physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: andr2000a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0228-5436>

Georgiy I. Kaptyuk, physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: 007givi007@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0028-4279>

Pavel E. Erakhtin, physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: eepn@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-5468-2198>

Alexander A. Pevnev, physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: aapevnev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0819-0171>

Evgeniy A. Bilous, physician cardio-vascular surgeon, Regional Clinical Hospital; Address: 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2026840; e-mail: evdgo@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0006-1039-1836>

Дата поступления: 08.11.2023

Дата рецензирования: 21.03.2024

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 08 November 2023

Revision Received 21 March 2024

Accepted 26 March 2024

© МУРАДОВ А. Г., ПЕТРОВ А. С., ГРИНШТЕЙН Ю. И., ДРОБОТ Д. Б., САКОВИЧ В. А.

УДК 616.12-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-102-106

Клинический случай этапной гибридной реваскуляризации миокарда у пациента на фоне острого периперационного инфаркта миокарда

А. Г. Мурадов¹, А. С. Петров², Ю. И. Гринштейн², Д. Б. Дробот^{1,2}, В. А. Сакович^{1,2}

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск 660020, Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. По литературным данным, частота встречаемости острого периперационного инфаркта миокарда у пациентов с многососудистым коронарным поражением, которым планируется реваскуляризация миокарда, составляет 5-30 %. В настоящее время остается нерешенным вопрос об оптимальном выборе метода реваскуляризации у пациентов с развитием данного осложнения: открытом хирургическом либо рентгенэндоваскулярном. Данный клинический случай посвящён успешной двухэтапной гибридной реваскуляризации, сочетающей в себе эндоваскулярное вмешательство и миниинвазивную хирургию коронарных артерий у пациента с многососудистым поражением на фоне развившегося острого периперационного инфаркта миокарда на этапе вводного наркоза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий, инфаркт миокарда, гибридная реваскуляризация миокарда, торакотомия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мурадов АГ, Петров АС, Гринштейн ЮИ, Дробот ДБ, Сакович ВА. Клинический случай этапной гибридной реваскуляризации миокарда у пациента на фоне острого периперационного инфаркта миокарда. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):102-106. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-102-106

A clinical case of staged hybrid myocardial revascularisation in a patient with acute perioperative myocardial infarction

A. G. Muradov¹, A. S. Petrov², Yu. I. Grinshtein², D. B. Drobot^{1,2}, V. A. Sakovich^{1,2}

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk 660020, Russian Federation

² Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. According to the literature, the incidence of acute perioperative myocardial infarction in patients with multivessel coronary lesion who are planning myocardial revascularization totals 5-30%. Currently, the issue of optimal choice of the revascularisation method for patients with the development of this complication remains unresolved with the choice between open and X-ray endovascular surgery. This clinical case is devoted to a successful two-stage hybrid revascularisation combining endovascular intervention and minimally invasive coronary artery surgery for a patient with a multivessel lesion against the background of acute perioperative myocardial infarction at the stage of anaesthesia induction.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, coronary artery stenting, myocardial infarction, hybrid myocardial revascularisation, thoracotomy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Muradov AG, Petrov AS, Grinshtein YuI, Drobot DB, Sakovich VA. A clinical case of staged hybrid myocardial revascularisation in a patient with acute perioperative myocardial infarction. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):102-106. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-102-106

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности взрослого населения во всем мире [1]. Основными методами хирургического лечения ИБС на сегодняшний день являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ). По мере развития эндоваскулярных технологий и миниинвазивной коронарной хирургии возник третий вариант хирургического лечения – гибридная реваскуляризация коронарных артерий (КА), сочетающая миниинвазивное КШ и ЧКВ. На сегодняшний день, несмотря на прогрессирующее увеличение частоты

интервенционных вмешательств на артериях сердца и бурный технологический прогресс в разработке стентов с лекарственным покрытием последнего поколения, хирургическая реваскуляризация остается «золотым стандартом» лечения пациентов с тяжелым многососудистым поражением КА [2]. Ежегодно в 5-30 % случаев у пациентов, которые поступали на плановую коронарную реваскуляризацию миокарда, развивается периперационный инфаркт миокарда, из них менее чем в 0,5 % случаев развитие инфаркта миокарда происходит на предоперационном этапе до кожного разреза [3]. В настоящее время остается открытым и дискуссионным вопрос выбора

оптимального метода вмешательства у пациентов с многососудистым поражением КА на фоне периперационного острого инфаркта миокарда, который способен обеспечить хорошие послеоперационные результаты как в ближайшем, так и в отдаленном периодах.

Клинический случай

Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию сообщения о клиническом случае.

В кардиохирургическое отделение №1 поступил пациент С. 67 лет на плановое оперативное вмешательство – коронарное шунтирование. Диагноз на момент поступления: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (острый non-Q wave инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка трехнедельной давности). Ранняя постинфарктная стенокардия. Хроническая сердечная недостаточность IIА ст., II функционального класса по NYHA с сохранной фракцией выброса. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Дислипидемия IIa типа. Сахарный диабет 2 типа (целевые значения HbA1c <8,0). Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый. Хроническая болезнь почек С3а стадии.

На момент поступления: жалобы на давящие и жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, спину, нижнюю челюсть длительностью от 3 до 10 минут, возникающие при ходьбе на 100 метров, купирующиеся после приема нитратов через несколько минут, одышку при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что в течение многих лет страдает артериальной гипертензией, клиника стенокардии на протяжении последних 9 лет. Несколько недель назад произошел затяжной ангинозный приступ, после которого пациент самостоятельно обратился на вторые сутки в терапевтическое отделение по месту жительства, где по данным ЭКГ был установлен инфаркт миокарда, тромболизис не

проводился. На следующий день выполнена коронароангиография (КАГ), по результатам исследования выявлено трехсосудистое сложное поражение КА. Учитывая результаты КАГ, принято решение об очной консультации в условиях специализированного кардиоцентра с решением вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента. В проводимую медикаментозную терапию в стационаре входили: tab. Metoprololi tartratis 12,5 мг 2 раза в сутки, tab. Ramiprili 5 мг 2 раза в сутки, tab. Rosuvastatini 20 мг 1 раз в сутки, tab. Acidi acetylsalicylici 100 мг 1 раз в сутки.

При объективном осмотре со стороны висцеральных органов и систем патологии не выявлено, шумы на магистральных артериях не выслушиваются. На электрокардиограмме очаговые изменения по передне-перегородочной стенке левого желудочка (сегмент QS в V1-V3 переходит в положительный зубец T). По результатам КАГ у пациента правый тип кровоснабжения миокарда, окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) от верхней трети, перетоки из левой коронарной артерии (ЛКА). Протяженная субокклюзия средней трети огибающей ветви (ОВ) ЛКА, выраженный дефицит кровотока по дистальным отделам, диаметр артерии и ее ветвей менее 1,5 мм. Начальные дегенеративные изменения правой коронарной артерии (ПКА). Стеноз горизонтальной части ПКА до 70% (рис. 1). При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий определяются атеросклеротические изменения с обеих сторон без гемодинамически значимого стенозирования. По результатам трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ) сократительная функция сердца удовлетворительная (фракция выброса (ФВ) левого желудочка 58% по Симпсону), зон гипо- и акинеза не выявлено. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии размеры аорты нормальные, определяются многочисленные кальцинаты дуги и немногочисленные кальцинаты нисходящего отдела аорты.

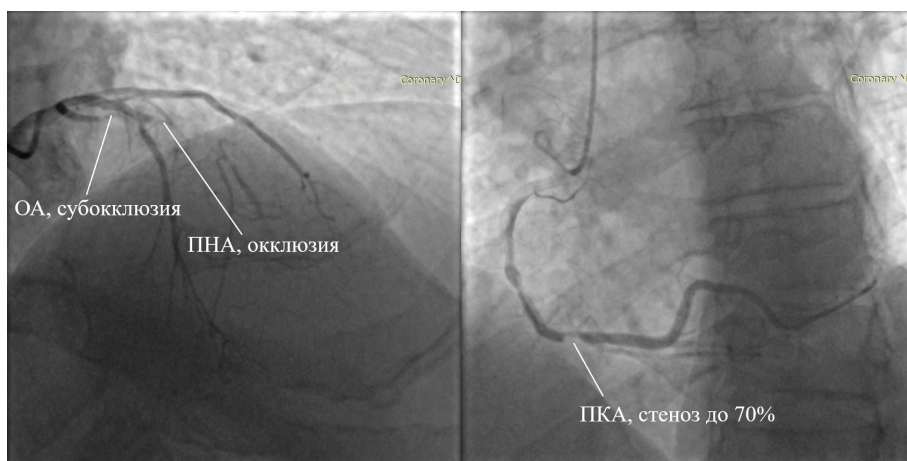


Рисунок 1. Дооперационная коронароангиография.

Figure 1. Preoperative coronary angiography.

Учитывая жалобы, анамнез пациента, результаты КАГ, пациенту показана операция – маммарокоронарное шунтирование ПНА, аортокоронарное шунтирование ПКА. От реваскуляризации ОА было принято решение отказаться из-за малого диаметра артерии и ее ветвей.

В операционной на этапе вводного наркоза (sol. Propofoli 50 мг, sol. Phentanyli 0,2 мг, sol. Arduani 8 мг, sol. Atropini 0,5 мг) и интубации трахеи у пациента отмечалась нестабильность гемодинамики с тенденцией к гипотонии (при исходном АД 110/70 мм рт. ст. снижение давления до 70/40 мм рт. ст.), требующей вазопрессорной поддержки в средних дозах (sol. Noradrenalini 0,09 мкг/кг/мин). На мониторе: ритм синусовый с ЧСС 70 ударов в минуту. Отмечаются подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 1 мм с отрицательными T, отрицательные T в V4-V6 с депрессией сегмента ST. В анализах крови повышение уровня тропонина T до 0,11 нг/мл. Диагностирован периперационный инфаркт миокарда по нижнебоковой стенке. Коллективно принято решение об экстренном проведении КАГ с дальнейшим рассмотрением возможности выполнения ангиопластики и стентирования инфаркт-зависимой артерии. Пациент транспортирован в интервенционную операционную.

Доступом через правую бедренную артерию осуществлена селективная КАГ, по результатам которой выявлена субокклюзия ПКА в горизонтальной части (рис. 2а). Выполнена ангиопластика и стентирование ПКА стентом с лекарственным покрытием «Metafor» (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., India) 3,5x48 мм. На контрольной КАГ проходимость ПКА восстановлена (рис. 2б). Пациент в стабильном состоянии переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Послеоперационный период у пациента протекал без осложнений. На 7-е сутки после эндоваскулярного вмешательства пациент выписан из стационара, а через 3 месяца в плановом порядке госпитализирован

в кардиоцентр для проведения второго этапа реваскуляризации миокарда – шунтирования ПНА. Выбор данного метода реваскуляризации был обусловлен наличием хронической пролонгированной окклюзии ПНА и высокой вероятностью безуспешности ЧКВ при таком поражении. Пациенту выполнено маммарокоронарное шунтирование ПНА через левостороннюю торакотомия в четвертом межреберье по методике «MIDCAB» (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass) в условиях работающего сердца. Интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без особенностей. Медикаментозная терапия после оперативного вмешательства состояла из двойной антитромбоцитарной терапии (tab. Acidi acetylsalicylici 100 мг 1 раз в сутки и tab. Ticagrelori 90 мг 2 раза в сутки), ингибитора АПФ (tab. Perindoprioli 4 мг 1 раз в сутки), β-адреноблокатора (tab. Metoprololi tartratis 12,5 мг 2 раза в сутки) и ингибитора протонного насоса (tab. Pantoprazoli 20 мг 1 раз в сутки). Пациент был выписан из стационара на 6-е сутки после хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (Острый повторный non-Q wave с подъемом сегмента ST инфаркт миокарда 5-го типа по нижнебоковой стенке левого желудочка трехмесячной давности, острый non-Q wave инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка четырехмесячной давности). Операции: Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и стентирование ПКА (стент: «Metafor» (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., India) 3,5x48 мм), торакотомия, маммарокоронарное шунтирование ПНА. Хроническая сердечная недостаточность IIa ст., II функционального класса по NYHA с сохранной фракцией выброса. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Дислипидемия IIa типа. Сахарный диабет 2 типа (целевые значения HbA1c <8,0). Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый.

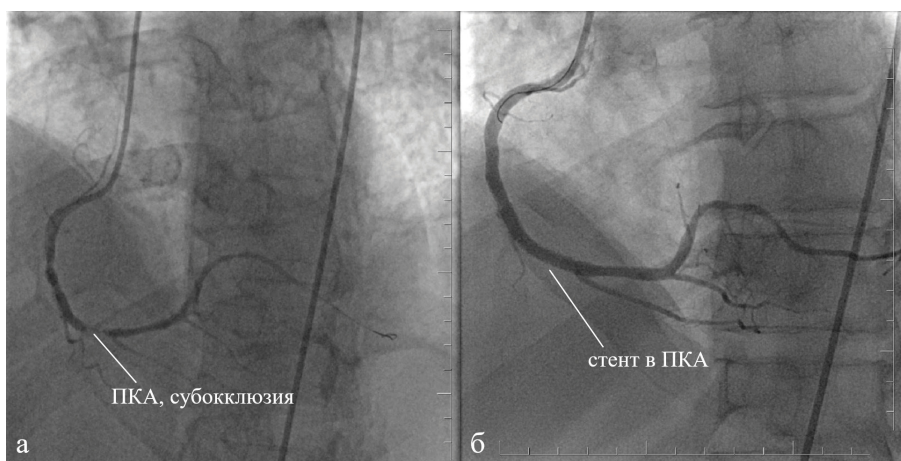


Рисунок 2. Данные коронароангиографии до (а) и после (б) стентирования ПКА.
Figure 2. Coronary angiography data before (a) and after (b) RCA stenting.

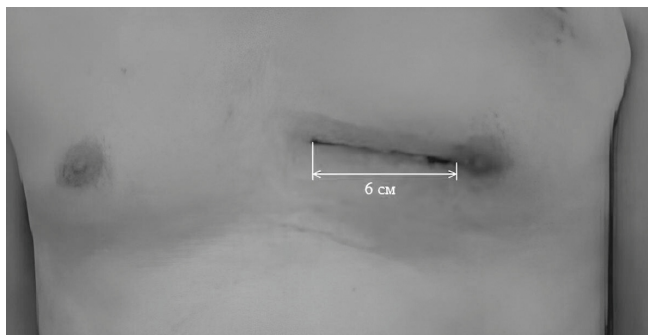


Рисунок 3. Фотография области хирургического доступа проведенной операции перед выпиской пациента из стационара.

Figure 3. A photo of the surgical access area of the operation before the patient's discharge from the hospital.

Хроническая болезнь почек С3а стадии (рис. 3). Перед выпиской была выполнена трансторакальная ЭХОКГ, по результатам исследования ФВ левого желудочка удовлетворительная (ФВ 61 % по Симпсону), зон гипо-, акинеза не выявлено.

Обсуждение

Пациентов с развившимся периперационным инфарктом миокарда относят к одной из тяжелейших когорт, для которых крайне важным является решение выбора оптимальной тактики реваскуляризации миокарда на операционном столе, так как это состояние может привести к тяжелым пери/послеоперационным осложнениям, вплоть до летальных. По данным литературы, в 14 % случаев во время КШ развивается инфаркт миокарда 5-го типа и в 11,2 % случаев 4а типа во время процедуры ЧКВ, а внутрибольничная смертность после КШ на фоне острого инфаркта миокарда достигает 8 %, после ЧКВ 3 % [4, 5]. Гибридный подход сочетает в себе преимущества ЧКВ и КШ и может рассматриваться в качестве одного из методов лечения таких пациентов. Ряд авторов продемонстрировали хорошие, ближайшие и отдаленные результаты применения гибридной реваскуляризации миокарда [6, 7]. Внутрибольничная смертность после применения данной методики составляет до 1,5 % [8]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что после гибридной реваскуляризации чаще возникает необходимость в повторной реваскуляризации миокарда в отдаленном периоде [9, 10]. Результаты нашей работы согласуются с мнением экспертов в том, что гибридный подход в лечении ИБС может быть наиболее оптимальным методом реваскуляризации миокарда у пациентов с тяжелым многососудистым поражением КА на фоне развития острого периперационного инфаркта миокарда перед плановой хирургической операцией. И в дальнейшем успешной ангиопластикой и стентированием инфаркт-зависимой артерии и реваскуляризацией хирургическим методом

протяженной хронической окклюзии другой целевой артерии, при которой ЧКВ с технической точки зрения невозможно выполнить либо сопряжено с крайне высоким риском неблагоприятного исхода. Вероятно, для более широкого применения гибридных технологий в коронарной хирургии требуются крупные многоцентровые рандомизированные исследования, в которых бы сравнивались гибридный метод лечения с рентгенэндоваскулярными и открытыми хирургическими вмешательствами.

Заключение

Таким образом, гибридный этапный подход к реваскуляризации миокарда на фоне развившегося острого периперационного инфаркта миокарда у пациентов с ИБС, имеющих сложное многососудистое поражение коронарных артерий, поступивших на плановое оперативное вмешательство, является эффективным и безопасным методом лечения ИБС с хорошими госпитальными результатами и может быть применен в качестве наиболее оптимального варианта лечения пациентов в подобных случаях.

Литература / References

1. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 years and the Seven Countries Study after 60 years. *Kardiologia Polska*. 2019;77(2):173-180. DOI: 10.5603/KP.a2019.0017
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. [2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russian)]
3. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *European heart journal*. 2017;38(31):2392-2407. DOI:10.1093/eurheartj/ehx383
4. Merdler I, Gabarin M, Loewenstein I, Letourneau S, Zahler D, Hochstadt A, Szekely Y, Banai S, Shacham Y. Long-Term Outcomes in ST Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The Israel Medical Association journal*. 2020;22(6):352-356
5. Zhou Y, Chen Z, Ma J, Chen A, Lu D, Wu Y, Ren D, Zhang C, Dai C, Zhang Y, Qian J, Ge J. Incidence, predictors and clinical significance of periprocedural myocardial

injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2020 Sep;76(3):309-316. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.03.008

6. Hage A, Giambro V, Jones P, Chu MW, Fox S, Teefy P, Lavi S, Bainbridge D, Harle C, Iglesias I, Dobkowski W, Kiai B. Hybrid Coronary Revascularization Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Comparative Effectiveness Analysis With Long-Term Follow-up. *Journal of the American Heart Association*. 2019;17(8(24)):e014204. DOI: 10.1161/JAHA.119.014204

7. Ганюков ВИ, Кочергин НА, Шилов АА, Тарасов РС, Козырин КА, Прокудина ЕС, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Рандомизированное исследование гибридной коронарной реваскуляризации в сравнении со стандартными аортокоронарным шунтированием и многососудистым стентированием: 5-летние результаты исследования HREVS. *Кардиология*. 2023;63(11):57-63. [Ganyukov VI, Kochergin NA, Shilov AA, Tarasov RS, Kozyrin KA, Prokudina ES, Barbarash OL, Barbarash LS. Randomized Clinical Trial of Hybrid vs. Surgical vs. Percutaneous Multivessel Coronary Revascularization: 5year Follow-up of HREVS Trial. *Cardiology* 2023;63(11):57-63. (In Russian)]

8. Lowenstern A, Wu J, Bradley SM, Fanaroff AC, Tchong JE, Wang TY. Current landscape of hybrid revascularization: A report from the NCDR CathPCI Registry. *American Heart Journal*. 2019;(215):167-177. DOI:10.1016/j.ahj.2019.06.014

9. Hannan EL, Wu Y, Cozzens K, Sundt TM 3rd, Girardi L, Chikwe J, Wechsler A, Smith CR, Gold JP, Lahey SJ, Jordan D. Hybrid Coronary Revascularization Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery: Utilization and Comparative Outcomes. *Cardiovascular Interventions*. 2020;13(10):e009386. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS

10. Modrau IS, Nielsen PH, Nielsen DV, Christiansen EH, Hoffmann T, Parner ET, Benhassen LL. Outcome of hybrid compared to conventional revascularization in multivessel coronary artery disease. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2020;54(6):376-382. DOI: 10.1080/14017431.2020.1821910

Сведения об авторах

Мурадов Асим Гасанович, врач сердечно-сосудистой хирургии кардиохирургического отделения № 1, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная, д. 45; тел.: +79130488648; e-mail: ranjer1986@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4096-0375>

Петров Александр Сергеевич, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79835889738, e-mail: alpetrov1999@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6817-6584>

Гринштейн Юрий Исаевич, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79029904664, e-mail: grinshtein.yi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8847-235X>

Дробот Дмитрий Борисович, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная, д. 45; тел.: +79029276342, e-mail: DrobotDB@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>

Сакоч Валерий Анатольевич, д. м. н., доцент, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; адрес: Российская Федерация, 660020, г. Красноярск, улица Караульная, д. 45; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +793912546381, e-mail: SakovichVA@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7743-8770>

Author information

Asim G. Muradov, physician cardiovascular surgeon department № 1, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79130488648; e-mail: ranjer1986@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4096-0375>

Aleksandr S. Petrov, clinical resident of the Department of Cardiovascular Surgery at the Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79835889738; e-mail: alpetrov1999@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6817-6584>

Yuriy I. Grinshtein, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79029904664; e-mail: grinshtein.yi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8847-235X>

Dmitry B. Drobot, Dr. Med. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Phone: +79029276342; e-mail: DrobotDB@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>

Valery A. Sakovich, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Chief Physician, Federal Center for Cardiovascular Surgery; Address: 45, Karaulnaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660020; Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +793912546381; e-mail: SakovichVA@krascor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7743-8770>

Дата поступления: 13.01.2024
Дата рецензирования: 05.02.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 13 January 2024
Revision Received 05 February 2024
Accepted 26 March 2024

© ШЕФЕР Н. А., ТОПОЛЬНИЦКИЙ Е. Б., ЮНУСОВ А. Н., МАРЧЕНКО Е. С.

УДК:617-089.844.611.26.617.542

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-107-112

Реконструктивная хирургия диафрагмально-межреберных грыж: от истории к практике

Н. А. Шефер^{1,2}, Е. Б. Топольницкий^{1,2,3}, А. Н. Юнусов², Е. С. Марченко³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Томская областная клиническая больница, Томск 634069, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050, Российская Федерация

Резюме. Считается, что диафрагмально-межреберная грыжа относится к редким патологиям и характеризуется формированием дефекта грудной стенки с вовлечением реберной дуги, диафрагмы и межрёберных мышц. Однако в существующих публикациях прослеживаются таксономические разногласия, не позволяющие обобщить материал и стандартизировать лечение. В большинстве случаев хирургические подходы направлены на устранение дефекта и укрепление тканей диафрагмы и грудной стенки синтетическими имплантатами. Приводим два клинических наблюдения. В первом случае имел место разрыв реберной дуги с межреберной грыжей слева без нарушения целостности диафрагмы с ложным суставом 9 ребра. Во втором случае была диагностирована левосторонняя диафрагмально-межреберная грыжа без разрыва реберной дуги с ложным суставом 8 ребра. В обоих случаях были применены оригинальные хирургические решения с применением альтернативных материалов на основе никелида титана.

Ключевые слова: Диафрагмально-межреберная грыжа, реберная дуга, диафрагма, межреберные мышцы, реконструкция, имплантат.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шефер НА, Топольницкий ЕБ, Юнусов АН, Марченко ЕС. Реконструктивная хирургия диафрагмально-межреберных грыж: от истории к практике. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):107-112. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-107-112

Reconstructive surgery of diaphragmatic-intercostal hernia: from history to practice

N. A. Shefer^{1,2}, E. B. Topolnitskiy^{1,2,3}, A. N. Yunusov², E. S. Marchenko³

¹ Siberian State Medical University Tomsk 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk 634069, Russian Federation

³ Tomsk State University, Tomsk 634050, Russian Federation

Abstract. It is believed that diaphragmatic-intercostal hernia is a rare pathology and is characterised by the formation of a defect in the chest wall involving the costal arch, diaphragm and intercostal muscles. However, existing publications contain taxonomic discordances that do not allow generalising the material and standardising the treatment. In most cases, surgical approaches are aimed at eliminating the defect and strengthening the tissues of the diaphragm and chest wall with synthetic implants. We present two clinical observations: in the first case, there was a rupture of the costal arch with an intercostal hernia on the left without violating the integrity of the diaphragm with a pseudarthrosis of the 9th rib; in the second case, a left-sided diaphragmatic-intercostal hernia was diagnosed without a rupture of the costal arch with a pseudarthrosis of the 8th rib. In both cases, original surgical solutions were used using alternative materials based on titanium nickelide.

Key words: diaphragmatic-intercostal hernia, costal margin, diaphragm, intercostal muscles, reconstruction, implant.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shefer NA, Topolnitskiy EB, Yunusov AN, Marchenko ES. Reconstructive surgery of diaphragmatic-intercostal hernia: from history to practice. *Siberian Medical Review.* 2024; (2):107-112. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-107-112

Введение

Изолированные травмы реберной дуги, включающие разрывы межреберных мышц, диафрагмы и формирование грыжевых дефектов с деформацией грудной стенки, относят к редкой патологии, а диагностика и лечение остаются трудной и нерешенной задачей. Принято считать, что первое описание подобного клинического случая принадлежит Роланду и датируется 1499 г. В сообщении автор описал вариант легочной грыжи с расхождением межреберных мышц и пролабированием легкого без вовлечения в дефект диафрагмы. В ряде отечественных источников указывается, что первое упоминание именно

диафрагмально-межреберной грыжи (ДМГ) принадлежит Cruveilhier 1828 г. Однако в большинстве зарубежных публикаций указывается 1911 год и Gerster в качестве автора. Позднее отмечено более активное проявление интереса к проблеме, что доказывает появление серии публикаций, включающих как описание единичных случаев, так и с включением групп больных, где самое большое количество насчитывало 42 пациента [1, 2, 3, 4]. Несмотря на актуальность проблемы хирургического лечения ДМГ и накопленный клинический опыт, сохранялись противоречия, в первую очередь связанные с таксономией. Среди авторов отсутствовал консенсус в точном определении

данной патологии и характера повреждений. В публикациях встречались такие названия, как трансдиафрагмальная межреберная грыжа, межреберная грыжа, приобретенная абдоминальная межреберная грыжа [2, 3, 4, 5]. Однако детальный разбор сообщений показал, что в большинстве зарегистрированных случаев наблюдалась именно межреберная грыжа, при описании которой сформировавшийся дефект не сочетался с разрывом реберной дуги и пролабированием купола диафрагмы через дефект в межреберье с расхождением межреберных мышц [1, 2, 3, 4]. Первая попытка систематизировать повреждения реберной дуги с вовлечением диафрагмы и межреберий произошла относительно недавно и принадлежит коллективу хирургов из Шеффилдского госпиталя Великобритании. Авторы в 2018 г. опубликовали собственную классификацию, основанную на клиническом опыте хирургического лечения 38 пациентов [5]. При систематизации встречающихся повреждений анализировались аксиальные КТ-изображения с коронарной и сагиттальной реконструкцией и учитывались повреждения реберной дуги, диафрагмы и межреберных мышц (рис. 1). На основании полученной классификации были предложены оригинальные варианты реконструкции в зависимости от характера повреждений. При этом, согласно их данным, лишь в четырех случаях пациенты имели истинную ДМГ. В этом же сообщении авторы предложили сложную открытую методику реконструкции межреберного дефекта с использованием многослойной полипропиленовой сетки и восстановлением купола диафрагмы на фетровых прокладках, а в случаях повреждения

ребер и формирования ложных суставов использовали титановые пластины системы MatrixRib (USA) [5, 6]. В других подобных публикациях реконструкция ДМГ также осуществляли местными тканями или с применением синтетических протезов по оригинальным методикам [3, 4, 5, 6]. Таким образом, на настоящий момент отсутствуют рекомендации и стандартизированные хирургические подходы при реконструкции ДМГ.

В нашем случае имеется опыт хирургического лечения двух пациентов с вариантами ДМГ, в обоих случаях грыжа сочеталась с повреждением реберной дуги и ребра. Выбор оригинальных материалов и хирургических технологий при реконструкции послужили предпосылкой для данного сообщения.

Клиническое наблюдение 1. Пациент П. 56 лет госпитализирован в хирургическое торакальное отделение Томской областной клинической больницы с жалобами на боли и деформацию левой половины грудной клетки. Из анамнеза известно, что пациент четыре года назад перенес кататравму. Через два года после этого отметил деформацию грудной клетки и боли в проекции левой реберной дуги, усиливающиеся при физических нагрузках. При объективном осмотре в проекции VIII межреберья слева определялся дефект в результате расхождения межреберных мышц и пролабирование тканей под кожу. Сформировавшееся выпячивание определялось при визуальном осмотре, увеличивалось при натуживании и кашле. При глубокой пальпации определялся дефект в межреберье с патологической подвижностью 8 ребра.

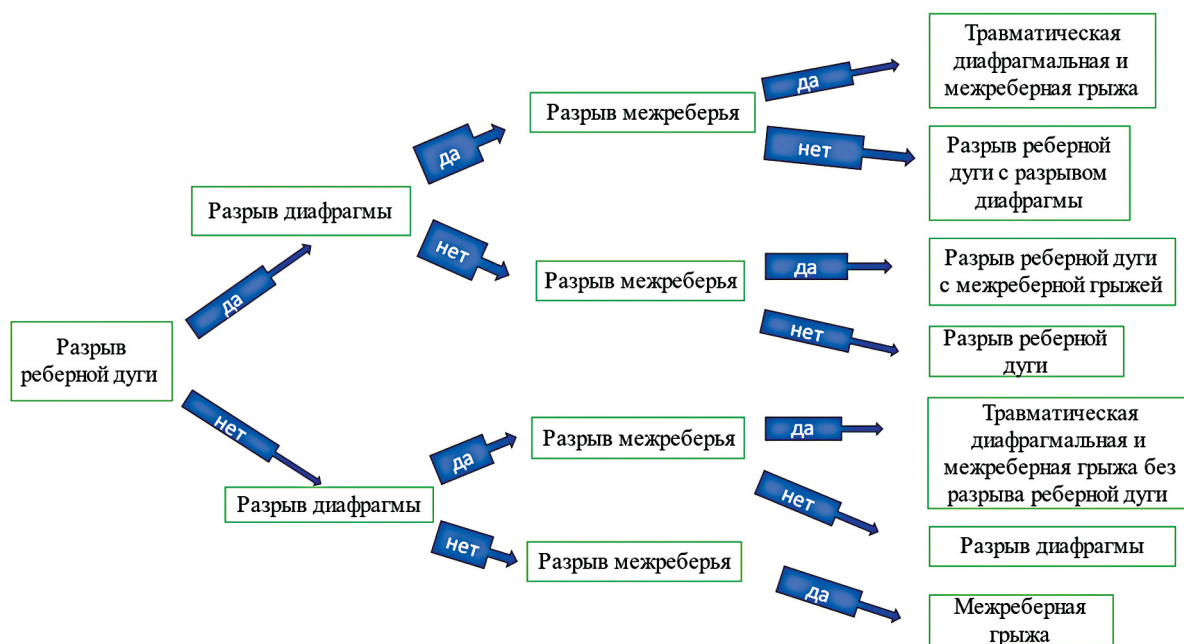


Рисунок 1. Шеффилдская классификация разрывов реберной дуги.
Figure 1. Sheffield classification of injuries involving the costal margin.

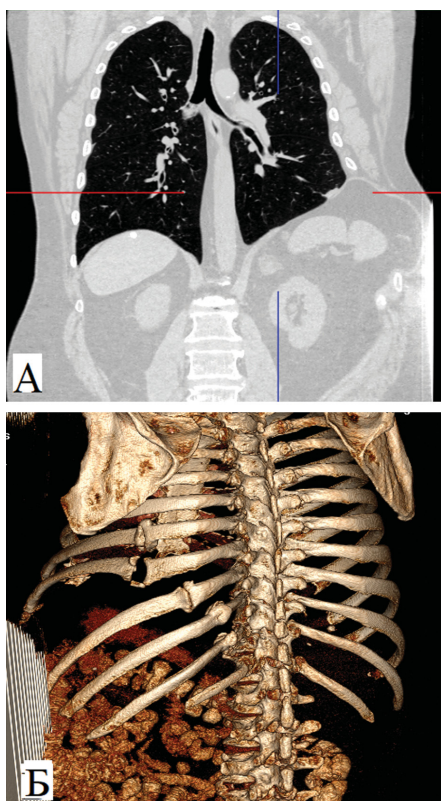


Рисунок 2. Пациент П. 56 лет. Диафрагмально-межреберная грыжа слева без разрыва реберной дуги с ложным суставом 8 ребра (СКТ – реконструкция). А – корональная проекция в мягкотканом окне; Б – костные структуры грудной клетки в режиме 3D-изображения.

Figure 2. Patient P., 56 years old. Diaphragmatic-intercostal hernia on the left without rupture of the costal arch with pseudarthrosis of the 8th rib (SCT reconstruction). A – coronal projection in a soft tissue window; Б – bone structures of the chest in 3D image mode.

Проведено комплексное предоперационное дообследование, включающее СКТ – реконструкцию. По Шеффилдской классификации у пациента выставлен диагноз посттравматическая левосторонняя диафрагмально-межреберная грыжа без разрыва реберной дуги с ложным суставом 8 ребра (рис. 2).

После предоперационной подготовки пациенту выполнена торакотомия слева в проекции 8 межреберья. При ревизии обнаружен диастаз межреберных мышц между 8 и 9 ребрами протяженностью до 10 см, ложный сустав заднего отрезка 8 ребра с патологической подвижностью, спаечный процесс в плевральной полости, что потребовало декортикации нижней доли легкого. В проекции переднебокового ската левого купола диафрагмы был обнаружен разрыв с истончением и расхождением мышечных волокон, через которые в дефект межреберья пролабировал грыжевой мешок, представленный париетальным листком брюшины. Для улучшения визуализации и удобства



Рисунок 3. Пациент П. 56 лет. Три месяца после хирургического лечения диафрагмально-межреберной грыжи слева (СКТ – реконструкция). А – корональная проекция в мягкотканом окне; Б – фронтальная проекция в мягкотканом окне.

Figure 3. Patient P., 56 years old. Three months after surgical treatment of a diaphragmatic intercostal hernia on the left (SCT reconstruction). A – coronal projection in a soft tissue window; Б – frontal projection in a soft tissue window.

манипуляции доступ был расширен на переднюю брюшную стенку, что позволило мобилизовать и вскрыть грыжевой мешок, содержимым которого являлись петли толстой кишки и прядь большого сальника. После вправления содержимого грыжевой мешок был резецирован с ушиванием брюшины. Купол диафрагмы восстановлен путем формирования дубликатуры и укрепления поверхности металлтрикотажем из никелида титана. Край диафрагмы и сетчатого имплантата фиксированы к внутренней поверхности 9 ребра. После резекции ложного сустава 8 ребра выполнено устранение межреберного дефекта путем наложения перикостальных швов с дополнительным укреплением металлтрикотажем из никелида титана.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление операционного доступа прошло без первичного натяжения. Признаков деформации и парадоксального дыхания в месте операции не

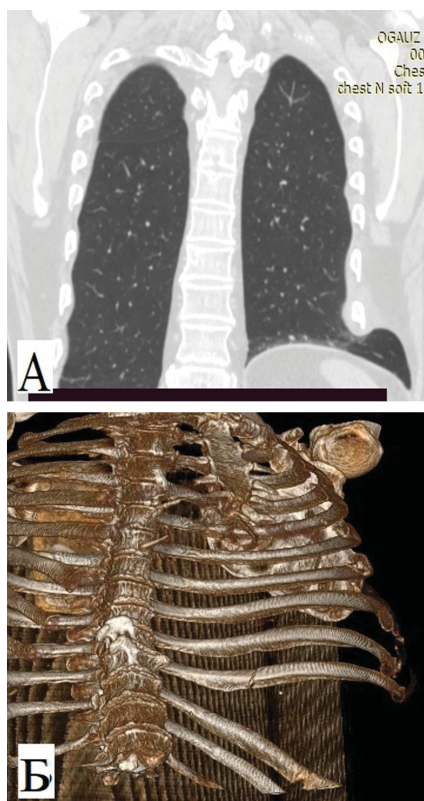


Рисунок 4. Пациент Д, 66 лет. Разрыв реберной дуги с межреберной грыжей слева без разрыва диафрагмы с ложным суставом 9 ребра (СКТ - реконструкция). А – корональная проекция в мягкотканом окне; Б – костные структуры грудной клетки в режиме 3D-изображения.

Figure 4. Patient D, 66 years old. Rupture of the costal arch with intercostal hernia on the left without rupture of the diaphragm with pseudarthrosis of the 9th rib (SCT reconstruction). A – coronal projection in a soft tissue window; B – bone structures of the chest in 3D image mode.

отмечалось. При контрольных СКТ не наблюдалось патологических выпячиваний и дефектов в месте восстановления (рис. 3).

Клиническое наблюдение 2. Пациент Д, 66 лет обратился к хирургу по месту жительства по поводу болей в левой половине грудной клетки при минимальных физических нагрузках и кашле, деформацию в проекции 9 ребра слева. В ходе обследования выявлен перелом 9 ребра с формированием ложного сустава. Для дальнейшего дообследования направлен к торакальному хирургу. Госпитализирован в хирургическое торакальное отделение Томской областной клинической больницы. Из анамнеза известно, что пациент около 9 лет отмечает появление болей в проекции грудной клетки после выраженных физических нагрузок, факт травмы отрицает. Причиной обратиться в лечебное учреждение стало усиление болей, в том числе при кашле.

При объективном осмотре пациент с избыточной массой тела. Визуально в проекции 8 межреберья

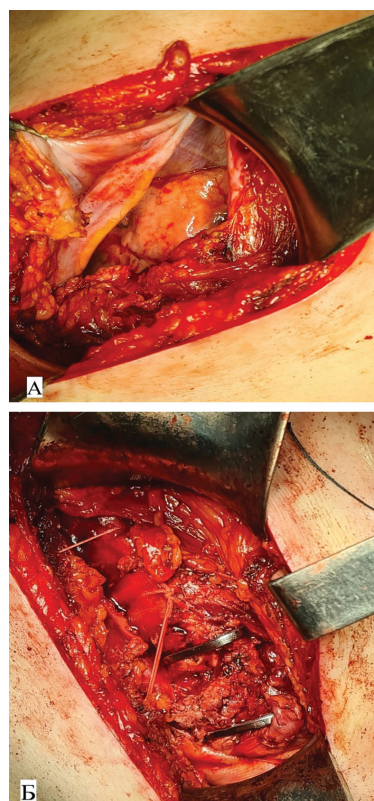


Рисунок 5. Пациент Д, 66 лет. Этапы операции. А – вскрыт грыжевой дефект, стенкой которого является диафрагма; Б – выполнена стабилизация отломков 9 ребра фиксирующим эндопротезом из никелида титана и фиксации к реберной дуге лавсановыми лигатурами.

Figure 5. Patient D, 66 years old. Stages of the operation. A – a hernia defect is opened, the wall of which is the diaphragm; B – stabilisation of fragments of the 9th rib was performed using a fixing endoprosthesis made of titanium nickelide and fixation to the costal arch with lavsan ligatures.

определялось грыжевое выпячивание с патологической подвижностью 9 ребра.

Проведено комплексное предоперационное дообследование, включающее СКТ – реконструкцию. Согласно Шеффилдской классификации, у пациента определили разрыв реберной дуги с межреберной грыжей слева без нарушения целостности диафрагмы с ложным суставом 9 ребра (рис. 4).

После предоперационной подготовки пациенту выполнена торакотомия слева в проекции 8 межреберья. Плевральная полость свободная. Отмечалась патологическая подвижность ложного сустава 9 ребра по задней подмышечной линии с отрывом симфиза от левой реберной дуги. В результате расхождения межреберных мышц сформировался диастаз межреберья до 10 см с выходом в подкожную клетчатку края нижней доли легкого и релаксированного купола диафрагмы. После помещения органов в физиологическое положение выполнено дренирование плевральной полости, резекция ложного сустава 9 ребра со стабилизацией

отломков оригинальным фиксирующим эндопротезом из никелида титана с фиксацией ребра к реберной дуге лавсановыми лигатурами (рис. 5). Целостность 8 межреберья восстановили путем наложения перикостальных лавсановых швов и укрепления металлотрикотажем из никелида титана.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление операционного доступа прошло первичным натяжением. Признаков деформации и патологической подвижности в месте реконструкции не отмечалось. При СКТ – реконструкции не наблюдалось патологических выпячиваний и дефектов в месте восстановления, в месте сопоставленных отломков ребер сформировалась костная мозоль.

Обсуждение

Сложности, связанные с правильной диагностикой и тактикой при ДМГ, в первую очередь обусловлены имеющимися противоречиями в терминологии. В ряде сообщений ДМГ авторами описывается как разрыв диафрагмы без упоминания о повреждении реберной дуги и диафрагмы, что является противоречивым [5, 6]. Считается, что ДМГ является редкой патологией, при этом в литературе встречается немало сообщений с демонстрацией клинических случаев. Сложности таксономии не позволяют систематизировать все повреждения и разрывы реберной дуги. Кроме этого, в ранних публикациях отсутствовали изображения компьютерной томографии, что не позволяло реально оценить масштаб повреждений. Таким образом, назревала необходимость систематизировать и унифицировать подобные повреждения с учетом анатомических элементов и их связей между собой. В результате накопленного опыта авторами из Шеффилда в основу классификации положена реберная дуга как точка опоры, к которой прикрепляется диафрагма, межреберные мышцы и передняя брюшная стенка. При этом второе место по важности повреждения отведено диафрагме. Несмотря на значительный клинический опыт и экспертный уровень подготовки их рентгенологической службы, анализируя собственные данные всех повреждений реберной дуги, в 33 % случаев был пропущен и не описан разрыв диафрагмы [5]. Своевременное отсутствие достоверной информации о истинном характере повреждения может привести к отказу от операции и консервативному лечению пациента либо оказаться находкой во время операции. Подобная ситуация сложилась у пациента в представленном нами клиническом случае. На всех результатах компьютерной томографии не был описан разрыв диафрагмы, что во время операции оказалось находкой и потребовало изменить хирургическую тактику. Формируя разработанный алгоритм систематизации повреждений, авторы попытались создать условия, при которых риск пропустить разрыв диафрагмы будет сведен к минимуму.

Несмотря на удобство и кажущееся решение проблемы, предложенная классификация не лишена недостатков. Так, коллектив авторов из Англии, экстраполировав данную классификацию на 54 пациентах с различными повреждениями реберной дуги, диафрагмы и межреберий, отметили четкую зависимость классификации от характера травмы [6]. При этом ряд пациентов обращались за помощью без анамнеза травмы, дефекты и разрывы возникали при кашле, чихании или рвоте. В нашем втором клиническом случае пациент также не связывал возникшую патологию с травмой, что не вписывается в предложенную классификацию. Кроме того, нами отмечена неточность в структуре самой классификации. Так, например, вариант диафрагмальной грыжи, в том числе ДМГ, предполагает обязательный разрыв диафрагмы. Однако возникает вопрос: если отсутствует разрыв купола или отрыв диафрагмы от реберной дуги, при этом имеется разрыв межреберных мышц с формированием грыжевого мешка, в котором находится релаксированная диафрагма, или она является стенкой грыжевого мешка, можно ли считать такой дефект ДМГ? Подобная клиническая ситуация не описывается в предложенном алгоритме. Таким образом, по-прежнему сохраняются таксономические противоречия, что требует дальнейшего обобщения материала и обсуждения.

Отсутствие стандартизации касается и вариантов хирургической коррекции ДМГ. В большинстве сообщений авторы предлагают оригинальные варианты реконструкции, используя различные имплантаты, доступные для применения на тот момент. При этом делается акцент на необходимости укрепления истонченных патологических тканей синтетическими материалами. В случаях попыток восстановить дефекты собственными тканями часто регистрируются рецидивы [5, 6]. В современной хирургии наиболее часто используемым материалом можно считать полипропиленовую сетку. С учетом статической и динамической нагруженности на участок реконструкции в последних сообщениях рекомендовано применять многослойные сетки, что связано с частыми разрывами и рецидивами [5, 6]. Наш собственный опыт свидетельствует, что имплантаты из никелида титана показывают оптимальные результаты при использовании в различных областях хирургии, в том числе торакальной. Благодаря биосовместимости создаются оптимальные условия для интеграции имплантата в ткани, в том числе контактирующие и имеющие различную морфологическую структуру [7]. Диафрагма и место фиксации ее к реберной дуге наиболее подвержены нагрузкам и, соответственно, рискам рецидивов. Используемый металлотрикотаж из никелида титана благодаря упругим эластичным свойствам не требует формирования структурного «сэндвич» имплантата и оптимально выдерживает нагрузки.

Дополнительный аспект, не освещенный в литературе, касается реабилитации больных с ДМГ. Так, зачастую описывается модель пациента с избыточной массой тела, выраженным абдоминальным ожирением, сниженным мышечным тонусом, что частично объясняет причину нетравматических разрывов. У таких пациентов, возможно, будет оправдано проведение курсов физической реабилитации по специальным программам на этапе подготовки к операции и в послеоперационном периоде, в том числе коррекция веса. Подобные программы активно применяются при других нозологиях и демонстрируют свою эффективность.

Заключение

Диафрагмально-межреберные грыжи травматической и нетравматической этиологии, включающие повреждение реберной дуги, диафрагмы и межреберья, встречаются чаще, чем это освещается в источниках литературы. Отсутствие систематизации в терминологии и классификации данной патологии не позволяет полноценно обобщить материал. При выборе варианта их хирургической коррекции предпочтение отдается методикам, включающим укрепление имплантатами восстановленной области. Металлотрикожаж из никелида титана демонстрирует оптимальные результаты и может рекомендоваться в качестве достойной альтернативы синтетическим материалам.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках проекта Госзадание Минобрнауки России проект № FSWM-2020-0022.

Литература / References

- Ioannidis O, Mariosakis C, Malliora A, Christidis P, Loutzidou L, Mantzoros I, Pramateftakis MG, Kotidis E, Ouzounidis N, Foutsitzis V, Aggelopoulos S. Transdiaphragmatic Intercostal Hernia-An Unusual Hepatic Injury After a Car Accident: A Case Report and Review of the Literature. *Discoveries (Craiova)*. 2021;9(1):e123. DOI: 10.15190/d.2021.2
- Henriques AC, Malena CR, Freitas AC, Waisberg J, Pires AC. Transdiaphragmatic intercostal hernia after spontaneous rib fractures secondary to coughing fit. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2010;(37):78–80.
- Kalles V, Dasiou M, Doga G, Papapanagiotou I, Konstantinou EA, Mekras A et al. Posttraumatic transdiaphragmatic intercostal hernia: report of a case and review of the literature. *International Surgery Journal*. 2015;(100):444–9.
- Kao P, Fang H-Y, Lu T-Y, Hsu S-C, Chen C-K, Chen P-R. Strangulation of chronic transdiaphragmatic intercostal hernia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;(97):155–7.
- Michael R Gooseman, Majd Rawashdeh, Kavitha Mattam, Jagan N Rao, Paul R Vaughan, John G Edwards, Unifying classification for transdiaphragmatic intercostal hernia and other costal margin injuries. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2019;56(1):150–158. DOI:10.1093/ejcts/ezz020

6. Byers JL, Rao JN, Socci L, Hopkinson DN, Tenconi S, Edwards JG. Costal margin injuries and trans-diaphragmatic intercostal hernia: Presentation, management and outcomes according to the Sheffield classification. *Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2023;95(6):839-845. DOI: 10.1097/TA.0000000000004068

7. Топольницкий ЕВ, Шефер НА, Марченко ЕС, Фомина ТИ, Михед РА, Цыденова АН, Гарин АС. Особенности интеграции двухслойного металлотирикажа из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2023;8(2):244-253. [Topolnitskiy EB, Shefer NA, Marchenko ES, Fomina TI, Mikhed RA, Tsydenova AN, Garin AS. Features of the integration of two-layer metal knitwear from titanium nickelide in the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2023;8(2):244-253. (In Russian)] DOI:10.29413/ABS.2023-8.2.24

Сведения об авторах

Шефер Николай Анатольевич, к. м. н., ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт 2; врач-торакальный хирург Томская областная клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 634069, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96; тел.: +79138037623; e-mail: NAshefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Топольницкий Евгений Богданович, д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф Сибирский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; заведующий хирургическим торакальным отделением, Томская областная клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 634069, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96; ведущий научный сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Юнусов Асим Нурсаддинович, врач-хирург, хирургического торакального отделения «Томская областная клиническая больница» адрес: Российская Федерация, 634069, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96; e-mail: Grodikovo_777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-5889-1789>;

Марченко Екатерина Сергеевна, доктор физ.-мат. наук, доцент, заведующий лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, заведующий кафедрой прочности и проектирования Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36; e-mail: 89138641814@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Author information

Nikolay A. Shefer, Cand.Med.Sci., assistant of the Department of surgery with a course of mobilization training and disaster medicine, Siberian State Medical University, Address: Moskovskiy tract 2, Tomsk, Russian Federation 634050; thoracic surgeon, Thoracic Surgery Department of Tomsk Regional Clinical Hospital, Address: 98, I. Chernykh st., Tomsk, Russian Federation 634069; Phone: +79138037623; e-mail:NAshefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Evgeniy B. Topolnitskiy, Dr.Med.Sci., professor of the Department of surgery with a course of mobilization training and disaster medicine, Siberian State Medical University, Address: Moskovskiy tract 2, Tomsk, Russian Federation 634050; the head of Thoracic Surgery Department of Tomsk Regional Clinical Hospital, Address: 98, I. Chernykh st., Tomsk, Russian Federation 634069; Leading Researcher Laboratory of Superelastic Biointerfaces, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University. Address: Lenin Ave, 36, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Asim N. Yunusov, thoracic surgeon, Thoracic Surgery Department of Tomsk Regional Clinical Hospital, Address: 98, I. Chernykh st., Tomsk, Russian Federation 634069; e-mail: Grodikovo_777@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-5889-1789>

Ekaterina S. Marchenko, Ph. D., Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University. Address: Lenin Ave, 36, Tomsk, Russian Federation 634050, e-mail: marchenko84@vtomske.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Дата поступления: 05.12.2023
Дата рецензирования: 11.03.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 05 December 2023
Revision Received 11 March 2024
Accepted 26 March 2024

© ЖИЛИН И. В., ЧАШКОВА Е. Ю., КОРОТАЕВА Н. С., ПАК Е. В.

УДК 616.348-002.44-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом

И. В. Жилин^{1,2,3}, Е. Ю. Чашкова^{1,4}, Н. С. Коротаева^{1,4}, Е. В. Пак⁴¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск 664003, Российская Федерация² Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация³ Краевая клиническая больница, Чита 672038, Российская Федерация⁴ Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница, Иркутск 664079, Российская Федерация

Резюме. В статье представлена эффективность разработанной модели прогнозирования колпроктэктомии (КПЭ) в клинической практике у пациентов с язвенным колитом (ЯК), созданной в результате исследования полиморфизма генов кишечного интегрин. Согласно расчетам, в двух клинических примерах выявлен высокий риск КПЭ. Отсутствие таргетной терапии в первом случае у пациента с тотальным поражением толстой кишки, тяжелым течением ЯК завершилось КПЭ. Своевременное назначение ингибитора интегрин $\alpha 4\beta 7$ у пациентки с тотальным колитом, тяжелым хроническим, рецидивирующим течением заболевания позволило избежать операции и достичь долгосрочной ремиссии ЯК. Модель прогнозирования КПЭ демонстрирует свою эффективность применения в практике, что позволит назначать адресную терапию в дебюте ЯК. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными и социально-значимыми в решении проблем лечения ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, генетический полиморфизм, прогнозирование колпроктэктомии, кишечный интегрин $\alpha 4\beta 7$.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Коротаева НС, Пак ЕВ. Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Efficacy of the model for prediction of proctocolectomy risk for patients with ulcerative colitis

I. V. Zhilin^{1,2,3}, E. YU. Chashkova^{1,4}, N. S. Korotaeva^{1,4}, E. V. Pak⁴¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk 664003, Russian Federation² Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation³ Regional Clinical Hospital, Chita 672038, Russian Federation⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award Irkutsk 664079, Russian Federation

Abstract. The article presents the efficacy of the proctocolectomy (PCE) prediction model developed in clinical practice for patients with ulcerative colitis (UC), created as a result of a study of intestinal integrin gene polymorphism. According to calculations, two clinical examples revealed a high risk of PCE. The absence of targeted therapy in the first case in a patient with total colon lesion, severe course of UC resulted in PCE. Timely administration of the integrin $\alpha 4\beta 7$ inhibitor in a patient with total colitis, severe chronic recurrent course of the disease allowed to avoid surgery and achieve long-term remission of UC. The PCE forecasting model demonstrates its effectiveness in practice, which will make it possible to prescribe targeted therapy during the onset of UC. Further research in this direction seems promising and socially significant in solving the problems of UC treatment.

Key words: ulcerative colitis, genetic polymorphism, prediction of proctocolectomy, intestinal integrin $\alpha 4\beta 7$.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zhilin IV, Chashkova EYU, Korotaeva NS, Pak EV. Efficacy of the model for prediction of proctocolectomy risk for patients with ulcerative colitis. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в медикаментозной терапии язвенного колита (ЯК), частота колпроктэктомий (КПЭ) сохраняется на уровне 10-30 %, что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска новых факторов риска оперативного лечения [1, 2]. Выявление и включение генетических предикторов в структуру модели прогнозирования КПЭ, возможно, позволит в дебюте заболевания выделить когорту лиц с высоким риском операции и интенсифицировать медикаментозную терапию [3, 4]. В 2021 году нами опубликованы результаты исследования,

в которое включено 85 пациентов, страдающих ЯК [5]. Всем участникам исследования проведен анализ полиморфизма гена кишечного интегрин (ITG) $\alpha 4\beta 7$ с помощью ПЦР в режиме реального времени. В результате проведенного бинарного логистического регрессионного анализа оказалось, что помимо ранее известных факторов риска операции (тотальное поражение толстой кишки, ранний возраст дебюта заболевания) генотипы *ITGB7(rs11574532)TT*, *ITGA4(rs1449263)AG* являлись предикторами КПЭ. Значения факторов риска операции включены в уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{(-4,3 + 0,2 * ITGA4(rs1449263) - 0,7 * ITGB7(rs11574532) - 1,7 * П - 0,9 * В)}}$$

где: y – значение зависимой переменной, e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$); 4,3 – значение константы логистической регрессии; 0,2, 0,7, 1,7, 0,9 – нестандартизованные коэффициенты b ; $ITGA4(rs1449263)$ – полиморфные варианты $AA-0$; $AG-1$; $GG-2$; $ITGB7(rs11574532)$ – полиморфные варианты гена $CC-0$; $CT-1$; $TT-2$; $П$ – протяженность поражения толстой кишки (дистальное – 0; левостороннее – 1; тотальное – 2); $В$ – возраст дебюта ЯК (<40 – 1; >40 – 0).

Чувствительность разработанной модели составляет 0,76, специфичность – 0,81. Модель обладает хорошей прогностической способностью ($AUC=0,807$; 95 % ДИ: 0,729–0,886; $p < 0,001$; стандартная ошибка – 0,04). Возможность применения модели прогнозирования вероятности КПЭ в практике представлена на двух клинических примерах.

Клинический пример № 1. Пациент Б. 76 лет (1948 г. р.), диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение высокой эндоскопической и гистологической активности, резистентное к базисной терапии. Тяжелая атака, осложненная кишечным кровотечением. Хроническая постгеморрагическая анемия средней степени тяжести. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 2 ст. 2 ф. кл. Гипертоническая болезнь 2 ст. 2 ст., риск 3, аортокоронарное шунтирование в 2013 году. Из анамнеза известно, что в 2013 году, через 8 месяцев после операции на сердце, впервые начал беспокоить жидкий стул до 3–4 раз в сутки. Учитывая сопутствующую патологию сердца, исключался ишемический колит. Через 2 месяца после появления симптомов выполнена колоноскопия, по данным которой диагностирован ЯК. Диагноз подтвержден гистологически. На фоне приема сульфасалазина 4 г в сутки клинические проявления ЯК полностью купировались. В 2014 году пациент находился на стационарном лечении в отделении колопроктологии по поводу тяжелой атаки заболевания в ГУЗ «Краевая Клиническая Больница» г. Чита. На фоне антибактериальной терапии, инфузий глюкокортикостероидов (ГКС – 2 мг/кг) стул нормализовался, явления астенизации не беспокоили, назначена базисная терапия: азатиоприн (2 мг/кг), салицилаты (4 г/сутки), что позволило достичь ремиссии заболевания на протяжении последующих четырех лет. В ноябре 2019 года пациент госпитализирован в отделение колопроктологии с жалобами на субфебрильную температуру, диарею до 15 раз в сутки, прожилки крови и слизи в жидких каловых массах, многократные тенезмы, нарастающие слабость, недомогание.

На фоне инфузионной терапии с введением ГКС (2 мг/кг) частота стула не уменьшалась. Ректороманоскопия при поступлении (27 см): слизистая оболочка прямой кишки ярко гиперемированная, отечная, с наличием обширных язвенных дефектов сливного характера, с формированием воспалительных полипов и фибринозно-гнойными наложениями, просвет толстой кишки заполнен кровью с примесью гноя, гаустрация отсутствовала (3 балла по Schroeder; индекс Мейо 11 баллов). В общем анализе крови выявлен сдвиг лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты: $10,3 \times 10^9$) с прогрессирующей анемией (18.11.2019 – 115 г/л; 22.11.2019 – 76 г/л), СОЭ 69 мм/час. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинина (134 ммоль/л), гипоальбуминемия (35,25 г/дл.; норма: 53,0–68,0), повышение С-реактивного белка (18.11.19 – 12 мг/л), водно-электролитные нарушения. На фоне проводимого лечения в течение 7 дней отмечалась отрицательная динамика. На фоне развившегося кровотечения выполнена КПЭ. Гистологическое исследование удаленной кишки демонстрировало выраженные воспалительные изменения с формированием псевдополипов, крипт-абсцессов, явных эрозий и воспалительной инфильтрацией серозной оболочки кишки (5 степень гистологической активности ЯК по Гебсу). Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжалась инфузионно-корректирующая, антибактериальная терапия, трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Показатели лабораторных исследований демонстрировали вариант нормы. В рамках участия в нашем исследовании проведено генетическое тестирование. Среди изученных показателей у больного имелись генетические факторы риска КПЭ: $ITGA4(rs1449263)AG$; $ITGB7(rs11574532)TT$; тотальное поражение толстой кишки-2. Вычислен коэффициент логистической регрессии (0,9998) что соответствовало высокому риску КПЭ у пациента (пороговое значение 0,9994).

Клинический пример № 2. Пациентка М. 37 лет. С января 2016 года страдает ЯК с тотальным поражением толстой кишки, хроническое рецидивирующее течение. По данным илеоколоноскопии, в дебюте заболевания определена умеренная активность воспалительного процесса. На фоне приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты (4 г/сутки) внутрь и ректально по схеме «терапии выходного дня» удалось достичь эндоскопической ремиссии ЯК, затем доза салицилатов снижена до поддерживающих значений (2 г/сутки). В августе 2020 года по поводу средне-тяжелой атаки заболевания перорально назначен

преднизолон (1 мг/кг) по снижающей схеме (отмена 5 мг в неделю). В качестве базисной терапии пациентка получала таблетки азатиоприна (2 мг/кг). Через одну неделю после начала приема ГКС появились жалобы на снижение зрения. Во время офтальмоскопии диагностирован отек зрительного нерва. Учитывая изменившуюся клиническую ситуацию, преднизолон отменен, назначен буденофальк (9 мг/сутки) с положительным эффектом: дефекации 1-2 раза в день, оформленным калом без патологических примесей. Через месяц после начала приема азатиоприна в общем анализе крови диагностирована лейкопения ($2,3 \times 10^9$), в связи с чем препарат отменен. Пациентка продолжала получать 5-АСК (4 г/сутки). Через месяц после отмены азатиоприна вновь появилась диарея 4-7 раз в сутки с прожилками крови, гноя и слизи в каловых массах. В лабораторных показателях крови, мочи изменений не выявлено. Показатели фекального кальпротектина с августа по декабрь 2020 года зафиксированы в интервале от 800 до 1800 мг/г. Илеоколоноскопия (11.11.2020): эндоскопическая картина с терминального отдела тонкой кишки до сигмовидного отдела без патологических изменений. Слизистая оболочка сигмовидной кишки ярко гиперемированная, отечная, с отсутствием сосудистого рисунка и мелкими язвенными дефектами. В прямой кишке - наложения фибрина, мелкие язвенные дефекты и контактная кровоточивость. Эндоскопическая картина соответствовала 2 баллам по Schroeder (умеренной активности), полный индекс Мейо составил 8 баллов. Гистологическое исследование демонстрировало выраженные воспалительные изменения с формированием крипт-абсцессов, явных эрозий и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кишечной стенки (5 степень гистологической активности ЯК по Гебсу). Согласно клинко-генетическим данным пациентки ((ITGA4(rs1449263)AG – 1, тотальное поражение толстой кишки – 2, ITGB7(rs11574532) TT – 0; возраст дебюта ЯК меньше 40 лет – 1), рассчитан коэффициент логистической регрессии (0,9997), что соответствовало высокому риску оперативного лечения (пороговое значение 0,9994).

Учитывая хроническое непрерывное активное течение заболевания с развитием побочных реакций на ГКС и иммуносупрессоры, 5.12.2020 пациентке назначена генно-инженерная биологическая монотерапия селективным ингибитором кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб. По результатам колоноскопии (14.08.2023) и гистологического исследования диагностирована эндоскопическая ремиссия с отсутствием признаков гистологической активности заболевания, которая сохраняется в настоящее время. Фекальный кальпротектин в диапазоне нормальных значений (до 50 мг/г).

Заключение

Ретроспективный расчет риска КПЭ у пациентов при помощи модели прогнозирования выявил исходно высокий риск операции у обоих пациентов. Своевременное назначение таргетной терапии блокаторами кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ во втором клиническом примере позволило избежать КПЭ и достичь гистологической ремиссии заболевания, что демонстрирует эффективность и возможность применения ее в практическом здравоохранении.

Информация о спонсорстве

Финансирование осуществлялось ФГБНУ «ИНЦХТ» за счет средств на утвержденную НИР и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России – на проведение молекулярно-генетических исследований.

Дополнительная информация

Исследование выполнено в рамках проведения НИР «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (N государственной регистрации 01201280993) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ «ИНЦХТ»). Представленный к публикации материал является фрагментом диссертационной работы «Клинко-генетические предикторы риска хирургического лечения пациентов с язвенным колитом».

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Язвенный колит». 2020. Ссылка активна на 12.12.2022. [Clinical recommendations “Ulcerative colitis.” 2020. Accessed December 12, 2022. (In Russian)]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb:
2. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Satsangi J. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(7):1211-1221. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa265
3. Shi W, Zou R, Yang M, Mai L, Ren J, Wen J, Liu Z, Lai R. Analysis of Genes Involved in Ulcerative Colitis Activity and Tumorigenesis Through Systematic Mining of Gene Co-expression Networks. *Frontiers in network physiology*. 2019;(10):662. DOI: 10.3389/fphys.2019.00662
4. Lynch W, Hsu R. Ulcerative Colitis. 2023; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
5. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Марковский АВ. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(3):15-20. [Zhilin IV, Chashkova

EYu, Zhilina AA, Markovskiy AV. The predictive value of intestinal $\alpha 4\beta 7$ integrin gene polymorphism in patients with ulcerative colitis. *Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021; 10(3):15-20. (In Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211003115

Сведения об авторах:

Жилин Иван Валерьевич, аспирант, врач-колопроктолог, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 672038, г. Чита, ул. Кожанского, д. 7; Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)4829281; e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

Чашкова Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, врач-колопроктолог, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(983)2427002; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Коротаева Наталья Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, врач-колопроктолог, к.м.н., Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(902)5768190; e-mail: korotaeva.natali@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

Пак Евгений Владиславович, заведующий отделением колопроктологии, врач-колопроктолог, Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(983)4069634; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

Author information

Ivan V. Zhilin, postgraduate student, coloproctologist, assistant of the department of hospital surgery, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Regional Clinical Hospital; Address: 7, Kohanskogo str., Chita, Russian Federation 672038; Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)4829281; e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

Elena Yu. Chashkova, head of the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, coloproctologist, Candidate of Medical Science, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" Hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(983)2427002; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Natalia S. Korotaeva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, Coloproctologist, Candidate of Medical Science, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" Hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(902)5768190; e-mail: korotaeva.natali@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

Evgeny V. Pak, Head of the Department of Coloproctology, coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(983)4069634; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

Дата поступления: 27.12.2022
Дата рецензирования: 20.02.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 12 July 2023
Revision Received 20 February 2024
Accepted 26 March 2024