



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА науча и практика

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE



2023

Том 6 №

4



ISSN 2658-6681

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606

от 14.12.2018 г.

Включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук распоряжением Минобрнауки России № 427-р от 09.12.2020 г.

Подписной индекс: 81094
Свободная цена

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

**Заместитель
главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.

Технический редактор:

Савельева З.А.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано

в ООО «Красногорская типография»
143430, Моск. обл., г. Красногорск,

Коммунальный кв., д.2

Подписано в печать

Печать с оригинала автора

Заказ № . Тираж 1000 экз.

Формат 60x90/8

Бумага офсетная 80 г/м²

Объем печ. л.

Вышел в свет 2023 г.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит 6 раз в год

Учредитель ФГБУ "НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого"

Минобороны России

Основан в 2018 г.

Том 6 • №4 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Д.М.Н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А., д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И., д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Гребенюк А.Н., д.м.н. Гуляев Н.И., д.м.н. Дмитращенко А.А., д.м.н. Зиновьева О.Е., член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М., д.м.н. Иванов Д.В., д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А., д.м.н. Карандин В.И., д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н., д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В., д.м.н. Лищук А.Н., д.м.н. Ломакин М.В., д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А., д.м.н. Мироненко В.А., д.м.н. Овечкин И.Г., д.м.н. Овчинников Ю.В., д.м.н. Ойроткинова О.Ш., д.м.н. Полунина Е.Г., д.м.н. Сабиров Д.Р., д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Стеклов В.И., д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Сухоруков А.Л., к.м.н. Тарасенко Г.Н., д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А., акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б., д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н., д.м.н. Шикина И.Б., д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Эскина Э.Н., д.м.н. Юдин В.Е., д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала
адрес Учредителя (редакции) 143420 Московская обл.,
г/о Красногорск, п. Новый, тер. 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, д.1



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications. Registration number series ПИ № ФС77-74606 от 14.12.2018.

It is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission, in which the main results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of medical Sciences should be published by order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 427-r of 09.12.2020.

Subscription Index: 81094
Free price

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

Technical Editor:
Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»
143430, Moscow. region, the city of
Krasnogorsk, Communal square, 2

Signed in print

Print from the original author

Order № . Edition 1000 copies.

Format 60x90/8

Offset paper 80 g/m²

Volume of the furnace. I

Published in 2023

GOSPITALNAYA M E D I C I N A

NAUKA I PRACTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

6 times a year

Founder of the Vishnevsky Scientific Medical Center
for High Medical Technologies of the Ministry of
Defense of the Russian Federation. Founded in 2018

Vol. 6 • №4 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasiliev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., PhD, DSc Gulyaev N.I., PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., D, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G. MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Ovchinnikov Y.S., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Polunina E.G., MD, PhD, DSc Sabirov D.R., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Steklov V.I., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., MD, PhD, DSc Sukhorukov A.L., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shikina I.B., MD, PhD, DSc Shlyifer S.I., MD, PhD, DSc Eskina E.N., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles,
contact the editorial office of the journal
address of the Founder (editorial office) 143420, Krasnogorsk, Novyyi
village, Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky. 1

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

Зиновьев П.А., Алехнович А.В., Яменсков В.В., Киселевский М.В., Шубина И.Ж. КОРЕЛЛЯЦИЯ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА СО СТЕПЕНЬЮ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ5
Тарасенко Г.Н., Ламоткин И.А., Тарасенко Ю.Г., Ламоткин А.И. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ14
Белякова Г.Л., Гладько В.В., Масюкова С.А., Сорокина Е.В., Тарасенко Г.Н. ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ АКНЕ19
Сормолотова И.Н., Шайковская Е.В., Кибалина И.В. ОСОБЕННОСТИ АЛОПЕЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ25
Иволгин А.Ф., Мазур А.С., Авсейцева Т.Ю. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ32
Фоминых Е.М., Зубрицкий В.Ф. НОВЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОПЕРАЦИЙ37
Переходов С.Н., Даренков С.П., Саркисян А.Д., Шаповаленко Т.В., Агамов З.Х. АНАЛИЗ АКТУАЛЬНОСТИ ПЕНИЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ЦИСТЭКТОМИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ47
Александрович А.С. ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА, УРОВНЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ53

Профилактическая медицина

Зоричева А.Л. ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ: ПРОБЛЕМЫ, УСПЕХИ, ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)59
Ковалев С.П., Яшина Е.Р., Турзин П.С., Лукичев К.Е., Астрелина Т.А., Ушаков И.Б. АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ69

CONTENTS

Clinical medicine

- Zinovev P.A., Alechnovich A.V., Yamenskov V.V., Kiselevskiy M.V., Shubina I.Zh.**
CORRELATION BETWEEN FIBRINOGEN LEVEL AND GRADE OF ISCHEMIA
IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS5
- Tarasenko G.N., Lamotkin I.A., Tarasenko Yu.G., Lamotkin. A.I.**
A CLINICAL CASE OF THE COMPLEXITY OF THE DIAGNOSIS
OF LYMPHOPROLIFERATIVE SKIN DISEASE14
- Belyakova G.L., Gladko V.V., Masyukova S.A., Sorokina E.V., Tarasenko G.N.**
OBJECTIVE ASSESSMENT OF STRESS LEVELS IN ACNE PATIENTS19
- Sormolotova I.N., Shaykovskaya E.V., Kibalina I.V.**
FEATURES OF ALOPECIA AFTER CORONAVIRUS INFECTION25
- Ivolgin A.F., Mazur A.S., Avseitseva T.Y.**
PHARMACOTHERAPY OF NEUROPATHIC PAIN SYNDROME IN
PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY32
- Fominykh E.M., Zubritskiy V.F.**
NEW INTEGRATED APPROACHES TO THE PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC
COMPLICATIONS OF OPERATIONS37
- Perehodov S.N., Darenkov S.P., Sarkisyan A.Dz., Shapovalenko T.V., Agamov Z.H.**
ANALYSIS OF THE RELEVANCE OF PENIL REHABILITATION IN PATIENTS
AFTER RADICAL PROSTATECTOMY AND CYSTECTOMY. LITERATURE REVIEW47
- Aleksandrovich A.S.**
STUDYING THE QUANTITY OF STABLE NITROGEN METABOLITES, THE LEVEL OF PRO-
AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BLOOD OF PREGNANT AND NEWBORNS53

Preventive medicine

- Zoricheva A.L.**
PRIMARY HEALTH CARE IN INDIVIDUAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION:
PROBLEMS, SUCCESS, PROSPECTS59
- Kovalev S.P., Yashina E.R., Turzin P.S., Lukichev K.E., Astrelina T.A., Ushakov I.B.**
ADDITIVE TECHNOLOGIES IN EXTREME MEDICINE69

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 616-085:616.13-004.6

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.22.49.032

© Коллектив авторов, 2023

Зиновьев П.А.¹, Алехнович А.В.¹, Яменсков В.В.¹, Киселевский М.В.², Шубина И.Ж.²

КОРЕЛЛЯЦИЯ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА СО СТЕПЕНЬЮ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневого» Минобороны России

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Аннотация. Атеросклероз сосудов приводит к нарушению кровотока в органах и тканях за счёт стенозирования или окклюзии сосудов бляшками, следствием чего в некоторых случаях является атеротромбоз – возникновение тромба на месте изъязвления и разрыва нестабильной бляшки. Для ранней диагностики заболевания были предложены некоторые плазменные биомаркёры воспаления, в число которых входит фибриноген. Целью данного исследования являлось выявление корреляции уровня фибриногена со степенью ишемии нижних конечностей у пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, заболевание периферических артерий, фибриноген.

Zinovev P.A.¹, Alechnovich A.V.¹, Yamenskov V.V.¹, Kiselevskiy M.V.², Shubina I.Zh.²

CORRELATION BETWEEN FIBRINOGEN LEVEL AND GRADE OF ISCHEMIA IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

¹FSBI «National Medical Research Center high medical technologies of A.A. Vishnevskiy» the Minister of Defense of Russia

²FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» Ministry of health of Russia

Abstract. Atherosclerosis results in organs and tissues hemodynamic disorders called by vessel stenosis or occlusion by plaques, in some cases atherothrombosis occurs in the place of plaque rupture and ulceration. To diagnose that disease in the beginning some plasmic inflammation biomarkers were proposed, as fibrinogen. Aim of work was mark of correlation between fibrinogen level and grade of ischemia in patients with atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, peripheral arterial disease, fibrinogen.

Введение

Заболевание периферических артерий (ЗПА) является одним из проявлений атеросклероза сосудов, приводящее к нарушению кровотока в органах и тканях за счёт стенозирования или окклюзии сосудов атеросклеротическими бляшками, следствием чего в некоторых случаях является атеротромбоз – возникновение тромба на месте изъязвления и разрыва нестабильной бляшки. Особое внимание заслуживают пациенты с поражением артерий нижних конечностей, поскольку распространённость ЗПА в данном бассейне продолжает расти и в настоящее время составляет 5% населения в возрасте от 45 до 49 лет и до 18% населения в возрасте от 85 до 89 лет [1, 2]. Заболевание характеризуется высоким процентом инвалидизации населения и резкому снижению качества их жизни, а также увеличению показателей смертности [3]. Ввиду наличия системного характера поражений сосудов при атеросклерозе пациенты с ЗПА имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [4, 5].



Рис. 1. Влияние фибриногена на свёртывание крови и сосудистую стенку

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

Фибриноген играет одну из важных ролей в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений (Рис. 1). Повышенные уровни фибриногена в плазме могут указывать на высокий риск развития инсуль-

та, ишемической болезни сердца и заболевания периферических артерий [6], поэтому фибриноген можно рассматривать в качестве потенциального маркера сосудистых заболеваний до их клинических проявлений.

Целью нашего исследования являлось выявление корреляции уровня фибриногена со степенью ишемии нижних конечностей у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, лечившихся в условиях отделения сосудистой хирургии.

Материалы и методы

В исследование включено 160 человек (142 мужчины и 18 женщин), которые проходили лече-

ние в отделении сосудистой хирургии НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого в период с сентября 2020 г. по февраль 2021 г. Возраст пациентов варьировал от 60 до 93 лет, медиана составила 71 год. Возрастные группы пациентов распределились следующим образом: возраст 60-70 лет – 69 чел., 71-80 лет – 71 чел., лица старше 80 лет – 20 чел.

Среди общего числа включенных пациентов зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет – 80 человек (50%), гипертоническая болезнь 3 стадии с риском сердечно-сосудистых осложнений 4 – 115 человек (71,8%), нарушения мозгового кровообращения в ана-

Группа пациентов с нормальным фибриногеном (1,54-4,00 г/л) (n=82)

Таблица 1

Возраст пациентов и наличие курения в анамнезе

Параметры	Возраст 60-70 лет	Возраст 71-80 лет	Возраст старше 80 лет	Курение в анамнезе
Кол-во человек (%)*	45,6	37,0	17,4	24,0

Таблица 2

Наличие заболеваний в анамнезе

Заболевания	ГБ III ст., риск ССО 4	Сахарный диабет	ОИМ в анамнезе	ОНМК в анамнезе
Кол-во человек (%)	45,6	33,7	24,0	26

Таблица 3

Толщина комплекса интима-медиа

КИМ	КИМ 1,0-1,1 мм	КИМ 1,1-1,2 мм	КИМ более 1,2 мм
Кол-во человек (%)	5,4	46,7	26,1

Группа пациентов с высоким фибриногеном (выше 4,00 г/л) (n=78)

Таблица 4

Возраст пациентов и наличие курения в анамнезе

Параметры	Возраст 60-70 лет	Возраст 71-80 лет	Возраст старше 80 лет	Курение в анамнезе
Кол-во человек (%)*	53,8	32,7	13,5	27,0

Таблица 5

Наличие заболеваний в анамнезе

Заболевания	ГБ III ст., риск ССО 4	Сахарный диабет	ОИМ в анамнезе	ОНМК в анамнезе
Кол-во человек (%)	36,5	40,4	23,0	23,0

Таблица 6

Толщина комплекса интима-медиа

КИМ	КИМ 1,0-1,1 мм	КИМ 1,1-1,2 мм	КИМ более 1,2 мм
Кол-во человек (%)	15,4	44,2	25,0

* процент встречаемости параметра считался отдельно в каждой группе от числа пациентов с высоким фибриногеном и от числа пациентов с нормальным фибриногеном

ГБ-гипертоническая болезнь

ОИМ-острый инфаркт миокарда

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

КИМ — комплекс интима-медиа

мнезе было у 42 человек (26,2%), инфаркты миокарда в анамнезе были у 54 человек (33,7%), при этом у 7 человек (4,4%) нарушения мозгового кровообращения были давностью до года, среди пациентов с перенесёнными инфарктами миокарда во всех случаях давность события была более 1 года.

Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с уровнем фибриногена:

1. Пациенты с нормальным уровнем фибриногена (1,54-4.00 г/л) при поступлении, 82 чел. (51,2%).

2. Пациенты с повышенным уровнем фибриногена (уровень – выше 4.00 г/л) при поступлении, 78 чел. (48,7%).

Возраст пациентов, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также толщина комплекса интима-медиа сосудов головы и нижних конечностей в каждой из 2 групп представлены в таблицах 1-6.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программных пакетов MS Excel, 2016. Результаты экспериментов представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Сравнительный анализ межгрупповых данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия учитывали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Данные по каждой группе пациентов проанализированы с помощью базы данных клинических и молекулярно-биологических параметров при атеросклерозе кровеносных сосудов [7]. Анализ групп пациентов приведён в таблице 7.

Группа с нормальным уровнем фибриногена

Отмечено, что в 1 группе лиц с нормальным уровнем фибриногена (1,54 - 4.00 г/л) 52,5% пациентов были с поражением только 1 сосудистого бассейна, в то время как в группе лиц с высоким фибриногеном – 39,7%. Поражение 2 и более 2 сосудистых бассейнов во 2 группе встречалось в 30 и 17% случаев соответственно, что говорит об уменьшении выраженности атеросклеротического процесса у пациентов 2 группы.

Количество лиц с критической ишемией нижних конечностей составляло 34% по сравнению с 43,6% во 2 группе, количество пациентов с ХАН 2 Б ст. по А.В. Покровскому составляло 66% по сравнению с 28% лиц во второй группе. Сравнивая обе группы в зависимости от степени ишемии нижних конечностей можно говорить об убывании встречаемости более высокой степени ишемии в группе с нормальным фибриногеном в отличие от группы с повышенным фибриногеном.

Таблица 7

Характеристика групп пациентов с нормальным и повышенным уровнем фибриногена.*

Группа	1 с.б.	2 с.б.	>2 с.б.	ХИУПК	Операции на различных органах, давностью до 1 мес.	ХАН 2 Б	ХАН 3	ХАН 4	Проведены операции на сосудах
1(н.ф.) 82 чел.	44 чел./ 52,5%	24 чел./ 30%	14 чел./ 17,5%	28 чел./ 34%	10 чел./ 12,2%	54 чел./ 66%	14 чел./ 17%	14 чел./ 17%	26 чел./32%
2(в.ф.) 78 чел.	31 чел./ 39,7%	34 чел./ 43,6%	13 чел./ 10,3%	34 чел./ 43,6%	4 чел./ 5.1%	22 чел./ 28% с.з.ф. 4,7\pm0,4 (p<0,05)	6 чел./ 7,6% с.з.ф. 4,9 \pm1,7 (p<0,05)	28 чел./ 36% с.з.ф. 5,3\pm0,8 (p<0,05)	33 чел./42,1%

*Примечание: проценты считались отдельно от количества пациентов в группе. Порядок расположения цифр в ячейке (кол-во чел./процент от количества пациентов в группе)

с.б.- сосудистый бассейн

ХИУПК – хроническая ишемия, угрожающая потерей конечностей

ХАН - хроническая артериальная недостаточность

в.ф. - высокий фибриноген

н.ф. - нормальный фибриноген

с.з.ф.-среднее значение фибриногена

Оперативное вмешательство в 1 группе выполнено в 32% случаев, что меньше, чем во 2 группе (42,1%).

Группа с повышенным уровнем фибриногена

Отмечено, что во 2 группе лиц с высоким фибриногеном (выше 4,00 г\л) 43,6% пациентов были с критической ишемией нижних конечностей (хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (хроническая артериальная недостаточность 3-4 ст. по А.В. Покровскому). Она представляет собой симптомокомплекс, включающий в себя боли покоя в нижних конечностях, наличие трофических язв нижних конечностей. Следует отметить, что у лиц с ХАН 3 ст. по А.В. Покровскому (7,7%) среднее значение фибриногена было меньше, чем у лиц с ХАН 4 ст. по А.В. Покровскому (36%) (**4,9 г\л±1,7(p<0,05)** и **5.3 г\л ±0,8 (p<0,05)** соответственно), что может быть обусловлено наличием дополнительного источника воспаления у последней группы (язв, гангрены), что приводит к увеличению фибриногена в крови. При этом отмечено, что у 43,6% пациентов были поражены одновременно 2 сосудистых бассейна, что говорит о выраженности атеросклеротического процесса.

Также было отмечено повышение фибриногена у лиц с ХАН 2 б ст. (22 чел., 28%), среднее значение составило **4,7 г\л±0,4 (p<0,05)**, что косвенно может говорить о наличии у этих лиц хронического воспаления, которое является одним из факторов, влияющих на развитие атеросклероза.

Повышение фибриногена у лиц с ХАН 3 и ХАН 4 ст. также может говорить о наличии хронического воспаления, однако можно предположить, что более выраженное увеличение концентрации фи-

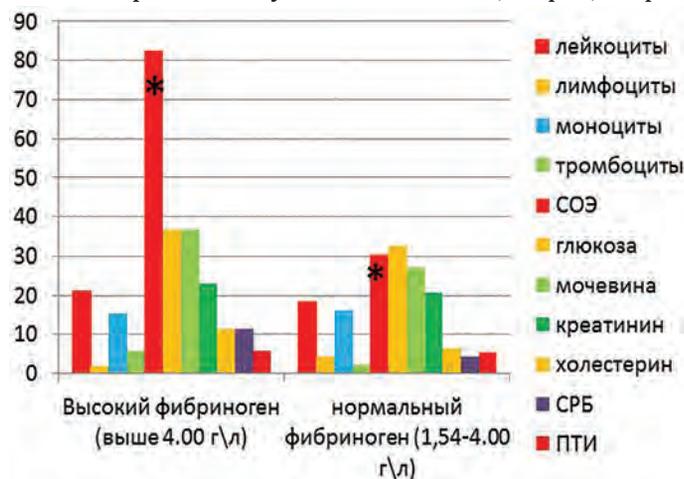


Рис. 2. Частота встречаемости повышенных уровней биомаркеров (%) в группах пациентов по уровню фибриногена * $p < 0,05$

СРБ — С-реактивный белок

ПТИ-Протромбиновый индекс

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

бриногена в крови у данной группы пациентов может быть обусловлено активацией свёртывающей системы крови при эрозии/разрыве бляшки, что клинически проявляется увеличением степени ишемии органа-мишени.

У 42,1% пациентов были выполнены реконструктивные операции на сосудах, что говорит о неэффективности консервативного лечения в данной группе пациентов и о высокой степени поражения различных сосудистых бассейнов.

В группах пациентов с высоким и нормальным фибриногеном проведена оценка наличия повышенных показателей крови, указывающих на наличие факторов риска развития атеросклероза. Результаты представлены на рис. 2.

Повышенный показатель СОЭ встречался гораздо чаще в группе лиц с повышенным фибриногеном, частота встречаемости составила 82,7%, в то время как в группе лиц с нормальным фибриногеном она составляла 30%, $p < 0,05$, т.е. разница статистически значима. Это может говорить о наличии в данной группе хронического воспалительного ответа, который является фактором риска развития атеросклероза.

Обсуждение.

На развитие атеросклероза влияет много факторов, среди них можно отметить активацию системы свёртывания крови в зоне образования бляшек, прогрессирование эндотелиальной дисфункции [3, 6], а также воспаление [8-10]. Для ранней диагностики ЗПА были предложены плазменные биомаркеры воспаления, в число которых входят цитокины, белки острой фазы воспаления, маркеры эндотелиальной дисфункции и субпопуляции тучных клеток и моноцитов [8]. Различные типы клеток (макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты), участвующих в воспалительных процессах, способствуют эрозии и разрыву атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге приводит к атеротромбозу [11-13]. Следует отметить, что воспалительные реакции тесно связаны со свёртываю-

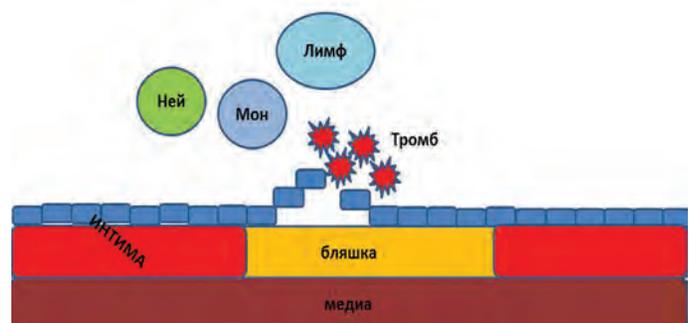


Рис. 3. Атеротромбоз

Ней – нейтрофилы, Мон – моноциты-макрофаги, Лимф – лимфоциты, Тромб – тромбоциты

щей системой крови, при воспалении усиливается её свёртывающая способность.

Одним из показателей крови, который повышается при воспалительном ответе, является фибриноген – фактор свёртывания крови (фактор I), обуславливающий развитие большого числа патологических реакций, таких как разрастание эндотелия и усиление сократимости гладкомышечных клеток, что приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Также фибриноген усиливает агрегацию тромбоцитов и адгезию эритроцитов, что увеличивает вязкость крови [14-16]. Следует отметить, что синтез фибриногена гепатоцитами регулируется уровнем цитокинов, концентрация которых увеличивается в ответ на различные воспалительные процессы [17-24]. Также фибриноген является маркером начала заболевания периферических артерий, что было рассмотрено в исследовании Smith F. et al. (Эдинбургское исследование), где среди 1592 человек (возраст составлял 55-74 лет) концентрация фибриногена и фактора фон Виллебранда была выше у пациентов с клиническими проявлениями заболеваний периферических артерий, что позволило сделать вывод о влиянии высокого уровня фибриногена на развитие атеросклеротического процесса [25].

Поэтому фибриноген представляет интерес как биомаркер, реагент острой фазы воспаления и один из основных факторов свёртывания крови, которому уделяется пристальное внимание в контексте заболевания периферических артерий (ЗПА) [25-29]. Наличие ЗПА и повышенный уровень фибриногена тесно связаны между собой [30]. Кроме того, фибриноген плазмы крови может способствовать развитию ЗПА в общей популяции [31, 32]. Также было показано, что концентрация фибриногена увеличивается с возрастом [6]. В исследовании CARDIA выявлена связь между высокой концентрацией фибриногена и увеличением с возрастом толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов [26]. В нашем исследовании при оценке уровня фибриногена у групп пациентов с различной толщиной комплекса интима-медиа в группе лиц с КИМ 1,0-1,1 мм среднее значение фибриногена составило $3,8 \text{ г/л} \pm 0,4$ ($p < 0,05$), в группе лиц с КИМ 1,1-1,2 мм - $3,9 \text{ г/л} \pm 0,3$ ($p < 0,05$), в группе лиц с КИМ $> 1,2$ мм среднее значение составило $3,7 \text{ г/л} \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Таким образом, нами не наблюдалось связи между повышенной концентрацией фибриногена и увеличением толщины КИМ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом сосудов.

Также было показано, что фибриноген является предиктором смертности вследствие возникнове-

ния фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями периферических артерий [23, 24].

В нашей работе проведена попытка выявить корреляцию уровня фибриногена со степенью ишемии нижних конечностей, а также проследить одновременное повышение фибриногена с другими показателями крови, отражающими факторы риска развития атеросклероза.

Среди 160 пациентов рассматривались такие факторы риска, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь 3 стадии с риском сердечно-сосудистых осложнений 4, наличие курения в анамнезе, также оценивалось наличие или отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда вне зависимости от срока давности.

Среди факторов риска курение, диабет и гипертоническая болезнь также рассматриваются другими авторами [3], при этом также добавляется дислипидемия. В нашем исследовании все пациенты принимали статины, что не позволило включить дислипидемию в факторы риска, учитывая изначально нормальный уровень липидов у пациентов на фоне проводимого лечения.

При разделении пациентов на группы в зависимости от уровня фибриногена, в каждой из групп оценивалась толщина комплекса интима-медиа сосудов головы и шеи и нижних конечностей, степень ишемии нижних конечностей, число вовлечённых в атеросклеротический процесс сосудистых бассейнов. В исследовании Green D. et al выявлена положительная корреляция между повышенным уровнем фибриногена и толщиной комплекса интима-медиа сосудов [33]. В нашем исследовании в обеих группах пациентов наблюдалось практически равное соотношение количества человек, выраженное в процентах, с КИМ 1,1-1,2 мм и КИМ более 1,2 мм, в то время как процент пациентов с КИМ 1,0-1,1 мм в группе с повышенным фибриногеном составлял 15,4 % в отличие от 5,4% лиц во второй группе ($p < 0,05$), что указывает на влияние повышенной концентрации фибриногена на развитие атеросклероза в начальной стадии.

В группе с повышенным уровнем фибриногена более 40% пациентов имели хроническую ишемию, угрожающую потерей конечности. Более чем в 40% случаев высокий фибриноген сопровождался поражением 2 сосудистых бассейнов, а процент ХАН 3 ст. и 4 ст. по А.В. Покровскому в группе лиц с повышенным фибриногеном составлял 7,6 и 36% соответственно, в то время как в группе лиц с нормальным фибриногеном процент пациентов с ХАН

3 ст. и 4 ст. по А.В. Покровскому составлял по 17% в каждой из групп. Данные показывают, что частота встречаемости повышенного фибриногена в группе лиц с ХАН 4 ст. выше, чем процент нормального фибриногена. В исследованиях Wieszór R. et al. также наблюдалось повышение фибриногена у лиц, страдающих критической ишемией конечности, однако кроме фибриногена также оценивался уровень тканевого фактора в крови [4].

В исследовании Kremers V. были рассмотрены 21 473 человек с заболеванием периферических артерий. 8 378 (39%) имели ХАН 2 Б по Покровскому-Фонтейну, 5 313 (24,7%) – ХИУПК. Таким образом, процент угрожающей ишемии нижних конечностей был ниже, чем ишемии 2 Б ст. [1]. В нашем исследовании процент лиц с ХИУПК и ишемией 2 Б ст. среди общего числа пациентов составлял 38,7% и 47,6% соответственно, что также говорит о меньшем количестве человек с угрожающей ишемией нижних конечностей. При этом в группе лиц с высоким фибриногеном частота встречаемости ХИУПК составляла 43,6%, в то время как в группе лиц с нормальным фибриногеном – 34%, что говорит о связи между повышенным фибриногеном и наличием у пациентов критической ишемии нижних конечностей. В то же время частота встречаемости ХАН 2 Б ст. в группе

В исследовании Tzoulaki I. et al. увеличение концентрации фибриногена и Д-димера у пациентов было связано с прогрессированием атеросклероза, что говорит в пользу гипотезы о воспалительной природе атеросклероза, поскольку данные маркёры являются реактантами острой фазы воспаления [28].

Стоит отметить, что в нашем исследовании высокий уровень фибриногена был повышен не только у пациентов с ишемией нижних конечностей, но и с поражением магистральных артерий головы, что внесло коррективы в расчёт процента числа пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Ранее, было показано, что более высокая концентрация фибриногена отмечена у пациентов, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), кроме того, были повышены маркёры липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А 2 и сывороточного амилоида А; указанные три параметра характеризовались положительной корреляцией с высоким риском развития ОНМК [14]. Также увеличение концентрации фибриногена связано с высоким риском разрыва атеросклеротической бляшки, что может приводить к ОНМК [15].

В нашем исследовании для оценки повышенного уровня других показателей крови помимо фибриногена выбраны 11 позиций: лейкоциты, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, СОЭ, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, С-реактивный белок (СРБ), протромбиновый индекс (ПТИ).

Причины, по которым выбраны именно эти показатели, следующие. Повышение лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка может говорить о хроническом воспалительном ответе, который может обуславливать развитие атеросклероза, повышение глюкозы может говорить о наличии сахарного диабета и, как следствие, накоплении глюкозы в стенке сосудов, что приводит к нарушению трофики стенки сосуда и предрасполагает к развитию атеросклеротического поражения. Повышение уровня мочевины и креатинина может говорить о присутствии у пациента хронической почечной недостаточности, при которой отдельные метаболиты, накапливающиеся в организме человека, участвуют в продукции активных форм кислорода, что может приводить к повреждению эндотелия сосудов и также является одним из факторов развития атеросклероза сосудов.

Наконец, повышение холестерина говорит о наличии субстрата, необходимого для формирования атеросклеротической бляшки, а повышение ПТИ и тромбоцитов может говорить об увеличенной свёртывающей способности крови, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию атеротромбоза in situ при уже имеющемся атеросклеротическом процессе.

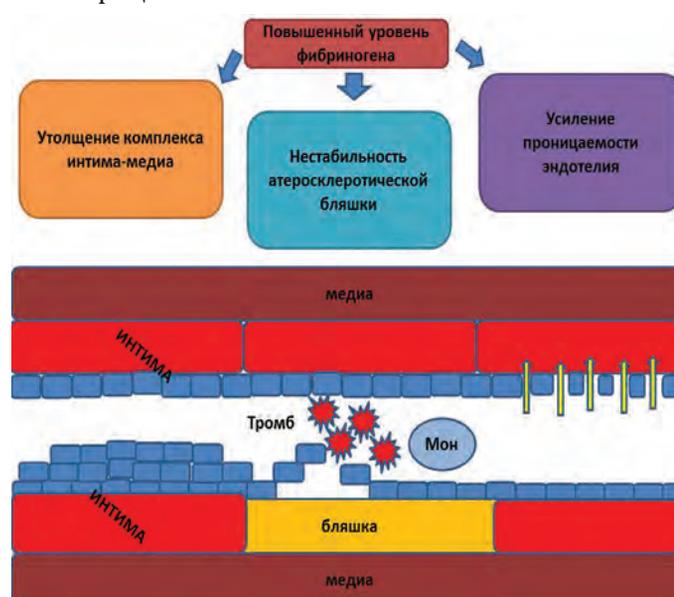


Рис. 4. Влияние повышенного уровня фибриногена на сосудистую стенку
Мон – моноциты-макрофаги, Тромб – тромбоциты

В нашем исследовании наиболее значимым являлось повышение СОЭ в группе лиц с высоким фибриногеном в 82,7% случаев, что позволяет сделать вывод о наличии у данных пациентов хронического воспаления, влияющего на развитие атеросклеротического процесса.

В различных исследованиях были предложены разнообразные комбинации маркёров, что позволило рассматривать их повышение отдельно и в сочетании друг с другом. Так, были рассмотрены такие показатели, как высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, Д-димер, натрийуретический пептид, кардиотропонин-Т. Повышение их концентрации оценивалось в качестве предикторов смертности у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [1].

При оценке маркёров значимыми у пациентов с заболеванием периферических артерий были повышения фибриногена, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, в нашем исследовании совместно с высоким фибриногеном в 82,7% отмечалось повышение СОЭ [3].

Отдельные исследования были посвящены взаимосвязи повышения маркёров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Так, в исследовании Mentí E. et al. у 74 человек оценивался уровень глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Пациенты были разделены на 2 группы по наличию эндотелиальной дисфункции путём измерения степени дилатации плечевой артерии после пережатия манжетой. Фибриноген был единственным из показателей, который был связан с функцией эндотелия, т.е. при низкой дилатации уровень фибриногена был высоким [19].

Некоторые авторы в своих работах указали на высокие концентрации тканевого фактора и фибриногена при рестенозе сосудов после реваскуляризации нижних конечностей [22]. У пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с хронической почечной недостаточностью высокие концентрации данных показателей усиливают процессы свёртывания крови, что проявляется повышением уровня комплекса тромбин-антитромбин, что предрасполагает к высокому риску тромботических осложнений [25, 26].

Фибриноген представляет интерес как биомаркёр воспаления, реагент острой фазы воспаления и один из основных факторов свёртывания крови, которому уделялось особое внимание в контексте

ЗПА [25-29]. Наличие ЗПА и повышенный уровень фибриногена тесно связаны между собой [30]. Кроме того, было показано, что фибриноген плазмы крови может способствовать развитию ЗПА в общей популяции [31-37].

Заключение

Наблюдается тесная корреляция между повышенным уровнем фибриногена в плазме и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет рассматривать гиперфибриногемию в качестве независимого предиктора сосудистых событий. Фибриноген может влиять на фенотип бляшек через несколько различных механизмов: усиление проницаемости эндотелия, внеклеточное накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образование «пенистых клеток»; индукция миграции моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; увеличение агрегации тромбоцитов; усиление воспаления [33-36].

В нашей работе выявлена взаимосвязь между повышением уровня фибриногена и уровнем СОЭ, что может говорить о взаимосвязи хронического воспаления с атеросклерозом. Однако требуется дальнейшая работа по изучению возможности использования фибриногена в совокупности с другими показателями в качестве возможного предиктора развития атеросклероза на ранних стадиях.

Литература

1. Kremers B., Wubbeke L., Mees B. et al. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:2018–2032. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314774
2. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382:1329–1340. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
3. Ceasovschi A., Sorodoc V., Onofrei (Aursulesei) V. et al. Biomarker Utility for Peripheral Artery Disease Diagnosis in Real Clinical Practice: A Prospective Study. *Diagnostics* 2020, 10, 723; 1-15. doi:10.3390/diagnostics10090723
4. Wiczór R., Kulwas A. and Rosc D. Implications of Hemostasis Disorders in Patients with Critical Limb Ischemia—An In-Depth Comparison of Selected Factors. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 659, 1-9; doi:10.3390/jcm9030659
5. Hamburg, N.M., Creager, M.A. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ. J.* 2017, 81, 281–289. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1286

6. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N. et al. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:69. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-69>; <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-69>
7. База данных клинических и молекулярно-биологических параметров при атеросклерозе кровеносных сосудов. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 202162259.
8. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: Mediators and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019, 16, 389–406. doi: 10.1038/s41569-019-0169-2.
9. Ilchiff Borissoff J., Spronk H.M.H. and ten Cate H. The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-1760. doi: 10.1056/NEJMr1011670.
10. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874. doi: 10.1038/nature01323.
12. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695. doi: 10.1056/NEJMr043430.
13. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
14. Tao L., ShiChuan W., DeTai Z. et al. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction. *J Clin Lab Anal.* 2020;34:1-7. <https://doi.org/10.1002/jcla.23084>
15. van Dijk A.C., Donkel S.J., Zadi T. et al. Association between fibrinogen and fibrinogen gamma' and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: plaque-At-RISK study. *Thromb Res.* 2019;177:130-135. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.030>
16. Cerit L. Fibrinogen and atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2):189-190. doi: 10.5935/abc.20170017
17. Lee S.J., Hong J.M., Lee S.E. et al. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes. *BMC Neurol.* 2017;17(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0865-7>
18. Signorelli S., Anzaldi M., Libra M. et al. Plasma Levels of Inflammatory Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Angiology* 2016, 67, 870–874. <https://doi.org/10.1177/0003319716633339>
19. Menti E., Zaffari, D., Galarraga T et al. Early Markers of Atherosclerotic Disease in Individuals with Excess Weight and Dyslipidemia *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(6):457-463 doi: 10.5935/abc.20160060.
20. Lu P., Liu J., Liu N. et al. Pro-inflammatory effect of fibrinogen and FDP on vascular smooth muscle cells by IL-6, TNF- α and iNOS. *Life Sci.* 2011;88(19-20):839-845. doi: 10.1016/j.lfs.2011.03.003.
21. Bleda S., De Haro J., Acin F. et al. Inflammatory burden predicts long-term outcomes in endovascular therapy in peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2013;27:459–466. doi:10.1016/j.avsg.2012.02.027
22. Owens C.D., Ridker P.M., Belkin M. et al. Elevated c-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2007;45:2–9; discussion 9. doi: 10.1016/j.jvs.2006.08.048.
23. Bartlett J.W., De Stavola B.L. and Meade T.W. Assessing the contribution of fibrinogen in predicting risk of death in men with peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost.* 2009;7:270–276. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03236.x
24. Doweik L., Maca T., Schillinger M. et al. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26:381–386. doi: 10.1016/s1078-5884(03)00340-x
25. Smith F., Lee A., Hau C. et al. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2000, 11, 43–50. PMID: 10691098.
26. Green D., Chan C., Kang J. et al. Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA study. *J Thromb Haemost* 2010;8:489-495. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03727.x.
27. Ridker P., Stampfer M. and Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J. Am. Med. Assoc.* 2001, 285, 2481–2485. doi:10.1001/jama.285.19.2481.
28. Tzoulaki I., Murray G., Price J. et al. Hemostatic Factors, Inflammatory Markers, and Progressive Peripheral Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2005, 163, 334–341. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj051>
29. Paraskevas K., Baker D., Vrentzos G. et al. The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thromb. Res.* 2008, 122, 1–12. doi: 10.1016/j.thromres.2007.06.003.
30. Jaba E., Grama A. Chapter 9, Analiza de corelatie

- si regresie. In Analiza Statistica cu SPSS sub Windows; Polirom: Iasi, Romania, 2004; pp. 232–268.
31. Azevedo W.F., Cantalice A.S., Gonzaga N.C. et al. Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents J Pediatr (Rio J). 2015;91(5):464-470. DOI: 10.1016/j.jpmed.2014.11.007.
32. Ishihara K., Kokubo Y., Yokota C. et al. Effect of plasma fibrinogen, high-sensitive C-reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: the Suita study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(10):2385-2389. doi: 10.15537/smj.2018.9.22630
33. de Moerloose P., Boehlen F. and Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. Semin Thromb Hemost 2010; 36:7-17. doi: 10.1055/s-0030-1248720.
34. Raggi P., Genest J., Giles J. et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis 2018, 276, 98–108. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
35. Маркевич П.С., Алехнович А.В., Кисленко А.М., Есипов А.А. Применение ультрафиолетового излучения в современной медицине (обзор литературы) / Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340. № 3. С. 30-36.
36. Кушнарёва Ю.Б., Паценко М.Б., Алехнович А.В. Клиническая эффективность применения монотерапии моноклональным иммуноглобулином G2 у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и непереносимостью статинов. Госпитальная медицина: наука и практика. 2019. Т.1. № 2. С. 50-53.
37. Лобанова Т.Н., Шарапов Г.Н., Есипов А.В., Павлова М.В., Алехнович А.В. Современная лабораторная диагностика нарушений гемостаза в клинической практике многопрофильного госпиталя. Госпитальная медицина: наука и практика. 2020. Т.1. № 4. С. 54-64.

Контакты авторов:

Зиновьев П.А.

e-mail: pashaz_1991@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.5 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.63.39.033 © Коллектив авторов, 2023

*Тарасенко Г.Н.^{1,2,3}, Ламоткин И.А.^{3,4}, Тарасенко Ю.Г.⁵, Ламоткин А.И.⁶***КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ**¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Россия² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, г. Москва, Россия⁴ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия⁵ АО Медси 2, КДЦ Медси на Красной Пресне, Москва, Россия⁶ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия

Аннотация. Авторы рассматривают трудности при диагностике лимфопролиферативных заболеваний кожи, которые могут разрешаться с помощью гистологического и иммуногистохимического методов исследования. Приводят пример, пациентки с лимфопролиферативным заболеванием кожи, у которой в постановке диагноза участвовали многие специалисты, в том числе многочисленные патоморфологи из различных медицинских учреждений. Однако окончательный диагноз был выставлен на основании клинических признаков и в результате длительного динамического наблюдения (в течение 5 лет).

Ключевые слова: лимфомы и псевдолимфомы кожи, заболевание лимфопролиферативное первичное кожное CD4+ из мелких и средних Т-лимфоцитов, трудности диагностики.

*Tarasenko G.N.^{1,2,3}, Lamotkin I.A.^{3,4}, Tarasenko Yu.G.⁵, Lamotkin. A.I.⁶***A CLINICAL CASE OF THE COMPLEXITY OF THE DIAGNOSIS OF
LYMPHOPROLIFERATIVE SKIN DISEASE**¹ FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia² FSBEI of Higher Professional Education «Russian medical academy continuous professional formation», Moscow, Russia³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia⁴ Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia⁵ JSC Medsi 2, CDC Medsi on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia⁶ Moscow Haass Medical and Social Institute, Moscow, Russia

Abstract. The authors consider difficulties in the diagnosis of lymphoproliferative skin diseases, which can be resolved using histological and immunohistochemical methods of investigation. Give an example, patients with a limfoproliferativny disease of skin at which many experts, including numerous pathologists from various medical institutions participated in diagnosis. However, the final diagnosis was made on the basis of clinical signs and as a result of long-term dynamic observation (for 5 years).

Keywords: lymphomas and pseudolymphomas of the skin, lymphoproliferative primary cutaneous CD4+ disease from small and medium T-lymphocytes, diagnostic difficulties.

Дифференциальная диагностика первичной лимфомы и псевдолимфомы кожи является сложной задачей. В постановке диагноза лимфопролиферативного заболевания кожи участвуют дерматологи, гематологи, онкологи, патоморфологи.

Лимфомы кожи – гетерогенная группа злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани и подразделяющихся на В- и Т-клеточные. Согласно современной классификации ВОЗ опухолей кожи 2018 года кожу поражают 27 видов лимфопролиферативных заболеваний, как первично поражающие кожный покров, так и наблюдаемые в результате распространения лимфом нодальных или экстранодальных [1]. При первично возникающем опухолевом процессе в коже устанавливается

диагноз первичной лимфомы кожи. Изменения, обнаруживаемые при неходжкинских лимфомах, первоначально развивающихся вне кожного покрова, оценивают как метастатические или вторичные [1, 2, 3]. Первичные лимфомы являются вторыми по частоте встречаемости (после гастроинтестинальных) среди экстранодальных неходжкинских лимфом с заболеваемостью равной 1:100 000 населения в год. В Европе Т-клеточные лимфомы составляют 75-80% всех первичных лимфом кожи, В-клеточные лимфомы кожи – 20-25% [4, 5]. В других частях земного шара первичные ЛК представлены в других соотношениях. ЛК дебютируют в возрасте 51+13,9 лет. Диагноз «ЛК» устанавливается в среднем через 5 лет от начала заболевания, так как ЛК

ошибочно принимают за доброкачественные кожные болезни: экзему, псориаз, бляшечный парапсориаз и др. При оценке общей выживаемости по Каплан – Мейеру 25% пациентов с лимфомами кожи умирают за 140 мес болезни и 50% за 350 мес. Медленная опухолевая прогрессия связана с тем, что лимфоидные клетки лимфом кожи обладают тканеспецифическим инстинктом дома. Поражение внутренних органов долго не возникает, так как опухолевые клетки лимфом кожи, циркулирующие с крово- и лимфотоком по всему организму, неспособны к пролиферации вне кожи. Они, как правило, возвращаются в кожу. Поражение внутренних органов происходит при появлении нового опухолевого клона у пациентов с лимфомами кожи. Данное рассуждение подтверждается тем, что опухолевое поражение длительно обнаруживается только в коже и новые очаги развиваются на различных участках кожного покрова. Больные с лимфомами кожи погибают от интеркуррентных заболеваний в 25% случаев, от прогрессирования лимфом кожи – в 70% и от тромбоза легочной артерии – в 5% [6, 7].

Псевдолимфомы – доброкачественные реактивные состояния кожи, характеризующиеся гистологическими признаками, напоминающими лимфомы кожи. Впервые термин «псевдолимфома» применили в 1966 г. G. Numan и S. Sommers при описании лимфаденопатии, вызванной длительным приемом фенитоина, которая клинически и гистологически напоминала злокачественную лимфому [8]. Причинами этих кожных состояний могут быть инфекции (*Borrelia burgdorferi*), травмы, вакцинация, укусы насекомых, акупунктура, ношение золотых серег, татуировки, гирудотерапия, прием медикаментов. Иногда этиология псевдолимфом остается неизвестной, и они рассматриваются как идиопатические [2, 10, 11, 12]. Существуют два клинических типа лимфоидной гиперплазии кожи: нодулярный и диффузный. Для первого типа характерно появление одного, реже нескольких безболезненных, резко отграниченных узелков или узлов, размером 1-2 см в диаметре, красноватого или красновато-коричневого или синюшного цвета (рис. 1). Для диффузного типа характерно наличие множественных папул (рис. 2) или бляшек или эритродермии [9, 11]. Нодулярный тип гистологически представлен очаговыми или диффузными инфильтратами в сетчатом слое дермы, состоящими из лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Нозологические формы, включенные в эту группу, требуют клинической и гистологической дифференциальной диагностики с В-клеточными

лимфомами кожи. Для диффузного типа характерен плотный полосовидный инфильтрат в верхнем слое дермы, иногда с явлениями эпидермотропизма. Он требует дифференциальной диагностики с Т-клеточными лимфомами кожи [10, 11]. Вместе с тем при Т-клеточных псевдолимфомах могут отмечаться нодулярные участки роста в дерме, а для В-клеточных псевдолимфом иммунофенотипически характерно преобладание Т-клеток в инфильтрате, так же как и для Т-клеточных псевдолимфом [13]. Появление иммуногистохимических методов исследования с использованием моноклональных антител, способных распознавать в срезах тканей Т- и В-лимфоциты, стало отправной точкой в диагностике и разделении псевдолимфом на Т- и В-клеточные [10]. Псевдолимфомы могут самостоятельно разрешаться, особенно после удаления провоцирующего фактора. В некоторых случаях лимфоидная гиперплазия кожи, независимо от того, представлена ли она поликлональной или моноклональной пролиферацией субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, может трансформироваться в лимфому кожи (чаще В-клеточную, реже Т-клеточную) [2, 6, 10, 11]. В лечении псевдолимфом могут применять криотерапию, антималярийные препараты, фторированные глюкокортикостероиды в виде мазей, включая использование их под окклюзией. Также используют бетаметазон, который вводится при ограниченных высыпаниях внутриочагово, а при распространенных внутримышечно (рис. 3, 4). В зависимости от эффективности введение повторяют 2-3 раза с интервалами между введениями 7-10 дней. Если позволяет локализация и сомнения в диагнозе возможно иссечение очага с последующим гистологическим исследованием. Кроме того, применяют наружные средства с нестероидными противовоспалительными средствами, такролимусом или пимекролимусом [2, 10].

Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики первичного лимфопротеративного заболевания кожи, несмотря на привлечение врачей различных специальностей (см. следующее наблюдение).

Пациентка М., 1963 года рождения, обратилась к дерматологу и онкологу с жалобами на наличие опухолевидного образования небольших размеров, розового цвета без признаков воспаления вокруг в области правой щеки, которое беспокоило ее в косметическом плане (рис. 5).

Было рекомендовано гистологическое исследование. 21.03.2018 года под местной анестезией образование было удалено с последующей гистологией (рис. 6).



Рис. 1. Идиопатическая псевдолимфома кожи на правой щеке



Рис. 2. Множественные очаги псевдолимфомы кожи на лени, вызванная укусами пиявок



Рис. 3. В-клеточная псевдолимфома с выраженным политипичным плазмоклеточным компонентом (по результатам патогистологии и ИГХ). В центре очага корка после биопсии



Рис. 4. Та же область поражения через 3 недели после одной инъекции дипроспана в/м и применения мази протопик



Рис. 5. Пациентка М., 1963. При первом обращении

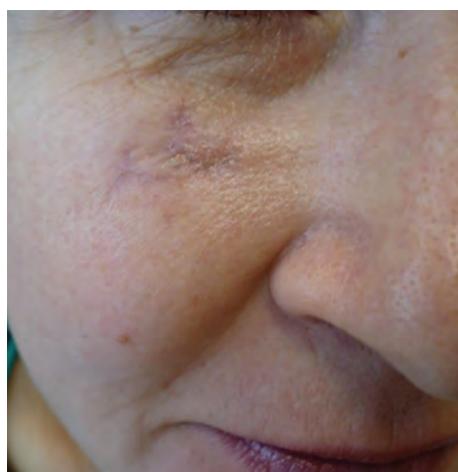


Рис. 6. Пациентка М., 1963. Через месяц после удаления



Рис. 7. Пациентка М., 1963. Через пять лет после удаления и наблюдения

При гистологическом исследовании от 03.04.2018 г. в дерме лоскута – густой инфильтрат из мелких лимфоидных клеток с наличием митозов. Для дифференциальной диагностики между псевдолимфомой кожи и лимфопролиферативным процессом необходимо иммуногистохимическое исследование.

При пересмотре гистологических препаратов к.м.н. Капланской И.Б. от 05.04.2018 г. фрагменты кожи с выраженной крупноочаговой инфильтрацией лимфоидными клетками небольших и средних размеров, которые местами имеют эпидермотропный характер роста. Морфологическая картина более всего укладывается в наблюдаемую при Т-клеточной лимфоме кожи.

Иммуногистохимическое исследование от 09.04.2018 г. с CD3, CD4, CD8, CD2, CD7, CD20, BCL2, BCL6, Cd10, CD23, CD68, Ki67. Основная масса лимфоидных клеток, в основном, CD4 позитивны. Немногочисленные клетки CD8 положительны. Т-лимфоидные клетки CD2 положительны, часть из них CD7 позитивна. Имеется небольшая примесь CD20 положительных В-лимфоидных клеток. Большинство лимфоидных клеток BCL2 позитивно. Рассеяны немногочисленные CD138 положительные гистиоциты/макрофаги. Ki67 положительные клетки составляют 30%. Заключение. Картина Т-клеточной периферической лимфомы неуточненной.

В дальнейшем препараты пересматривались неоднократно в ГКВГ им. Н.Н. Бурденко. Заключение от 30.05.2018 г.: гистологическая картина и иммунофенотип лимфопролиферативного Т-клеточного заболевания. Определено высказаться о характере процесса (лимфома? псевдолимфома?) по представленному материалу сложно. Пациентка нуждается в динамическом наблюдении и повторной биопсии при прогрессировании заболевания. Препараты консультированы профессором Мордовцевой В.В.

В июле 2018 г. препараты консультировались профессором Белоусовой И.Э. в ВМА им. С.М. Кирова. Гистологическая картина и иммунофенотип клеток инфильтрата более всего соответствует полиморфному CD4+ Т-клеточному лимфопротеритивному заболеванию из клеток малых и средних размеров. При стадировании (клинический анализ крови, КТ органов грудной клетки и брюшной полости) внекожных очагов лимфопротеритивного процесса не обнаружено. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Первичная кожная CD4-позитивная Т-клеточная лимфома из мелких и средних клеток не обладает четкими специфическими клинико-анатомиче-

скими признаками и поэтому в классификации ВОЗ-ЕОРТС 2005 г. она была отнесена к группе неуточненных первичных периферических лимфом кожи. В классификации ВОЗ опухолей кожи 2018 г. данная нозологическая единица названа «заболевание лимфопротеритивное первичное кожное CD4+ из мелких и средних Т-лимфоцитов» с шифром по МКБ-0 9709/1 [1]. В литературе имеются только редкие случаи описания данной лимфомы кожи. Это заболевание проявляется красно-фиолетовыми единичными или множественными узелковыми элементами любой локализации. При гистологическом исследовании в пределах дермы и иногда подкожной клетчатки наблюдаются плотные диффузные или узловые инфильтраты, содержащие мелкие или среднего размера плеоморфные клетки. Может присутствовать эпидермотропность [14, 15]. Опухолевые клетки экспрессируют фенотип Т-хелперов с частой потерей пан-Т-клеточных маркеров. В некоторых случаях при более агрессивном клиническом течении наблюдается экспрессия CD8+. Наличие аномального фенотипа и клонов Т-клеток, а также превалирование плеоморфных Т-клеток в инфильтрате, служат положительным критерием для исключения псевдолимфом, которые часто сходны гистологически. Грибовидный микоз исключается при отсутствии доминантной популяции сегментированных опухолевых клеток. Пятилетняя выживаемость колеблется между 60 и 90%. В случаях солитарных или локализованных поражений терапией выбора является лучевая терапия. При диссеминированных поражениях эффективна ПУВА-терапия, возможно, в сочетании с ИФН-α [2, 14, 15].

Наша пациентка наблюдалась нами в течение пяти лет. Новых очагов поражения у нее не возникло, на месте рубчика после удаления рецидивов опухоли также не возникло (рис. 7). Длительное динамическое наблюдение за данной пациенткой позволило нам установить окончательный диагноз псевдолимфомы кожи.

Литература

1. WHO classification of skin tumors, 4th edition, Volume 11/Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2018
2. Ламоткин И.А. Онкодерматология: атлас: учебное пособие/Лаборатория знаний, 2017. – 878 с.: ил.
3. Белоусова И.Э., Криволапов Ю.А. Первичные лимфомы кожи: диагностика и лечение. Современная онкология. 2006; 8(4): 29-34.

4. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – 436 с.
5. Ламоткин И.А., Рукавицын А.О., Гладько В.В., Тарасенко Г.Н., Волгин В.Н., Тарасенко Ю.Г. В-клеточные лимфомы кожи: 20-летний опыт наблюдения и лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. - Том 20, №5- С. 260-7.
6. Ламоткин И.А. Клиническая дерматоонкология: атлас – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 499 с.: ил.
7. Ламоткин И.А. Поражения кожи при злокачественных лимфомах: Монография. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2004. – 127 с.: ил.
8. Hуman G.A., Sommers S.C. The development of Hodgkin's diseases and lymphoma during anticonvulsant therapy. Blood. 1966; 28: 416-427.
9. Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. – СПб: Наука и Техника, 2011. – 912 с. ил.
10. Олисова О.Ю., Потеекаев Н.С. Псевдолимфомы кожи. – М., «Практика», 2013. – 138 с., 44 ил.
11. Родионов А.Н. Кожные и венерические заболевания. Карманный справочник для врачей. Том II. – СПб: Наука и Техника, 2013. – 784 с.
12. Тарасенко Г.Н., Бобин А.Н., Кузьмина Ю.В., Овсянникова М.Р., Тарасенко Ю.Г. Случай псевдолимфомы кожи: как реакция на вакцинацию. Госпитальная медицина: наука и практика. 2022; 5 (6): 49-52.
13. Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В. Лимфома кожи. – М.: Издательство БИНОМ. 2012. – 184 с., илл.
14. Гематология. Национальное руководство/Рукавицын О.А., Поп В.П., Агеева Т.А., Архипова Н.В., Байков В.В., Ламоткин И.А. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
15. Assaf C., Sterry W. Лимфома кожи. В книге «Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, Т. 2. – Раздел 25. – Глава 146. – 2012. – С. 1514-31.

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-009:616.53-002

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.44.86.034

© Коллектив авторов, 2023

Белякова Г.Л.¹, Гладько В.В.¹, Масюкова С.А.¹, Сорокина Е.В.^{2,3}, Тарасенко Г.Н.^{1,4}**ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЯ СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ АКНЕ**¹Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Росбиотеха, Москва, Россия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва, Россия³Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», г. Москва, Россия⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневского» Минобороны России, г. Красногорск, Московская область, Россия

Аннотация. Акне является распространенным заболеванием кожи, возникающим в результате воздействия на сально-волосяной фолликул факторов, таких как гиперсеборея, колонизация *Cutibacterium acne*, гиперкератоз и воспаление. Психологический стресс, как и многие другие факторы, является причиной возникновения или усугубления высыпаний при акне. Тревожность, заниженная самооценка, межличностные проблемы, неуверенность, являются наиболее распространенными «отпечатками» заболевания.

Учитывая высокую выявляемость акне в популяции, объективная оценка уровня стресса позволит выявить характер корреляции с тяжестью течения акне, подобрать наиболее эффективный алгоритм для скрининговой оценки личностных качеств пациентов с акне в рамках первичного дерматологического приема.

Ключевые слова: акне, стресс, стрессогенность, тревожность, α -меланоцитстимулирующий гормон, психологический стресс.

Belyakova G.L.¹, Gladko V.V.¹, Masyukova S.A.¹, Sorokina E.V.^{2,3}, Tarasenko G.N.^{1,4}**OBJECTIVE ASSESSMENT OF STRESS LEVELS IN ACNE PATIENTS**¹Russian Biotechnical University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia²I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia³Academy of postgraduate education under FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia⁴FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» the Ministries of Defence of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia

Abstract. Acne is a common skin disease resulting from four factors, including hyperseborrhea, colonization of *Propionibacterium acne*, hyperkeratosis and inflammation. Psychological stress, like many other factors, is the cause of the occurrence or aggravation of acne rashes. Anxiety, low self-esteem, interpersonal problems, insecurity are the most common "fingerprints" of the disease. Taking into account the high prevalence of acne in the population, an objective assessment of the stress level will reveal the nature of the correlation with the severity of acne, choose the most effective algorithm for screening assessment of the personal qualities of a patient with acne within the framework of primary dermatological admission.

Keywords: acne, stress, stress, anxiety, α -melanocyte stimulating hormone, psychological stress.

Акне – распространение хроническое заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежит воспаление сально-волосяного фолликула [1-3].

Стресс - совокупность внешних и внутренних факторов, вызывающих активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН оси), преобразующуюся в биологические реакции [4, 5]. Кожа является периферической частью ГГН оси, обладающей автономностью [6, 7], а сальная железа является нейроэндокринным органом, реагирующим на стресс гиперпродукцией кожного сала [8-10]. Из этого следует, что стресс является фактором, усугубляющим течение акне [10-12], так как сальная железа включается в процесс воспаления на фоне нейрогенной активации ГГН оси с последующей секрецией провоспалительных нейрпептидов и переходом субклинического воспаления в клиническое [13, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

В рамках исследования в период с сентября 2020 по апрель 2022 года было обследовано 96 пациентов с акне обоих полов в возрасте от 14 до 38 лет (средний возраст 20,3±6,16 лет), посредством опросников стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, определения личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина и определения индекса психологического и социального эффекта воздействия акне APSEA. Контрольную группу составили 25 здоровых человек.

Больные с акне были разделены на 2 равнозначные группы по степени тяжести заболевания согласно дерматологическому индексу акне (ДИА). В первую группу входили пациенты с легкой степенью тяжести, со средним индексом ДИА (4,08±0,91), во вторую со средней степень (8,02±1,21).

Пациентам проводили курс лечения, в зависимости от степени тяжести, включающий топическую терапию (Зеркалин интенсив гель / бензоила пероксид и клиндамицин) 2 раза в день при легкой, и комбинированную (миноциклин 50 мг и Зеркалин интенсив гель) при тяжелой степени тяжести сроком на 6 недель.

Определение индекса оценки психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA: Assessme of the Psychological and Social Effects of Acne) осуществлялось посредством опросника, состоящего из 15 вопросов. В первых 6 вопросах было необходимо выбрать 1 вариант ответа из 4-х, за которые начислялись от 0 до 9 баллов. Оставшиеся 9 вопросов оценивались по визуальной аналоговой

шкале от 0 до 10 баллов. Минимальное количество баллов 0, максимальное – 144. Чем больше было набрано баллов, тем сильнее нарушалось качество жизни пациента.

Методика стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге представляла собой психометрическую шкалу самооценки актуального уровня стресса в течение последнего года. Опросник включал в себя от 39 до 43 вопросов (в зависимости от возраста), в которых были перечислены различные стрессовые ситуации. Испытуемому предлагалось ознакомиться со списком ситуаций, отметив те, которые имели место в течение последнего года, после чего суммировались баллы, соответствующие этим пунктам. Итоговый балл по

Таблица 1

Показатели тревожности с распределением по степени тяжести

	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	ЛТ (M±σ)	ЛТ (M±σ)	СТ (M±σ)	СТ (M±σ)
Контроль	29,32±6,61	29,12±6,65	33,6±10,6	34,52±10,84
Группа акне	49±11,47	47,75±10,9	45,3±9,57	41,4±9,02
Легкая степень тяжести	44,93±10,47	44,47±9,78	41,25±7,75	37,2±7,91
Средняя степень тяжести	53,1±11,05	51,02±11,2	49,5±9,5	45,66±8,1

Примечание: ЛТ – личностная тревожность, СТ – ситуационная тревожность

Таблица 2

Результаты оценки опросника Холмса-Раге у пациентов с акне с распределением по степени тяжести и возрасту

	Возраст	Балл по шкале Холмса-Раге	Колебания значений
Легкая степень тяжести (M±σ)	< 18 лет	146,81±45,31	50 - 244
	≥18 лет	242,58±109,3	36 - 246
Средняя степень тяжести (M±σ)	< 18 лет	138,09±61,01	163 - 599
	≥18 лет	217,74±91,05	126 - 511
Контроль (M±σ)	< 18 лет	136,2±52,37	41 - 229
	≥18 лет	148,07±65,96	12 - 208

Таблица 3

Распределение вероятности дебюта или обострения хронического заболевания у пациентов с акне с учетом уровня стрессогенности

Вероятность (баллы)	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Группа акне	Контроль
	% больных N 48	% больных N 48	% больных N 96	% больных N 25
0% вероятность (<150)	54,1	8,3	31,25	48
30% вероятность (150-199)	29,1	45,8	37,5	16
50% вероятность (200-299)	16,6	29,1	22,9	36
80% вероятность (>300)	0	16,6	8,35	0

Примечание: 0% вероятности (0 – 150 баллов), 30% вероятности (151 – 199 баллов), 50% (200-299 баллов), 80% (более 300 баллов).

шкале определял актуальный уровень сопротивляемости к стрессу у индивида. Большая сопротивляемость к стрессу регистрировалась менее 150 баллов, высокая от 150 до 199 баллов, пороговая от 200 до 299, низкая более 300 баллов.

Оценка уровня тревожности Ч.Д. Спилберге-ра-Ханнина осуществлялась посредством 40 вопросов, разделённых на 2 блока, по 20 вопросов, для оценки личностной и ситуационной тревожности. Каждый вопрос содержал 4 варианта ответа, за которые начислялись от 1 до 4 баллов. В каждом блоке производили суммирование баллов, где 20 – минимальное, а 80 – максимальное количество баллов. До 30 баллов определялась низкая тревожность, от 31 до 45 – умеренная, более 46 – высокая.

Статистическую обработку результатов проводили в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики, применяя стандартный пакет статистических программ Windows7 (StatSoft 7.0), Exel и WinMdi. Различия рассматривались как значимые при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

У пациентов с акне из группы легкой степени тяжести определялся умеренный уровень личностной тревожности (ЛТ) $44,93 \pm 10,47$ и ситуационно тревожности (СТ) $41,25 \pm 7,75$, из группы средней степени тяжести, определялся высокий уровень ЛТ $53,1 \pm 11,05$ и СТ $49,5 \pm 9,5$. В контрольной группе регистрировался низкий уровень ЛТ $29,32 \pm 6,61$, умеренный уровень СТ $33,6 \pm 10,6$, что достовер-

но отличалось от группы акне ЛТ $49 \pm 11,47$ и СТ $45,3 \pm 9,57$ ($p \leq 0,05$) (рис.1).

Анализ показателей уровня стрессогенности представлены в таблице 2.

Высокий адаптационный потенциал к стрессу регистрировался в группе легкой степени тяжести, и соответствовал $135,83 \pm 104,23$, в группе средней степени тяжести определялся пороговый потенциал адаптации к стрессу $291,3 \pm 159,99$, группе контроля была выявлена удовлетворительная адаптационная способность $110,9 \pm 77,92$ балл. Статистически значимых отличий в возрастных группах совершеннолетних и несовершеннолетних в отношении сопротивляемости к стрессу не было выявлено ($p > 0,5$).

Больше половины респондентов с низким индексом ДИА 54,1% показали большую сопротивляемость к стрессу, 29,1% – высокую, 16,6% – пороговую сопротивляемость, низкой не было зарегистрировано. Напротив, в группе акне средней тяжести меньше половины респондентов показали высокий 45,8%, 29,1% – пороговый, 16,6% – низкий, 8,3% – большой адаптационный потенциал к стрессу. Полученные данные свидетельствуют о положительной корреляции между степенью воздействия стресса и тяжестью течения акне.

Наиболее часто встречающиеся жизненные события, приводящие к стрессу представлены на рисунке 1 и 2, у несовершеннолетних и совершеннолетних соответственно.



Рис. 1. . Распределение жизненных ситуаций по результатам опросника Холмса-Раге у несовершеннолетних

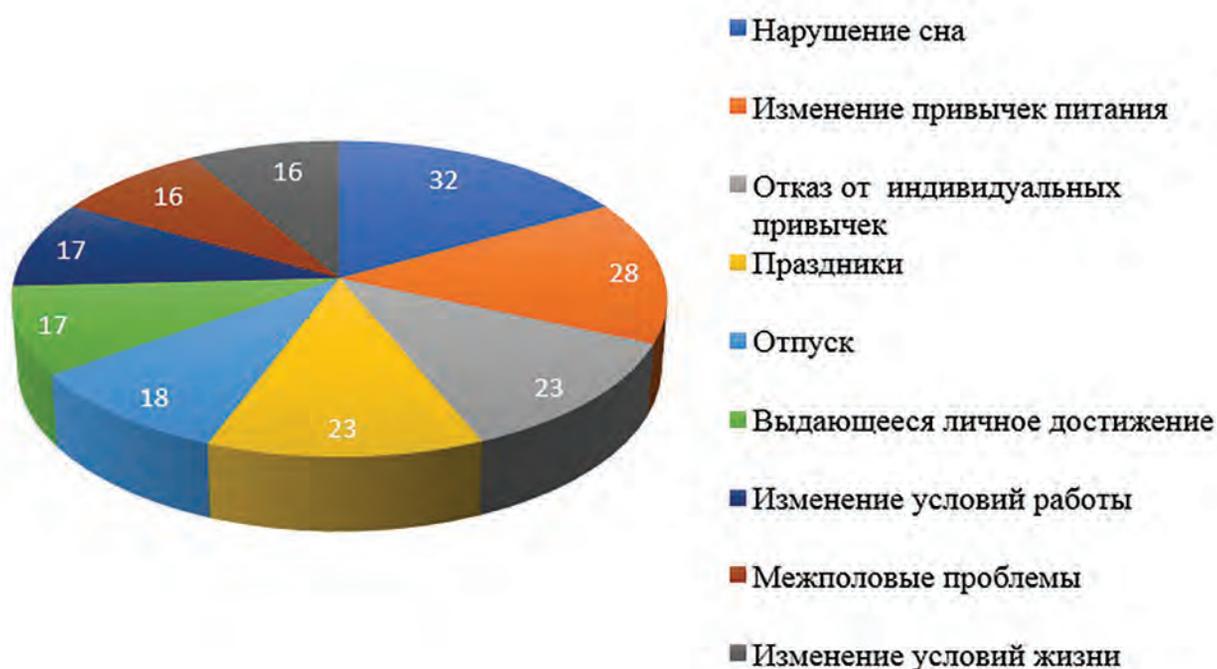


Рис. 2. Распределение жизненных ситуаций по результатам опросника Холмса-Раге у совершеннолетних

Примечание: N=44, n – частота выбранного признака (события)

До 18 лет наиболее частыми стрессогенными ситуациями были изменение учебного процесса 73% (n=32), выдающееся лично достижение 52,2% (n=23), травма или болезнь 43,1% (n=19).

В группе совершеннолетних нарушение сна в качестве стрессогенного фактора отметили 61,5% респондентов (n=32), изменение привычек, связанных с питанием 53,8% (n=28) и отказ от индивидуальных привычек 44,2% (n=23).

Примечание: N=52, n – частота выбранного признака (события)

Определение индекса психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA), использовалась для оценки эффективности проводимой терапии. До начала лечения индекс составлял $59,04 \pm 16,35$, после лечения $51,63 \pm 13,29$ баллов. Полученные изменения связанных выборок в зависимости от степени тяжести находятся в зоне статистической значимости ($p \leq 0,05$) и представлены в таблице 4.

Таблица 4

Распределение индекса APSEA в группах

	Индекс APSEA, балл	
	До лечения	После лечения
Легкая степень тяжести	$58,66 \pm 20,78$	$49,5 \pm 16,74$
Средняя степень тяжести	$59,5 \pm 19,8$	$54,2 \pm 17,72$

Таблица 5

Объективная оценка уровня стресса с распределением по уровню стрессогенности до и после лечения

Показатели (баллы)	Группа стрессогенных пациентов n=28		Группа нестрессогенных пациентов n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Личностная тревожность	$54,75 \pm 9,58$	$52,9 \pm 9,59$	$38,26 \pm 9,62$	$38,63 \pm 10,85$
Ситуационная тревожность	$47,39 \pm 8,53$	$43,1 \pm 8,72$	$38,7 \pm 11,27$	$36,13 \pm 9,26$
Индекс APSEA	$62,66 \pm 14,57$	$56,5 \pm 12,97$	$52,76 \pm 16,19$	$45,92 \pm 12,44$
Уровень стрессогенности	$280,03 \pm 100,55$		$111,26 \pm 22,78$	

По результатам оценки полученных данные среди обследованных респондентов было выделено 2 группы, с высоким адаптационным потенциалом к стрессу и низким, то есть нестрессогенную и стрессогенную группу. Примечательно, что показатель личностной тревожности, являющийся стойкой характеристикой, присущей конкретному индивиду, был определяющим в распределении больных по группам.

У пациентов с высоким уровнем личностной тревожности показатели стрессогенности и степени воздействия акне значительно отличалась от респондентов с низким уровнем личностной тревожности, и составляли $54,75 \pm 9,58$ и $38,26 \pm 9,62$ соответственно (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значение показателей тревожности в группе акне достоверно превышали значения в группе контроля. Кроме того, регистрировались статистически значимые различия по степени тяжести. Личностная тревожность, характеризующая стойкую черту характера, не подвергалась динамическому изменению на фоне проводимой терапии, напротив, ситуационная тревожность статистически значимо снижалась после лечения.

Анализ полученных результатов стрессогенности показал высокую вероятность дебюта или обострения хронических заболеваний у пациентов с акне более, чем в 30% случаев.

Индекс психологического и социального воздействия акне положительно коррелировал с клиническим выздоровлением пациентов. Уровень стрессогенности не оказывал влияние повышение индекса.

ВЫВОДЫ

На основании полученных данных можно сделать вывод, что определение индекса APSEA и ситуационной тревожности являются эффективными методами контроля проводимой терапии при акне.

Пациенты с высоким уровнем личностной тревожности показывают низкую степень адаптации к стрессу и более выраженное снижение качества жизни на фоне воздействия акне. Кроме того, у пациентов из этой группы регистрируется низкая приверженность терапии, обусловленная субъективным восприятием внешних факторов, как «угроз», подвергающихся сомнению.

В рамках первичного приема необходимо комплексное определение объективного уровня стресса, для подбора наиболее эффективного метода лечения с учетом индивидуальных особенностей,

режима динамического наблюдения и превентивной оценки приверженности к терапии.

Необходимо дальнейшее изучение зависимости показателя от стресса на большей выборке с широким возрастным диапазоном.

Литература

1. Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Ильина И.В., Введенская Э.В., Плиева Д.В., Алиева П.М., Мамашева Г.Д. "Современная терапия акне и акнеформных дерматозов" Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; 6: 37-42. [Sanakoeva E.G., Masyukova S.A., Ilna I.V., Vvedenskaya E.V., Plieva D.V., Alieva P.M., Mamasheva G.D. "Modern therapy of acne and acneform dermatoses" Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013; 6: 37-42. (In Russ.)]
2. Самцов А.В. Современная патогенетическая терапия акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):77-81. [Samtsov A.V. Modern pathogenetic therapy of acne. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019; 95(1):77-81. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>
3. Санакоева Э.Г., Масюкова С.А., Соколова Т.В., Введенская Э.В., Беякова Г.Л. Психосоциальный статус и качество жизни при различных клинических формах акне. Медицинский вестник МВД. 2021;4(113):25-28. [Sanakoyeva E., Masyukova S., Sokolova T., Vvedenskaya E., Belyakova G. Psychosocial status and quality of life in diferent clinical forms of acne. MIA Medical bulletin. 2021;4(113):25-28. (In Russ.)] https://doi.org/10.52341/20738080_2021_113_4_25
4. Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura RY. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. FASEB J. 2001; 15(12): 2297-2299. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0254fj>
5. Skobowiat C., Dowdy J.C., Sayre R.M., Tuckey R.C., Slominski A. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: Regulation by ultraviolet radiation. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011;301:484-493. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00217.2011>
6. Zouboulis C.C. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. Horm Res. 2000; 54 230-242. <https://doi.org/10.1159/000053265>
7. Slominski A., Zbytek B., Nikolakis G., Manna P.R., Skobowiat C., Zmijewski M., Li W., Janjetovic Z., Postlethwaite A., Zouboulis C.C., Tuckey R. Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2013;137:107-123. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.006>
8. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Tobin D.J., Theoharides T.C., Rivier J. Key role of CRF in the skin stress response system. Endocr. Rev. 2013;34:827-884. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1092>
9. Zouboulis C.C. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-366. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.03.004>

10. Chiu A, Chon S.Y., Kimball A.B. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol. 2003;139(7):897-900. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897>
11. Gupta M.A., Gupta A.K. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833-842. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304120-00003>
12. Zouboulis C.C., Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol 2004; 13: 31–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2004.00254.x>
13. Antiga, E., Verdelli, A., Bonciani, D., Bonciolini, V., Caproni, M., & Fabbri, P. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease. G Ital Dermatol Venereol. 2015;150(2):247–254.
14. Kavoussi H, Ebrahimi A, Rezaei M, Khazaie H, Shakeri J, Jamshidi S, Kavoussi R. The Correlation of Acne with Anxiety after Rhinoplasty. Iran J Otorhinolaryngol. 2019;31(104):147-152.

Контакты авторов:

Белякова Г.Л.

e-mail: galiabell@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 578.834.1:616.594.14:616.9 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.52.53.035

© Коллектив авторов, 2023

Сормолотова И.Н.¹, Шайковская Е.В.², Кибалина И.В.¹
ОСОБЕННОСТИ АЛОПЕЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита.

² Государственное учреждение здравоохранения «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края, г. Чита

Аннотация. Целью исследования явилось клинико-лабораторное обследование перед началом и по окончании терапии пациенток с постковидными алопециями. В наблюдательное, продольное исследование включены 37 женщин с алопециями, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Обследование проводилось до начала терапии и по окончании через 3 месяца. Средний возраст составил $44,2 \pm 15,7$. Интенсивное, диффузное выпадение волос развилось через 3-14 недель после инфекции, когда лечение COVID-19 было уже проведено. При лабораторном обследовании выявлена железодефицитная анемия у 12 (32,4%) пациенток со снижением сывороточного железа до $6,9 \pm 0,98$, ферритина до $7,2 \pm 1,85$, Hb $98,3 \pm 6,58$ г/л. Недостаточность витамина D выявлена у 29 (78,4%) из них 13 (48,1%) с уровнем 25-ОН витамин D ниже 20 мг/мл. Положительный pull-тест от 10 до 45%, трихоскопически большое количество пустых волосяных фолликулов, у 3 пациенток анизотрихоз, vellus-волосы, желтые точки. Таким образом, телогеновое облысение выявлено в 91,9% случаев, андрогенная алопеция в 8,1%. По окончании терапии отрастание волос и отрицательный pull-тест у всех пациенток с телогеновой алопецией и уменьшение выпадения волос с андрогенной.

Ключевые слова: алопеция, COVID-19, железодефицитная анемия, дефицит витамина D.

Sormolotova I.N.¹, Shaykovskaya E.V.², Kibalina I.V.¹
FEATURES OF ALOPECIA AFTER CORONAVIRUS INFECTION

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

²Regional Dermato-venerologic Dispary, Chita, Russia.

Abstract. The aim of the study was a clinical and laboratory examination before and after therapy of patients with postcovid alopecia. The observational, longitudinal study included 37 women with alopecia who suffered from COVID-19 of mild and moderate severity. The examination was carried out before the start of therapy and at the end after 3 months. The average age was $44,2 \pm 15,7$. Intense, diffuse hair loss developed 3-14 weeks after infection, when COVID-19 treatment had already been carried out. Laboratory examination revealed iron deficiency anemia in 12 (32,4%) patients with a decrease in serum iron to $6,9 \pm 0,98$, ferritin to $7,2 \pm 1.85$, Hb $98,3 \pm 6,58$ g/l. Vitamin D deficiency was detected in 29 (78,4%) of them, 13 (48,1%) with a 25-OH vitamin D level below 20 mg/ml. Positive pull test from 10 to 45%, trichoscopically large number of empty hair follicles, anisotrichosis in 3 patients, vellus-hair, yellow dots. Thus, telogen baldness was detected in 91,9% of cases, androgenetic alopecia in 8,1%. At the end of therapy, hair regrowth and a negative pull test in all patients with telogen alopecia and reduction of hair loss with androgenic.

Keywords: alopecia, COVID-19, iron deficiency anemia, vitamin D deficiency.

При COVID-19 возможно появление различных дерматологических проявлений, как во время течения инфекции, так и в более отдаленные сроки. К последним преимущественно относятся алопеции. Выпадение волос после перенесенной коронавирусной инфекции относится к форме нерубцующейся потери волос и развивается в большинстве случаев как телогеновая алопеция, реже как андрогенная и крайне редко в виде анагенной потери волос. Согласно данным исследований, постковидная алопеция встречается чаще у женщин, интенсивно проявляется в течении 1–3 месяцев. Период восстановления может составлять 3-6 месяцев в зависимости от сопутствующих нарушений в следствии COVID 19. При острой телогеновой алопеции волосы восстанавливаются в 95% случаев [1–3].

Цикл развития волос состоит из трех фаз: анагена, катагена и телогена. Анаген является фазой роста, составляет более 90% продолжительности волосяного цикла и длится от 2 до 10 лет. В этот период образуются новые волосяные луковицы, активизируется рост волос. Одновременно почти 85% волос находятся в этой фазе. Катаген является периодом регрессии волосяного фолликула, длящейся от нескольких дней до 2-3 недель, когда анагенный фолликул получает сигнал и завершает фазу роста с инволюцией луковицы и переменной части фолликула. Телоген – это фаза покоя, длящаяся от 3 недель до 3 месяцев, в течение которой волосы не производятся. В этот период отросшие волосы какое-то время остаются с атрофированной луковицей в пределах фолликула или выпадают [4– 6].

Телогеновое облысение возникает в результате резкого одновременного перехода волосяных фолликулов из фазы анагена в фазу телогена, что может коснуться почти 80 % волосяных фолликулов с резким угнетением активности деления клеток матрикса и прекращением процесса активного воспроизведения волос. Телогеновая алопеция может протекать как в острой, так и в хронической формах. Острая длится менее 6 месяцев, а затем спонтанно или на фоне терапии проходит. Хроническая – более 6 месяцев, иногда в течение нескольких лет. Клинически характеризуется внезапным началом и резко выраженной потерей большого количества терминальных волос. Выпадение волос происходит диффузно по всей поверхности кожи волосистой части головы и возникает через 2–5 месяцев после воздействия триггерных факторов [4–6].

Андрогенная алопеция – это прогрессирующее разрежение и истончение волос в андрогензависимых зонах (лобной и теменной областях). Вызвана избыточным содержанием андрогенов в тканях организма, повышением чувствительности к ним специфических рецепторов и локальным нарушением метаболизма андрогенов. При данном виде алопеции сокращается фаза анагена с увеличением доли телогеновых волос и процента веллусоподобных волос. Характерен анизотрихоз за счет миниатюризации волосяных фолликулов [7].

Синхронность волосяных циклов может нарушаться под действием множества провоцирующих факторов: стресса, системной инфекции, беременности, хирургического вмешательства, обострения хронических заболеваний, приема некоторых лекарственных препаратов. А также за счет полидефицита и монодефицита витаминов, микроэлементов, белково-калорийной недостаточности, нарушений показателей метаболизма железа. Триггером могут явиться дисфункции эндокринной системы [4, 6].

Распространенной причиной выпадения волос являются железодефицитные анемии. Недостаток железа – отягощающий фактор всех разновидностей алопеций, включая андрогенную. Механизм патогенеза алопеции при дефиците железа связан с развитием тканевой и гемической гипоксии, что ведет к значительным трофическим изменениям волос с истончением, выпадением, ранним поседением [8].

В исследованиях последних лет есть доказательство роли витамина D в этиопатогенезе развитии нерубцовых алопеций (очаговой, телогеновой, андрогенной). Это связано с противовоспалитель-

ными и иммуномодулирующими свойствами витамина D и его воздействием на дифференцировку и пролиферацию кератиноцитов [4–6].

К провоцирующим факторам при COVID-19 можно отнести влияние провоспалительных цитокинов на клетки матрикса волосяного фолликула (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1b, интерлейкин 6), иммуноопосредованный микротромбоз с нарушением кровоснабжения фолликула. Подтверждена связь высоких уровней интерферонов с постковидными алопециями. Потеря волос может возникнуть в результате приема препаратов (в частности антикоагулянтов), используемых для лечения COVID-19. Течение алопеции в виде телогенового облысения при коронавирусной инфекции во многом может быть определено наличием стрессовых ситуаций, депрессий при которых высвобождаются специфические нейропептиды и гормоны, стимулирующие переход волос из анагена в фазу телогена [1–3].

Целью исследования явилось клинико-лабораторное обследование перед началом и по окончании терапии пациенток с постковидными алопециями.

Материалы и методы

Обсервационное, продольное исследование проведено на базе ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Забайкальского края. Критерии включения в исследование: подтвержденная коронавирусная инфекция в анамнезе, наличие клиники алопеции, прохождение обследования в полном объеме (предусмотренном дизайном исследования), соблюдение рекомендаций по лечению и проведение клинико-лабораторного обследования после окончания терапии через 3 месяца. Критериям соответствовали 37 женщин в возрасте от 17 до 76 лет (в группе от 17 до 34 лет – 11 пациенток, от 35 до 54 лет – 16, от 55 и старше – 4). Средний возраст составил $44,2 \pm 15,7$.

Сбор данных перед началом терапии включал: возраст, данные анамнеза относительно перенесенной инфекции COVID-19, начало и интенсивность выпадения волос, наличие хронических заболеваний. При подозрении на вновь возникшие соматические заболевания, или обострение хронической патологии для коррекции терапии назначалась консультация терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови, определение уровней сывороточного железа, ферритина, 25-ОН (D), анализ крови на

гормоны щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), определение суммарных антител к *treponema pallidum* методом ИФА.

Трихологическое обследование состояло из визуального осмотра, проводимого по проборам с интервалом 5 мм при дневном свете и с дополнительным источником бокового освещения, pull-теста, трихоскопии.

Для подтверждения диагноза и тяжести алопеции в лобной, затылочной, правой и левой теменных областях проводился pull-тест (тест натяжения волос). Для этого между большим и указательным пальцами захватывался пучок из 50–60 волос и после незначительного потягивания подсчитывалось количество волос, оставшихся в руках. Тест считался положительным при выдергивании от 5–6 (10%) волос и более.

Трихоскопия проводилась для определения диаметра и плотности волос, анизотрихоза (полиморфизм), количества vellus-волос (тонкие, короткие, гипопигментированные волосы в горизонтальном положении), пустых фолликулов (желтые точки), белых точек (фиброз фолликулов) и перипиллярных колец (пигментация вокруг фолликулов). Использовался дерматоскоп Heine DELTA 20 Plus, Германия, РУ РЗН 2014/2033 от 29.10.2014г.). Специализированное трихологическое обследование с использованием диагностической компьютерной программы Трихосаенспро/TrichoScienceProV1.1. (Россия).

Лечение телогеновой алопеции включало прием Селенцина по 1 таблетке 3 раза в день под язык до полного растворения за 30 минут до еды или через час после еды в течении 2 месяцев. Поливитамин с содержанием В12 – 3 месяца. Наружно: Селенцин от выпадения волос с Anageline – 2 раза в день, шампунь Селенцин Hair Therapy в течении 3 месяцев. При наличии себорейного дерматита волосистой части головы дополнительно шампунь кетоконазол 2% один раз в неделю. 12 пациенткам с телогеновым облысением проводилась мезотерапия с введением искусственных имплантатов в мягкие ткани, содержащих аминокислоты, витамины, пептиды, имеющих действующее регистрационное удостоверение на территории РФ.

Лечение андрогенной алопеции включало прием Селенцина по 1 таблетке 3 раза в день в течении 2 месяцев. Поливитамин с содержанием В12 – 3 месяца. Наружно: 2% спиртовой лосьон Миноксидил 2 раза в день на сухую, чистую кожу в теменной и макушечной области головы длительностью

3 мес. 2 пациенткам проводились инъекции плазмы, обогащенной тромбоцитами 1 раз в 3 недели, на курс 3 процедуры.

Терапевтическая доза и длительность приема препаратов для коррекции дефицита железа и витамина D определялись врачом-терапевтом. Результаты лечения оценивались через 3 месяца.

Для анализа данных использовали статистическую программу «STATISTICA 10.0». Определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), значение показателя частоты признака (в %). Проверка гипотезы о нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Выборки были близки к нормальному распределению. Оценка значимости различий количественных данных основывалась на использовании t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, от каждого пациента было получено информированное согласие после объяснения характера исследования.

Результаты и их обсуждение

Перенесенная коронавирусная инфекция протекала в легкой форме у 10 (27%), в среднетяжелой с поражением легких у 27 (73%). Госпитализация потребовалась 3 пациенткам.

При обращении к врачу-трихологу основные жалобы были на интенсивное выпадение волос спустя $7,49 \pm 2,7$ недель (от 3 до 14) после окончания терапии инфекции, что соответствует данным других исследований и проявляется раньше, чем при классическом остром телогеновом выпадении [1–3, 5]. 28 (75,7%) пациенток отмечали интенсивное выпадение волос от 150 до 200 в сутки. 8 больных (21,6%) беспокоили зуд и жжение в области волосистой части головы, возможно, связанные с самостоятельным применением средств (топические витаминные комплексы, перцовая настойка, Эсвицин).

В анамнезе у 2 пациенток 32 и 44 лет очаговая алопеция, беспокоившая их за 3 и 5 лет до коронавирусной инфекции. А также поредение волос у женщин 52 и 67 лет в теменной области, по поводу которого к специалистам они не обращались. Остальные пациентки до COVID-19 проблем с выпадением волос не имели.

При сборе анамнеза выявлено наличие хронических заболеваний: заболевания щитовидной железы в анамнезе у 8 пациенток (получают Эутирокс по поводу гипотиреоза и наблюдаются у врача

эндокринолога), у 9 в анамнезе заболевания ЖКТ (хронический гастрит, хронический панкреатит, язва желудка), гипертоническая болезнь у 6 пациентов, сахарный диабет у 4. Гормонзаместительную терапию получали 5 женщин.

При визуальном осмотре выявлено диффузное снижение густоты волос у всех пациенток. Явления себорейного дерматита отмечено в 3 случаях. У 3 женщин (37, 52 и 57 лет) более выраженное поредение и истончение волос в теменной области при сохранении лобной линии роста (модель Людвига), что позволило предположить смешанный вариант андрогенной и телогеновой алопеции.

Pull-тест положительный во всех зонах от 10 до 45% со средним значением $29,92 \pm 9,59\%$. Таким образом, при сборе анамнеза, проведении визуального осмотра и pull-теста умеренное поредение волос выявлено у 9 (24,3%) пациенток, тяжелое у 28 (75,7%), в том числе у 3 пациенток с андрогенной алопецией. В исследовании Sharquie KE. et al. тест натяжения был от 10 до 50% со средним значением 35%, что соответствует нашим данным [5].

При проведении трихоскопии в группе с телогеновой алопецией (ТА) желтые точки обнаружены в количестве 5–12 на см^2 перед началом терапии и единичные после. Белые точки, анизотрихоз не выявлялись. Перипилярные кольца единичные до лечения, отсутствовали после. Веллусные волосы в пределах нормы до 15–20%. Восстановление волос при телогеновой алопеции после лечения было более интенсивным чем при андрогенной и остро-

конечные отрастающие волосы определялись в количестве 5–12 на см^2 (табл. 1). Полученные нами данные соответствуют трихоскопической картине в обзоре Hussain N et al. [2].

Трихоскопически у 3 пациенток со смешанной алопецией (АГА+ТА) выявлены желтые точки (пустые фолликулы) 5–10 на см^2 до лечения и 2–3 на см^2 после. В андрогензависимой зоне обнаружены веллусные волосы 20–65%, белые точки 3–10 на см^2 , выраженный анизотрихоз как до, так и после терапии. Перипилярные кольца определялись при первичном осмотре и уменьшались через 3 месяца. Остроконечные отрастающие волосы не определялись до начала терапии и выявлялись в количестве 3–7 на см^2 после лечения (табл. 1).

Алопеция, как последствие COVID-19, описывается во многих исследованиях. Преимущественно регистрируется острое телогеновое выпадение волос и гораздо реже андрогенная или смешанная алопеции [1, 2]. В нашем исследовании в 91,9% процентов случаев при первичном обследовании выявлена телогеновая алопеция и 8,1% андрогенная с явлениями диффузного выпадения, которую можно характеризовать как смешанную.

При проведении лабораторного обследования в группе с телогеновой алопецией показатели сывороточного железа составили $16,3 \pm 7,9$ $\mu\text{моль/л}$ до начала терапии и $21,5 \pm 6,37$ $\mu\text{моль/л}$ после, ферритина $41,8 \pm 36,6$ и $36,4 \pm 12,92$ $\mu\text{кг/л}$, Hb $125,6 \pm 11,8$ и $139,7 \pm 8,31$ г/л , витамина D $27,5 \pm 12,46$ и $48,1 \pm 6,21$ нг/мл соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Трихоскопические признаки при разных видах алопеций до и после лечения

Трихоскопические признаки	Группа с ТА (n-34)		Группа АГА+ТА (n-3)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Желтые точки (пустые фолликулы)	5–12 на см^2	единичные	5–10 на см^2	2–3 на см^2
Белые точки (фиброз фолликулов)	-	-	3–10 на см^2	3–10 на см^2
Анизотрихоз (волосы разного диаметра)	-	-	++	++
Остроконечные отрастающие волосы	-	5–12 на см^2	-	3–7 на см^2
Веллусные волосы	до 15–20% (в пределах нормы)	до 15–20% (в пределах нормы)	20–65%	20–65%
Перипилярные кольца (пигментация вокруг фолликулов)	+	-	++	+

Таблица 2

Показатели метаболизма железа, уровня витамина D в общей группе и группах с железодефицитной анемией и дефицитом витамина D

Показатель	До лечения				После лечения			
	Группа с ТА (n-34)		Группа АГА+ТА (n-3)		Группа ТА (n-34)		Группа АГА+ТА (n-3)	
	М ± σ	min/max	М ± σ	min/max	М ± σ	min/max	М ± σ	min/max
Сывороточное железо мкмоль/л	16,3 ± 7,9	3,1/ 27,9	11,3 ± 5,08	7,3/ 18,5	21,5 ± 6,37	10,2/ 28,3	14,6 ± 3,98	9,5/ 19,2
Ферритин мкг/л	41,8 ± 36,6	4,9/ 82,2	17,8 ± 14,66	5,7/ 38,4	36,4 ± 12,92	17,8/ 72,3	24,3 ± 9,83	10,9/ 34,2
Гемоглобин г/л	125,6 ± 11,8	91,8/ 142,9	116,2 ± 17,01	92,8/ 132,7	139,7 ± 8,31	129/ 147	126,7 ± 4,49	121,2/ 132,7
25-ОН (D) нг/мл	27,5 ± 12,46	12,7/ 59,1	32,6 ± 8,25	22,6/ 42,8	48,1 ± 6,21	32,8/ 62,4	38,3 ± 3,04	34,2/ 45,8
С железодефицитной анемией								
	Группа с ТА (n-10)		Группа АГА+ТА (n-2)		Группа с ТА (n-10)		Группа АГА+ТА (n-2)	
Сывороточное железо мкмоль/л	6,9 ± 1,7 *	3,1/ 8,7	6,95 ± 0,25	6,7/ 7,2	17,5 ± 4,63 *	10,2/ 24,3	12,6 ± 2,82	9,5/ 15,2
Ферритин мкг/л	7,1 ± 1,6 *	4,9/ 9,8	7,3 ± 2,1	5,2/ 9,9	48,5 ± 14,27 *	17,8/ 69,3	12,1 ± 1,12	10,9/ 13,2
Гемоглобин г/л	99,7 ± 8,81	91,8/ 112,9	96,8 ± 4,35	92,8/ 101,2	131,5 ± 12,9	122/ 144	125,55 ± 2,85.	122,7/ 128,4
Дефицит витамина D								
	Группа с ТА (n-27)		Группа АГА+ТА (n-2)		Группа с ТА (n-27)		Группа АГА+ТА (n-2)	
25-ОН (D) нг/мл	20,81 ± 4,56 *	12,7/ 26,1	24,7 ± 2,35	22,4/ 27,1	39,5 ± 7,02 *	35,6/ 57,8	39,9 ± 2,15	37,8/ 42,1

Примечания: * - статистически значимые отличия в группах до и после лечения p<0,05.

В группе с андрогенной алопецией показатели сывороточного железа $11,3 \pm 5,08$ мкмоль/л до начала терапии и $14,6 \pm 3,98$ мкмоль/л после, ферритина $17,8 \pm 14,66$ и $24,3 \pm 9,83$ мкг/л, Hb $116,2 \pm 17,01$ и $126,7 \pm 4,49$ г/л, витамина D $32,6 \pm 8,25$ и $38,3 \pm 3,04$ нг/мл соответственно (табл. 2).

В результате обследования выявлена железодефицитная анемия у 12 (32,4%) пациенток со снижением сывороточного железа до $6,9 \pm 0,98$ мкмоль/л, ферритина до $7,2 \pm 1,85$, Hb $98,3 \pm 6,58$ г/л. Из группы с телогеновой алопецией анемия выявлена у 10 больных с показателями сывороточного железа $6,9 \pm 1,7$ мкмоль/л, ферритина до $7,1 \pm 1,6$ мкг/л, Hb $99,7 \pm 8,8$ г/л. Увеличение скорости оседания эритроцитов до 20–25 мм/ч у 3 пациенток. После коррекции препаратами железа показатели составили: сывороточное железо $17,5 \pm 4,63$ мкмоль/л ($p < 0,046$), ферритин $48,5 \pm 14,27$ мкг/л ($p < 0,01$), Hb $131,5 \pm 12,9$ г/л. В группе с анагенной алопецией снижение сывороточного железа у 1 пациентки до 5,8 мкмоль/л, ферритина 6,2 мкг/л, Hb $99,7 \pm 8,8$ г/л (табл. 2).

Недостаточность витамина D выявлена у 27 (79,4%) из 34 пациенток с телогеновыми алопециями с уровнем 25-ОН витамин D $20,81 \pm 4,56$ нг/мл. Из них 13 (48,1%) пациенток с дефицитом витамина D и уровнем ниже 20 нг/мл (минимальное

значение 12,7 нг/мл). В результате проведенного лечения показатели 25-ОН (D) составили $39,5 \pm 7,02$ нг/мл ($p < 0,029$). В группе с андрогенной алопецией недостаточность обнаружена у 2 с витамином D $24,7 \pm 2,35$ нг/мл до лечения и $39,9 \pm 2,15$ нг/мл после (табл. 2).

Диагностика функции щитовидной железы изменений не выявила. У всех пациенток уровень Т3, Т4, ТТГ в пределах референсных значений.

При лабораторном обследовании железодефицитная анемия выявлена у 12 (32,4%) пациенток, недостаточность витамина D у 29 (78,4%). В тоже время в исследовании Di Landro A et al. указывается на наличие нормального диапазона показателей железа, ферритина у всех пациентов, что кардинально отличается от наших данных [3].

После проведения системной и топической терапии волосы восстановились у всех пациенток с телогеновой алопецией (рис. 1). Полученные данные согласуются с многочисленными исследованиями [2]. У больных с андрогенной алопецией зарегистрировано значительное улучшение.

Заключение

В нашем исследовании выявлено, что постковидные алопеции в 91,9% случаев проявлялись как острые телогеновые и возникали в более короткий срок, чем классическое телогеновое выпадение во-



а



б

Рис. 1. Пациентка Д, 32 лет с постковидной телогеновой алопецией, дефицитом витамина D а) до лечения б) после проведения терапии с коррекцией уровня витамина D

лос. Андрогенные алопеции после COVID-19 носили характер смешанных с телогеновыми.

Анамнез, визуальный осмотр, pull-тест, трихоскопическая картина показывали умеренные проявления в 24,3% и тяжелые в 75,7% случаев.

При проведении лабораторного обследования выявлена железодефицитная анемия у 32,4% пациенток, что значительно отличается от ряда других исследований. Недостаточность витамина D обнаружена у 78,4% из них дефицит витамина у 48,1%.

При телогеновых алопециях отмечался благоприятный прогноз и полное восстановление у всех пациенток. При андрогенных - значительное улучшение.

Литература

1. Seyfi S, Alijanpour R, Aryanian Z, Ezoji K, Mahmoudi M. Prevalence of telogen effluvium hair loss in COVID-19 patients and its relationship with disease severity. *J Med Life*. 2022 May;15(5):631-634. DOI: 10.25122/jml-2021-0380.
2. Hussain N, Agarwala P, Iqbal K, Omar HMS, et al. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1391-1401. DOI: 10.1002/jmv.27534.
3. Di Landro A, Naldi L, Glaser E, Paus R, Tosti A. Pathobiology questions raised by telogen effluvium and trichodynia in COVID-19 patients. *Exp Dermatol*. 2021 Jul;30(7):999-1000. DOI: 10.1111/exd.14352.
4. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020 May 27;12(5): e8320. DOI: 10.7759/cureus.8320.
5. A .Sharquie K.E., Jabbar R.I. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. *Ir J Med Sci*. 2022 Aug;191(4):1677-1681. DOI: 10.1007/s11845-021-02754-5.
6. Корсунская И.М., Мельниченко О.О. Лекарственные средства в терапии телогенового выпадения волос. *Фармация*, 2019, 68 (5): 18–21. DOI: <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-05-03>. [Korsunskaya I.M., Melnichenko O.O. Drugs in the treatment of telogen hair loss. *Farmacia (Pharmacy)*, 2019, 68 (5): 18–21. (In Russ.)]
7. Zubair Z, Kantamaneni K, Jalla K, Renzu M, Jena R, Jain R, Muralidharan S, Yanamala VL, Alfonso M. Prevalence of Low Serum Vitamin D Levels in Patients Presenting With Androgenetic Alopecia: A Review. *Cureus*. 2021 Dec 15;13(12):e20431. DOI: 10.7759/cureus.20431.
8. Гайдина Т.А., Щербина С.А., Скрипкина П.А., Силин А.А. Необходимость комплексного подхода к терапии у женщин с телогеновым выпадением волос, ассоциированным с железодефицитным состоянием. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(5):39–46. DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv539-2020-96-5-39-46>.

Контакты авторов:

Сормолотова И.Н.
e-mail: isorm@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 65.214:618.8 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.13.22.036 © Коллектив авторов, 2023

Иволгин А.Ф.¹, Мазур А.С.², Авсейцева Т.Ю.¹**ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация. Нейропатический болевой синдром у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (ПСМТ) остается одним из самых труднокупируемых состояний. Рост публикаций, посвященных данной проблеме, демонстрирует актуальность и важность изучения адекватной фармакотерапии. Прогресс в изучении механизмов, лежащий в основе формирования хронического нейропатического болевого синдрома, открывает перспективу создания алгоритмов рационального терапевтического ведения пациентов с ПСМТ, что в результате может способствовать улучшению реабилитационного потенциала. В данной статье будут обобщены результаты крупных рандомизированных исследований, систематических обзоров и мета-анализов, посвященных данной проблематике, а также представлен ступенчатый алгоритм лечения нейропатической боли у пациентов с ПСМТ.

Ключевые слова: нейропатическая боль, позвоночно-спинномозговая травма, фармакотерапия.

Ivolgin A.F.¹, Mazur A.S.², Avseitseva T.Y.¹**PHARMACOTHERAPY OF NEUROPATHIC PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY**¹National Medical Research Center for High Medical Technologies - A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia²Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Abstract. Neuropathic pain syndrome in patients with spinal cord injury (SCI) remains one of the most difficult to treat conditions. The growth of publications devoted to this problem demonstrates the relevance and importance of studying adequate pharmacotherapy. Progress in the study of the mechanisms underlying the formation of chronic neuropathic pain syndrome opens up the prospect of creating algorithms for rational therapeutic management of patients with SCI, which as a result can contribute to improving the rehabilitation potential. This article will summarize the results of large randomized studies, systematic reviews and meta-analyses devoted to this problem, and presents a step-by-step algorithm for the treatment of neuropathic pain in patients with SCI.

Keywords: neuropathic pain, spinal cord injury, pharmacotherapy.

Боль остается распространенной и социально значимой проблемой у пациентов неврологического профиля, что нашло отражение в изменениях, внесенных в последнюю версию Международной классификации болезней (МКБ – 11). Раздел «Боль» включает в себя новые дефиниции – «Хроническая боль (MG30)», «Хроническая нейропатическая боль (MG30.5)» [1]. Значительный прогресс достигнут в изучении фармакотерапии нейропатического болевого синдрома при различных заболеваниях, таких как сахарный диабет, онкология, иммунодефицит. При этом менее изученным на данный момент остается вопрос эффективной медикаментозной коррекции болевого синдрома у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ). ПСМТ – это одно из наиболее разрушительных патологических состояний нервной системы, обусловленное травматическим повреждением костных (элементы позвоночного столба) и нервно-сосудистых структур, приводя-

щее к выраженному и стойкому неврологическому дефициту [2]. Традиционно выделяют два основных патофизиологических периода – первичного и вторичного повреждения [3]. Первичным повреждением называют резкое механическое воздействие травмирующего фактора на костный каркас и нервно-сосудистые структуры позвоночного канала с развитием патологических изменений нервной паренхимы, аксональной сети и кровоизлияния в данной области. Далее происходит патобиохимический каскад реакций, обусловленный биохимическими, структурными и физиологическими изменениями в нервной ткани, называемый «вторичным повреждением» [4]. Вышеописанные процессы влекут за собой изменения на всех уровнях соматосенсорной нервной системы, что в конечном итоге приводит к развитию различных сенсорных нарушений, в том числе болевых синдромов на разных анатомических уровнях. Среди всех типов болевых синдромов у пациентов с

Таблица 1

Эффективность различных фармакологических групп препаратов в лечении нейропатической боли у пациентов с ПСМТ (анализ крупных РКИ).

Препарат	Исследование (год), страна	Группа исследования	Диапазон доз; сроки наблюдения	Результат
Габапентин	Tai Q. et al. (2002) США	14 пациентов с ПСМТ*	с 300 мг/сут до 1800 мг/сут; 10 недель	Габапентин уменьшил определенные дескрипторы НБ (неприятные ощущения и ощущения жжения)
Габапентин	Levendoglu F. et al (2004) Турция	20 пациентов с ПСМТ, уровень - грудной и поясничный, с полным повреждением	с 900 мг/сут до 3600 мг/сут; 18 недель	Значительное снижение интенсивности болевого синдрома
Габапентин или амитриптилин	Rintala D.H. et al. (2007) США	79 пациентов с ПСМТ*	по 50 мг 3 раза в день (амитриптилин); по 1200 мг 3 раза в день (габапентин); 8 недель	Амитриптилин эффективен в уменьшении выраженности НБ, у пациентов в сочетании с выраженной депрессивной симптоматикой
Трамадол	Norgbrink C. et al. (2009) Швеция	35 пациентов с ПСМТ*	с 150 мг/сут до 400 мг/сут; 4 недели	Трамадол является препаратом второй линии у данной группы пациентов, учитывая высокий риск нежелательных явлений
Дулоксетин	Vranken J.H. et al. (2011) Нидерланды	36 пациентов с ПСМТ* НБ ≥6 баллов по шкале ВАШ	с 60 мг/сут до 120 мг/сут; 8 недель	Значимое снижение выраженности динамической и термической (холодовой) аллодинии
Карбамазепин	Salinas F.A. et al. (2012) Колумбия	46 пациентов с ПСМТ*	600 мг/сут; 1, 3 и 6 месяцев	Снижение интенсивности НБ на этапе в 1 месяц, отсутствие значимых изменений в долгосрочной перспективе (3 и 6 месяцев)
Габапентин или прегабалин	Kaydok E. et al. (2014) Турция	28 пациентов с ПСМТ*	с 300 мг/сут до 3600 мг/сут (габапентин) с 150 мг/сут до 600 мг/сут (прегабалин); 1 и 2 месяца.	Значительное уменьшение выраженности болевого синдрома; оба препарата эффективны и безопасны для лечения НБ, у пациентов с ПСМТ
Габапентин или прегабалин	Yilmaz B. et al. (2015) Турция	30 пациентов с ПСМТ* НБ ниже уровня травмы	до 1800 мг/сут (габапентин), до 300 мг/сут (прегабалин); 18 недель	Оба препарата помимо выраженного анальгезирующего эффекта, продемонстрировали свою эффективность в улучшении качества сна и снижении тревоги
Ботулинический токсин типа А	Han Z.A. et al. (2016) Южная Корея Chun A. et al. (2019) США	40 пациентов с ПСМТ* ежедневная НБ (по шкале ВАШ ≥40 баллов) 8 пациентов с ПСМТ (А по шкале ASIA)	подкожное введение 200 ЕД; 4 и 8 недель подкожное введение 400 ЕД; 2/4/8/12 недель	БТА значительно улучшил показатели интенсивности боли по шкале ВАШ Показатели средней интенсивности боли после инъекций БТА были значительно ниже от исходного уровня у пациентов к 8 и 12 неделе исследования

Примечание: * - ПСМТ любого анатомического уровня и степени поражения; НБ - нейропатическая боль; БТА - ботулинический токсин типа А; ВАШ - визуально-аналоговая шкала.

ПСМТ доминирует нейропатический вариант [5]. Согласно Международной классификации боли при повреждении спинного мозга (ISCIP) нейропатический болевой синдром подразделяется на три подтипа: боль на уровне травмы, боль ниже уровня травмы и другие варианты нейропатической боли [6]. В основе формирования нейропатического болевого синдрома лежат такие процессы, как аномальная гетеротопическая активность поврежденных нервных структур, периферическая/центральная сенситизация и дизингибиция [7]. Понимание механизма развития болевого синдрома лежит в основе эффективной фармакотерапии. С учетом вышеописанных механизмов, на сегодняшний день активно изучается анальгезирующий эффект следующих групп препаратов: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные препараты и препараты, влияющие на нервно-мышечную проводимость (ботулинический токсин типа А). Мы провели анализ крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), опубликованных за последние 20 лет, посвященных фармакотерапии нейропатической боли у пациентов с ПСМТ. Данные были структурированы в виде таблицы и включали препараты, зарегистрированные в Российской Федерации (таблица 1).

Большинство исследований на сегодняшний день оценивали эффективность фармакотерапии нейропатического болевого синдрома при ПСМТ в виде монотерапии. Attal N. et al. (2021), руководствуясь французскими клиническими рекомендациями по лечению нейропатической боли, предложили варианты купирования болевого синдрома (учитывая подтипы нейропатической боли по ISCIIP) у пациентов с ПСМТ [18]. Согласно данным систематического обзора, основанном на анализе РКИ в период с 1946 по 2019 года, посвященных оценке эффективности и безопасности медикаментозных методов лечения боли при ПСМТ, наиболее изученными анальгетиками являются габапентин, прегабалин, amitриптилин и кетамин. Значительный регресс болевых ощущений (по шкале ВАШ более чем на 30%) был достигнут при использовании габапентина, прегабалина и amitриптилина. Менее изученными, но демонстрирующими хорошие результаты в уменьшении выраженности болевого синдрома по сравнению с плацебо, являются ламотриджин, окскарбазепин, трамадол и ботулинический токсин типа А [19, 20]. Другая группа исследователей на основе

Байесовского сетевого мета-анализа 20 РКИ (в общей сложности 1198 пациентов) изучала эффективность и безопасность 11 препаратов (габапентин, прегабалин, дулоксетин, amitриптилин, кетамин, ламотриджин, трамадол, леветирацетам, карбамазепин, ботулинический токсин типа А и каннабиноиды) в качестве терапии нейропатического болевого синдрома у пациентов с ПСМТ [21]. Ботулинический токсин типа А, габапентин, прегабалин, amitриптилин, кетамин, ламотриджин и дулоксетин были эффективны для лечения нейропатической боли при ПСМТ. Габапентин и ламотриджин продемонстрировали лучший профиль безопасности, кроме этого, имели лучшую эффективность в облегчении психических симптомов, а также улучшали качество сна. Трамадол, леветирацетам, карбамазепин и каннабиноиды не рекомендуются в связи низкими показателями эффективности и профиля безопасности. Таким образом, проведя анализ результатов исследований лечения нейропатической боли, в условиях отсутствия актуальных и единых подходов к ведению пациентов, предлагаем сформировать алгоритм ступенчатой механизм-обусловленной терапии нейропатического болевого синдрома, с учетом его подтипов (по ISCIIP), у пациентов с ПСМТ (рисунок 1).

Перспективным направлением представляется изучение особенностей фармакотерапии коморбидной патологии у пациентов, перенесших ПСМТ. Понимание патофизиологических основ, формирующих многообразие осложнений ПСМТ, является фундаментом персонализированной медикаментозной терапии. Таким образом, необходимо исследовать не только варианты монотерапевтических подходов, но и разрабатывать рациональные комбинации медикаментозной терапии, направленной на увеличение эффективности лечения при меньших дозах препаратов, что способствует уменьшению риска развития побочных явлений. Для этого необходимо проведение дополнительных клинических исследований на больших когортах пациентов с целью оценки эффективности и безопасности фармакологических методов обезболивания, разработки новых комбинированных вариантов лечения.

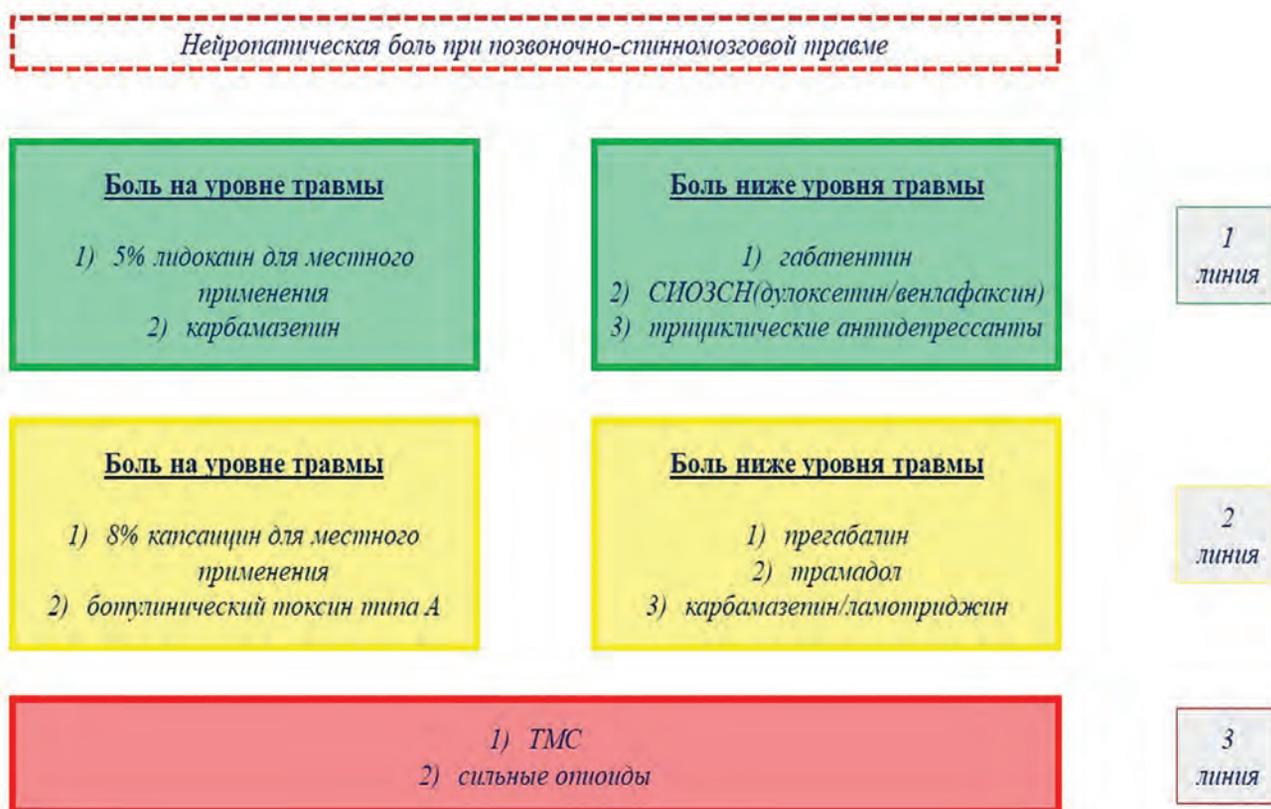


Рис. 1. Алгоритм ступенчатой терапии нейропатического болевого синдрома у пациентов с ПСМТ

Литература

1. Бофанова Н.С., Масаева Р.Р., Вербицкая О.С. и др. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. Российский журнал боли. 2021; 19(1): 36-39. DOI: 10.17116/pain20211901136.
2. Benedetti B., Weidenhammer A., Reisinger M., Couillard-Despres S. Spinal Cord Injury and Loss of Cortical Inhibition. Int J Mol Sci. 2022; 23(10): 5622. DOI: 10.3390/ijms23105622.
3. Хохлова О. И. Патогенетические аспекты травматического повреждения спинного мозга и терапевтические перспективы (обзор литературы). Политравма. 2020; (1): 95-104. DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10013.
4. Tang H., Gu Y., Jiang L. et al. The role of immune cells and associated immunological factors in the immune response to spinal cord injury. Front Immunol. 2023; 13: 1070540. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1070540.
5. Hunt C., Moman R., Peterson A. et al. Prevalence of chronic pain after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. Reg Anesth Pain Med. 2021; 46(4): 328-336. DOI: 10.1136/rapm-2020-101960.
6. Bryce T.N., Biering-Sørensen F., Finnerup N.B. et al. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009. Spinal Cord. 2012; 50(6): 413-7. DOI: 10.1038/sc.2011.156.
7. Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. Анестезиология и реаниматология. 2020; (6): 88-95. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006187.
8. Tai Q., Kirshblum S., Chen B. et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. J Spinal Cord Med. 2002; 25(2): 100-105. DOI: 10.1080/10790268.2002.11753609.
9. Levendoglu F., Ogün C.O., Ozerbil O. et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. Spine. 2004; 29(7): 743-751. DOI: 10.1097/01.brs.0000112068.16108.3a.
10. Rintala D.H., Holmes S.A., Courtade D. et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2007; 88(12): 1547-1560. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.038.
11. Norrbrink C., Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin J Pain. 2009; 25(3): 177-184. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31818a744d.
12. Vranken J.H., Hollmann M.W., van der Vegt M.H. et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2011; 152(2): 267-273. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.005.

13. Salinas F.A., Lugo L.H., García H.I. Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012; 91(12): 1020-1027. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182643c85.
14. Kaydok E., Levendoglu F., Ozerbil M.O., Karahan A.Y. Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a crossover study. *Act. Med. Meditter.* 2014; 30: 1343-1348.
15. Yilmaz B., Yasar E., Koroglu Omac O. et al. Gabapentin vs. pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a crossover study. *Türkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2015; 61: 1-5. DOI: 10.5152/tftrd.2015.79069.
16. Han Z.A., Song D.H., Oh H.M., Chung M.E. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol.* 2016; 79(4): 569-578. DOI: 10.1002/ana.24605.
17. Chun A., Levy I., Yang A. et al. Treatment of at-level spinal cord injury pain with botulinum toxin A. *Spinal Cord Ser Cases.* 2019; 5: 77. DOI: 10.1038/s41394-019-0221-9.
18. Attal N. Spinal cord injury pain. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(5): 606-612. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.003.
19. Asgardoon M.H., Jazayeri S.B., Behkar A. et al. Pharmacologic therapies of pain in patients with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord Ser Cases.* 2022; 8(1): 65. DOI: 10.1038/s41394-022-00529-3.
20. Есипов А.В., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Орлова О.Р., Артеменко А.Р., Супонева Н.А., Мазур А.С. Опыт применения ботулинического токсина типа А в лечении постампутационных болевых синдромов. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2023; (3): 32-37. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.18.90.026
21. Ling H.Q., Chen Z.H., He L. et al. Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2022; 13: 818522. DOI: 10.3389/fneur.2022.818522.

Контакты авторов:

Иволгин А.Ф.

e-mail: aivolgin@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Фоминых Е.М.^{1,2}, Зубрицкий В.Ф.¹

НОВЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОПЕРАЦИЙ

¹Кафедра хирургии поврежденных Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия

²ФГБУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва, Россия

Аннотация. В настоящее время наши представления о этиологии и патогенезе гнойно-септических состояний требуют существенного пересмотра, в связи с тем, что наука накопила большое количество фактов, учет которых невозможен в рамках доминирующих концепций. В статье представлена новая модель патогенеза гнойно-септических осложнений послеоперационного периода, включающая в себя современные представления об микробиоме человека. Внедрение инновационной экологической модели гнойного процесса позволяет более полно представить патогенез разных гнойно-септических состояний, и в том числе осложнений послеоперационного периода.

Ключевые слова: осложнения операции, нагноения, патогенез, экология, микробиом.

Fominykh E.M.^{1,2}, Zubritskiy V.F.¹

NEW INTEGRATED APPROACHES TO THE PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF OPERATIONS

¹Department of Injury Surgery of the Medical Institute of Continuing Education, ROSBIOTECH, Moscow, Russia

²MSCH of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow, Moscow, Russia

Abstract. Currently, our ideas about the etiology and pathogenesis of purulent-septic conditions require a significant revision, due to the fact that science has accumulated a large number of facts, which cannot be taken into account within the framework of dominant concepts. The article presents a new model of the pathogenesis of purulent-septic complications of the postoperative period, which includes modern ideas about the human microbiome. The introduction of an innovative ecological model of the purulent process makes it possible to more fully present the pathogenesis of various purulent-septic conditions, including complications of the postoperative period.

Keywords: complications, suppuration, pathogenesis, ecology, microbiome.

Актуальность проблемы

Эффективность методов асептики и антисептики, как нам видится, достигли своего предела. Даже создание сверхстерильных условий в операционной не может предотвратить послеоперационные осложнения совсем, так как сам пациент является источником бактериальной колонизации раны [6, 10-16, 24]. Вклад в снижение результативности профилактических мероприятий внесло появление полиантибиотикорезистентных бактерий, а также внедрение травматичных вмешательств, увеличение доли пациентов преклонного возраста, с тяжелым полиморбидным фоном, наличие которого ранее считалось абсолютным противопоказанием к оперативному лечению [6, 7, 10, 24].

Однако, главной причиной стагнации является отсутствия теоретических обобщений всех известных фактов о механизмах развития послеоперационной хирургической инфекции, которые выходят за рамки концепции «микробного загрязнения (контаминации) операционной раны».

Данная концепция рассматривает гнойно-септические осложнения послеоперационного периода, как частный вариант специфической ин-

фекционной болезни [4, 9, 14, 16, 23], однако, при детальном рассмотрении отличий не меньше, чем сходства.

При всех других инфекционных заболеваниях достаточно единичного возбудителя, который вызовет типичную только для него клиническую картину у любого человека не имеющего специфического иммунитета. При инфекционных заболеваниях имеется всегда факт передачи возбудителя от источника (человека или животного) к заражаемому человеку [4, 16, 23].

В операционной, при соблюдении базовых принципов организации работы, заражение абсолютно патогенной бактерии невозможно в принципе. Однако, говорить о полной стерильности операционной раны не приходится, так как даже при максимальном соблюдении принципов асептики в послеоперационных ранах можно выявить наличие бактерий, в том числе и мигрировавших из других локализаций на теле оперируемого пациента [14, 16, 18, 22, 23]. В преобладающем числе случаев такое микробное загрязнение является колонизацией транзитного характера и не приводит к формированию устойчивого и прогрессирующего микробно-

го сообщества так как микроорганизмы не всегда находят достаточного трофологического субстрата для вегетации. В отличие от инфекционных заболеваний - если нагноение и возникает, при наличии одинаковых бактерий оно может иметь различные формы – абсцесс, флегмона, и клинические проявления (иметь отличия в цвете и запахе содержимого, разную степень интоксикации и т.д.), и наоборот – при одинаковых клинической картине спектр бактерий может отличаться [14, 16, 23].

Таким образом основное правило инфекционных болезней – каждый отдельный вид бактерий вызывает свою клиническую картину в данном случае не соблюдается. Кроме того, не редки ситуации, когда в экосистеме раны существует несколько микроорганизмов и отличить патогенного возбудителя от случайного комменсала, не представляется возможным [5, 14, 23].

В связи с существенными отличиями «раневого инфекции» от классических примеров инфекционного процесса, обычные методы борьбы с инфекционными заболеваниями (в том числе карантин, дезинфекция, вакцинация и т.д.) оказываются недостаточно эффективными [1-3, 14, 23]. В этой связи, представляется уместным подвергнуть ревизии существующие представления о причинах и механизмах развития гнойно-септических осложнений послеоперационного периода, что позволит более осознанно подходить к выбору лечебно-профилактических мероприятий.

В случаях послеоперационной инфекции, риск возникновения гнойного осложнения больше зависит от общего статуса пациента, а не плотности бактериального загрязнения раны, который как правило не высокий по причине соблюдения мероприятий асептики и антисептики.

Еще одним недостатком традиционной точки зрения является то, что доминирующая концепция «микробной контаминации» вообще не связывает развитие пневмоний, инфекций мочевыводящих путей, дисбиозы желудочно-кишечного тракта и другие послеоперационные гнойно-септические осложнения с событиями, происходящими в операционной ране, чаще всего рассматривая их отдельно [8, 9, 23].

Обзор и критика существующих представлений о гнойно-септических послеоперационных осложнениях

Следует отметить, что система наших представлений о послеоперационных гнойно-септических осложнениях имеет значительное число несогласованных понятий и многозначных определений что делает обсуждение невозможным.

Одними из наиболее значимых является отсутствие понимания о предмете обсуждения – что считать гнойно-септическим осложнением и послеоперационной хирургической инфекцией. В связи с отсутствием общепринятых критериев появляются такие формулировки как: «контаминированная серома», «инфицированная гематома», «задержка экссудата», «расхождение краев операционной раны» и другие попытки лукавого избегания регистрации послеоперационного гнойно-септического осложнения послеоперационной раны [4, 6, 16].

Конечно, не стоит отрицать что гематома или скопления раневого отделяемого в глубине операционного разреза, может быть, в течении какого-то времени стерильным, однако, в связи с отсутствием четких критериев диагностики, граница наступления нагноения становится зависимой от предпочтения автора.

Ключевым моментом возникновения гнойно-септического осложнения считается факт появления гноя в раневом дефекте. Однако определение гноя также отсутствует – в качестве обязательных критериев устанавливается внешний вид, цвет и другие необязательные признаки. Считается необходимым условием наличие бактерий, но число их не указывается, что позволяет широко трактовать результаты – отсутствие роста бактерий при наличии нагноения может быть расценено как стерильность и наоборот – рост бактерий в посевах взятой в нормально эпителизирующей ране может требовать регистрации нагноения. Некоторые авторы, вообще утверждают, что образование гноя может происходить при стерильных условиях (например при введении под кожу химически агрессивных веществ), что никак не согласуется с концепцией «микробной контаминации» [4, 6, 16, 23].

В ряде пособий и монографий определение критериев возникновения гнойно-септических осложнений не обсуждается вовсе, видимо осознавая неопределённость этого момента [9, 13, 20]. Однако вопрос имеет не только академический интерес – установление факта нагноения требует существенных изменений плана лечения пациента, в том числе оперативного лечения («где гной – там вскрой»).

Связать факт нагноения с только выявлением признаков воспаления является также не верным. Наличие только признаков воспаления может быть связано с аллергической реакцией или аутоиммунными заболеваниями. Однако, на практике, в некоторых работах только лабораторные признаки воспаления (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз и т.д.) расценивают как абсолютные признаки нагноения. Напротив,

низкий уровень в крови маркеров воспаления (например на фоне приема цитостатиков) расценивается как главный признак отсутствия нагноения.

Всё вышеизложенное требует обсуждения о этиологии и патогенезе гнойно-септических послеоперационных осложнений.

Экологическая модель гнойно-септических состояний и взаимосвязь со свойствами микробиома

Как известно, существуют различные пути к научному познанию мира. Одним из частых методов систематизации разрозненных научных фактов является подход, который называется «моделирование». Под моделированием понимается создание умозрительной замены существующего сложного явления на более простую или более понятную симуляцию, которое описывает наиболее важные функции исходного явления.

Описание такой модели позволяет предложить новую концепцию, которая будет основано на представлениях о такой модели с точки зрения эволюции экологических систем.

Предметом изучения экологии является экосистема, которая может рассматриваться в качестве модели гнойного очага. Экосистема имеет два компонента – биотоп и биоценоз. Под биотопом понимается относительно однородный по физико-химическим характеристикам участок пространства, внутри которого существует биологическое сообщество. Совокупность всех биологических объектов в биотопе называется биоценозом. В отношении экосистем, состоящих из микроскопических объектов, принято использовать термин «микробиоценоз» [23].

Экосистема (микробиоценоз) имеет определенные характеристики, которые можно характеризовать не только субъективно (больше/меньше, шире/уже и т.д.), но с использованием математических методик:

- размер (объем) биотопа;
- трофологическая емкость биотопа – объемы наиболее важных нутриентов;
- степень открытости биотопа – масштабы обмена биотопа с окружающей средой;
- плотность биоценоза – количество бактерий в единице площади (объема);
- биоразнообразие – число видов бактерий и других биологических элемента в биотопе.

В качестве биотопа можно рассматривать любую полость с раневым экссудатом или девитализированной тканью, образовавшаяся вследствие разных причин: операционной травмы, гистолитического действия бактерий, после введения в тка-

ни некротизирующего агента, ожога и т.д. Таким очагом также может быть орган, анатомическое образование или его часть, содержащие экссудат, транссудат или секрет (в том числе в просвете полого органа, отделах брюшины, плевральной полости, участок некротизированной поджелудочной железы и т.д.) [23].

Другим элементом экосистемы является микробиологическое сообщество. Для оперированных пациентов отправной точкой формирования микробиоценоза раны является момент выполнения операции. Источниками колонизации биотопа служит окружающая среда и биоценозы, примыкающие к операционному дефекту. Известен механизм миграции бактерий из отдаленных микробиоценозов кишки в раны, вследствие кратковременной бактериемии при «централизации кровообращения» [3, 5, 17, 18, 20-22].

Сообщество бактерий, первично колонизирующих рану, изменяются с течением времени, что приводит к изменению числа микроорганизмов и соотношению видов. В нормально регенерирующей ране микробиологическое сообщество претерпевает сокращение микробной численности и разнообразия с постепенным устранением биотопа за счет замещения дефекта грануляционной (рубцовой) тканью (рис. 1). Деграция биоценоза зависит от скорости пролиферации клеток, эффективности работы системы иммунитета, размеров, трофологических резервов и других характеристик биотопа;

Сроки формирования устойчивого микробиологического сообщества находятся в пределах от нескольких дней до срока полного устранения раневого дефекта (до 6 месяцев) [19, 23].

Организм человека имеет множество физиологических биоценозов – желудочно-кишечного тракта, кожи, дыхательных и мочевыводящих путей. С точки зрения экологии, человек вообще может рассматриваться как совокупность экосистем (или микробиом). К такой точке зрения приводят множественные свидетельства взаимосвязи человека и микробиологических сообществ между собой, что позволяет объединять всех их в общую систему. Полученные данные о влиянии микробиологического сообщества на устойчивость гомеостаза человека, некоторым авторам дают основание говорить о существовании еще одной системы регуляции физиологических процессов человека [2, 5, 11-25]. Послеоперационная рана, в этом аспекте, выступает как ещё один приобретенный микробиоценоз, который, вероятно, имеет такие же связи с другими экосистемами.

Кроме самого факта возникновения биотопа и его колонизации, критерием возникновения гнойно-септического состояния должна быть проявление воспаления.

Эволюция патологической экосистемы может происходить по нескольким сценариям.

Один из них, более привычный для инфекционных болезней, представляет собой внедрение в ткани абсолютно патогенного микроорганизма, который формирует собственный биотоп за счет разрушения тканей. Будет отмечаться рост размеров биотопа и микробной плотности в биотопе (рис. 2). Если при этом системы иммунитета не имеет действенных мер, препятствующих размножению микробиоты - размеры биотопа прогрессивно расширяются, увеличивается трофологический резерв биотопа за счет некролиза краев раны. При данном сценарии происходит прогрессивный рост микробного числа в биотопе. Биоразнообразие, ве-

роятно, будет низким. Клинически будут признаки прогрессирующей гистолитической флегмоны.

В данном случае характеристики гноя будут зависеть от ферментативных свойств микроорганизма, а в очаге будет обнаруживаться один возбудитель. В этом случае инфекция будет соответствовать критериям, сформулированных Робертом Кохом в 1882г:

- Микроорганизм обнаруживается в каждом отдельном случае конкретной болезни при соответствующих патологических изменениях и клинической картине;
- Микроорганизм не выявляется при других болезнях;

При введении здоровому человеку или животному микроорганизма, выделенного от больного и полученного в чистой культуре, у реципиента развивается типичная картина болезни. Следует уточнить, что человек или животное не должно

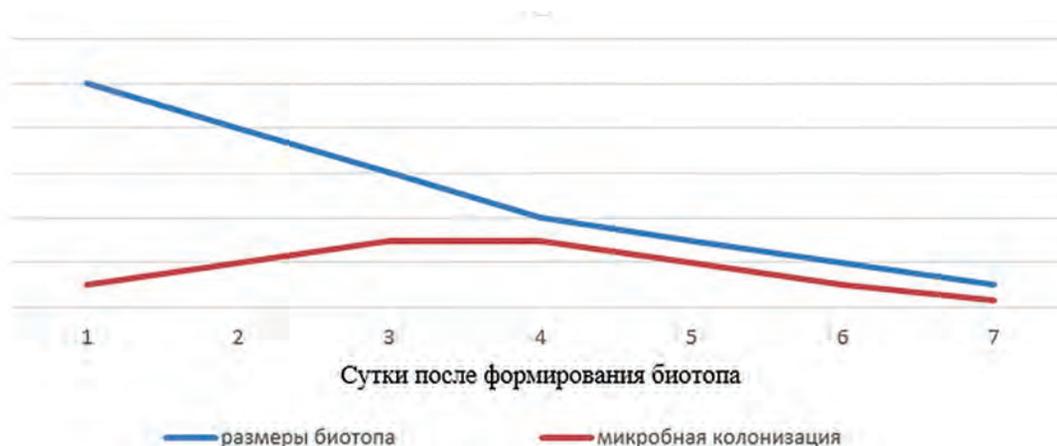


Рис. 1. Неосложненное течение раневого процесса. Первоначально микроорганизмы используют трофологические возможности биотопа с ростом числа бактерий. Сокращение размеров биотопа приводит к истощению питательных веществ, прекращению роста плотности биоценоза и постепенному устранению экосистемы

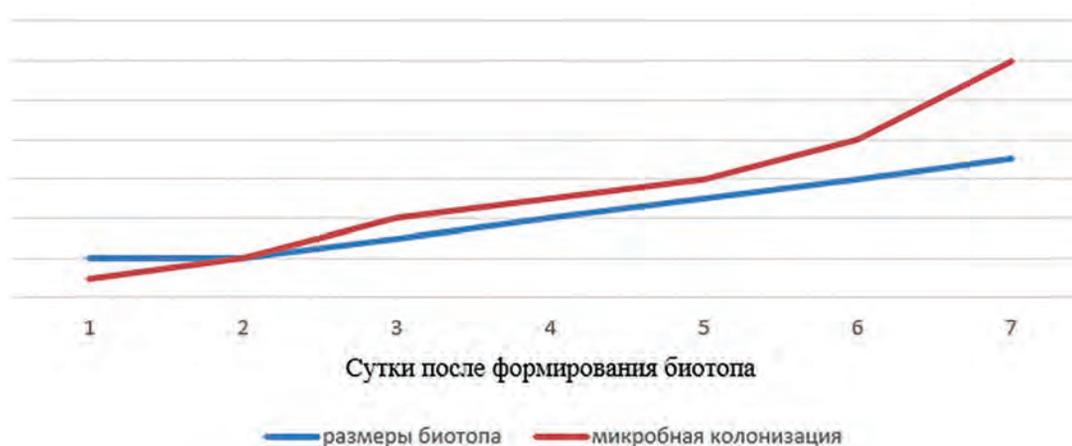


Рис. 2. Гнойно-септическая инфекция. Пример прогрессирующей сукцессии. Бактерии в тканях способствуют разрушению живых тканей и увеличению размеров биотопа. Темп увеличения биотопа зависит от микробного числа бактерий с наиболее гистолитическими свойствами. Начальный размер биотопа и плотности биоценоза может быть какого угодно малого размера

иметь резистентности к данному возбудителю (не вакцинированного по данному поводу или имеющего другой причины иммунной резистентности - примечание авторов) [25].

Эти болезни имеют все присущие инфекционным болезням характеристики – контагиозность, цикличность течения и специфический иммунитет. Такие пациенты требуют изоляции и противоэпидемических мероприятий.

Предупреждение таких инфекций возможно (по аналогии с другими инфекциями) при использовании специфических вакцин и сывороток. С учетом характеристик уместно для таких ситуаций сохранить формулировку «гнойно-септическая инфекция».

Прогноз в таких случаях определяется только уровнем специфических факторов иммунитета и степенью контаминации микробиома человека данным возбудителем («микробной нагрузкой»).

В соответствии со вторым сценарием: первона-

чально формируется биотоп, который затем заселяется бактериями. Биотоп может быть врожденным (эпителиальная киста, придаточная пазуха носа, полость сустава и т.д.) и созданный искусственно (в результате травмы или оперативного вмешательства). Колонизировать биотоп может бактерия (сообщество бактерий) любой степени патогенности (в том числе сапрофиты и условно-патогенные бактерии). Ключевым является не только число микробных тел, но и обилие кормовой базы и физико-химические условия в среде биотопа. Способность повреждать ткани, формируя микросреду, у таких бактерий могут отсутствовать вовсе! В этом случае характеристики биотопа в наибольшей степени определяет причина его возникновения и состояние организма – наличие нарушений микроциркуляции в зоне раны, нарушения обмена веществ, уровень иммунитета, а не свойства биологических элементов в биотопе.



Рис. 3. Схема формирования патологического микробиоценоза при длительном сохранении патологического биотопа. Медленное сокращение биотопа и наличие трофологических резервов позволяет микробиологическому сообществу больше шансов для приспособления и формированию устойчивого микробиоценоза

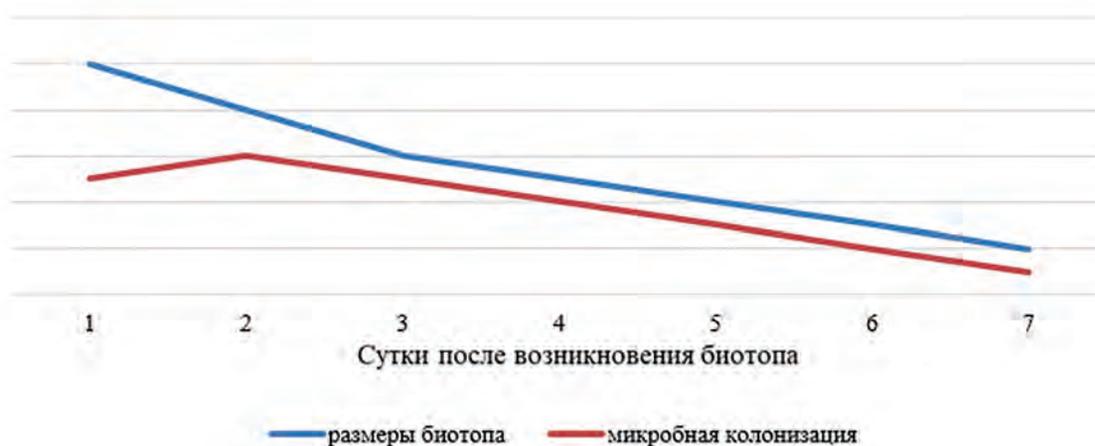


Рис. 4. Схема деградирующего микробиоценоза. Не смотря на массивное микробное загрязнение, быстрая деградация биотопа и сокращение трофологических резервов приводит к снижению микробной колонизации, аналогично скорости сокращения размеров раневого дефекта

Например, при длительном сохранении исходно стерильного биотопа (остановке рубцевания раневой полости, отеке с формированием полостного образования, гематоме или сероме операционной раны и т.д.) (рис. 3) и даже небольшой плотности микробной колонизации – микробное сообщество будет эволюционировать длительное время, что создаст больше шансов для формирования устойчивого микробиологического сообщества. В этом отношении - затруднения пролиферации такой же ключевой фактор возникновения патологического микробиоценоза, как и любой другой.

С другой стороны, даже при массивном микробном загрязнении, но быстром рубцевании раневого дефекта (или активном удалении его содержимого), из-за конкуренции бактерий за прогрессивно уменьшающиеся пищевые ресурсы более вероятен регрессивный сценарий (рис. 4). Важным элементом этого сценария является сохранение достаточного уровня иммунологической толерантности, что позволяет контролировать патологические биотопы и предупреждать эмиграцию микробов за пределы биотопа.

Так как шансы формирования патологического микробиоценоза зависят от состояния общей резистентности и сопутствующих заболеваний - уместно использование термина «гнойно-септические заболевания».

Устранение патологического микробиоценоза при гнойно-септических заболеваниях, таким образом невозможно без коррекции соматического состояния – лечения основной болезни. Более значимой становится мероприятия по устранению биотопа и предупреждению прогрессирования его размеров.

В хирургии – наиболее частым примером патологической экосистемы является биоценоз раны (травматической, послеоперационной, огнестрельной и т.д.). Процесс повреждения тканей (ранение), вне зависимости от причины появления раны, сопровождается однотипными нарушениями – кровопотеря, боль, полиорганная дисфункция и т.д. Все эти изменения эволюционно опосредованы и описываются концепциями «травматической болезни» (И.И. Дерябин, О.С. Насонкин 1987) и «стресс-синдрома» (Г.Селье 1960). В этом случае фон, на котором образуется патологическое микробиологическое сообщество, имеет сходство, и следовательно требует похожих лечебных мероприятий. Для данных ситуаций кажется логичным использование отдельного определения – «гной-

но-септические осложнения ранений и операций».

Имеется и достаточно важный организационный момент: установление гнойно-септической инфекции всегда требует эпидемиологического расследования. Следует установить источник инфекции, пути передачи, наличие контактных лиц и обследование их на предмет носительства или скрытого заболевания. Подобных эпидемиологический анализ менее актуален при гнойно-септических заболеваниях, так как сам больной может быть источником инфекционного агента.

Внераневые гнойно-септические послеоперационные осложнения ранений и травм

Внераневые биотопы (просвет желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочеполовых путей и кожа) также изменяют свою работу в ходе операции и послеоперационном периоде.

В физиологических экосистемах находится так называемая доминантная микробиота - стабильная, доминирующая микрофлора с преимущественно мутуалистической (в том числе симбиотической) направленностью в отношении хозяина. Микробиота в составе физиологических биотопов способствует пищеварению человека, синтезирует важные биологические элементы (в том числе витамины), выступает в роле дополнительного барьера перед внедрением нежелательных микроорганизмов, является иммуномодулирующим фактором и т.д.

Операция создает массу возможностей для нарушения симбиотического равновесия в физиологических микробиоценозах и формированию новых (отличных от физиологических) очагов развития микробиологических сообществ. Причинами нарушения равновесия в физиологических биоценозах являются дополнительная колонизация из-за внедрения инородных тел в физиологические биотопы (катетеры, дренажи, ИВЛ), нарушения моторики кишечного химуса и мочи, ишемии тканей органов при системной гипоксии и нарушениях микроциркуляции. Одним из главных факторов смещения равновесия является нарушение иммунологической толерантности, так как поддержание такого равновесия возможно только при высоком иммунологическом контроле за миграцией элементов микробиоценоза и состоянием физиологических микробиоценозов. При напряжении и истощении системы иммунитета возможна потеря контроля за физиологическими биоценозами, что будет приводить к колонизации бактериями до того стерильных биотопов, а также нарушени-

ями соотношений биологических элементов в нестерильных биологических экосистемах желудочно-кишечного тракта, кожи, мочевых путей и других физиологических биоценозов.

Таким образом физиологический микробиоценоз, вследствие нарушений, обусловленных операцией, может стать патологическим с развитием гнойно-септического воспаления внутри физиологического биотопа. При неосложненном течении послеоперационного периода – доминантная микрофлора и иммунные силы препятствуют формированию из ассоциативной микрофлоры устойчивого микробиоценоза. В этом случае, в течении нескольких суток после операции могут наблюдаться преходящие свидетельства таких процессов, которые описываются как «транзиторная бактериемия» и «диспепсия». Ожидаемо, такие явления встречаются в период истощения механизмов кратковременной адаптации. В отличие от гнойно-септического осложнения такие явления не сопровождаются какими-либо признаками воспаления, и больной восстанавливает контроль над биологическим равновесием в биотопах.

В ряде случаев повышенная колонизация физиологического биотопа может служить источником инфицирования и зоны оперативного вмешательства.

Методические подходы к планированию лечебно-диагностических мероприятий по профилактике гнойно-септических осложнений оперативных вмешательств, с учетом предложенной концепции

Гнойно-септические осложнения послеоперационного периода, таким образом, представляют собой процесс формирования устойчивого и прогрессирующего микробиологического сообщества в патологическом биотопе операционной раны и превращения физиологических микробиоценозов организма в патологические, сопровождающиеся местными и общими признаками воспаления. Критериями нагноения операционной раны будет являться наличие девитализированного биотопа (некроз или скопление жидкого содержимого), доказанный факт (клинически, микроскопически или лабораторно) формирования устойчивого и прогрессирующего микробного сообщества (микробиоценоза) в зоне оперативного вмешательства, наличие любых, по степени выраженности, признаков воспаления и интоксикации.

Перспективы возникновения патологической экосистемы и направление её сукцессии зависит

от трех факторов: размер биотопа, характеристики биоценоза и уровня иммунитета. Размер биотопа определяется размерами некрозов в области операционной раны и объемами экссудата.

Таким образом проблема профилактики гнойно-септических осложнений в области оперативного вмешательства будет заключаться в возможном устранении каждого из этих факторов: сокращении размеров биотопа, микробной колонизации и предупреждения иммуносупрессии. Мероприятия профилактики должны на всех этапах лечения (предоперационно, интраоперационно и в послеоперационном периоде) включать способы диагностики, контроля и патогенетически обоснованных вмешательств, направленных на предупреждение всех звеньев патогенеза, не ограничиваясь вопросами асептики и антисептики. Использование только критерия «микробной колонизации» является односторонним и недостаточным для планирования эффективных лечебно-диагностических мероприятий.

Еще одним важным моментом, является возможность математически характеризовать раневой биотоп, элементы микробиологической экосистемы раны, а также некоторые показатели резистентности пациента, что позволяет разделять пациентов на группы. Данное обстоятельство представляется важным не только в планировании лечебных мероприятий, но и при разработке новых подходов к профилактике и лечению осложнений операций.

В послеоперационном периоде следует клинически, лабораторно и с использованием инструментальных методик выявлять признаки возникновения ишемии, отека и других причин формирования патологического биотопа в области операционной раны. Одним из лабораторных признаков гипоксии является повышение уровня лактата в артериальной крови. Инструментальные методы исследования становятся информативны в поздние сроки – так, после девитализации ткани не сразу меняют свои физические характеристики. Только на 5-7 сутки в тканях можно выявить потерю структуры, наличие локальной отечности и другие косвенные признаки некроза. Большую информацию в ранние сроки послеоперационного периода могут дать методы исследования, связанные с контрастированием микроциркуляторного русла (доплер- и другие режимы при УЗИ, контрастирование микроциркуляторного русла при КТ) и сцинтиграфия.

Наличие признаков оценки степени риска возникновения биотопа в области оперативного вмешательства позволяет «эшелонировать» мероприятия профилактики в спектре от незначительной медикаментозной коррекции, до проведения вторичных хирургических вмешательств для ликвидации биотопа.

Нами разработан еще один способ раннего прогнозирования развивающегося нагноения, доступный для любой лаборатории. Метод состоит в оценке степени микробной плотности в патологическом биотопе операционной раны. Начиная со 2-х суток, с соблюдением мер асептики, из дренажа или гематом в области оперативного вмешательства, получают около 1 мл жидкой части. Затем содержимое гематомы в количестве 1 мл смешивают с равным количеством физиологического раствора интенсивно встряхивая пробирку не менее пяти раз, после чего передают в лабораторию, где полученную смесь центрифугируют в течении двух минут при 1500 оборотах в минуту до получения осадка. Надосадочную жидкость отделяют с помощью пипетки, а из осадка делают мазки, которые окрашивают в растворе красителя Романовского-Гимзы. В мазках под микроскопом и оценивают число микроорганизмов в мазках по следующей шкале:

– 1 степень контаминации - от 0 до 10 микробных клеток в поле зрения – риска возникновения биоценоза в ближайшее время нет;

– 2 степень контаминации - среднее количество - от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения – риск нагноения низок;

– 3 степень контаминации - большое количество бактерий - от 100 до 1000 микробных клеток в поле зрения – формируется патологическое микробиологическое сообщество, что требует расширения мероприятий по профилактике;

– 4 степень контаминации - массивное количество бактерий - микробные клетки сплошь в поле зрения. В этом случае следует расценивать как сформировавшийся патологический биоценоз, который требует хирургической обработки.

Уровень иммунитета является еще одним из главных механизмов контроля численности микробиома в физиологических биотопах и предупреждения эмиграции биологических объектов.

Задачей обследования пациента до операции является выявление резервов иммунологической толерантности в соответствии с объемом хирургического вмешательства. Наиболее важным элементом иммунитета имеющие значение в образовании

гнойно-септического осложнения операций имеет недостаточность клеточного иммунитета. В этой связи наиболее доступным и информативным показателем является абсолютный и относительный уровень лимфоцитов периферической крови. При снижении этого показателя до операции целесообразно назначить иммуноориентированную терапию, направленную на мобилизацию клеток иммунной системы. Наиболее перспективны, на наш взгляд препараты на основе цитокинов, в частности интерлейкин 2.

После операции следует проводить динамический мониторинг уровня иммунологической толерантности. Предложено много методов подобного мониторинга, но ни один из них не нашел своего применения в клинической практике. Сложность состоит в том, чтобы отделить реакции иммунитета на повреждение от реакций на возникновение патологического микробиоценоза. Еще одной проблемой является различия в оценке некоторых показателей иммунограммы.

Пожалуй, только уровень иммуноглобулинов может показанием для проведения иммунопротекции, так как будет показывать истощение механизмов иммунитета.

Традиционным является учет микробной контаминации области оперативного вмешательства. При этом оценить инвазивные и патогенные свойства бактерий, колонизирующих рану и физиологические микробиоценозы не представляется возможным. По мнению большинства исследователей, основная опасность состоит в носительстве отдельных штаммов микроорганизмов. Представления о риске инфицирования такими инфекционными агентами связаны с эпидемическим анамнезом: длительность госпитализации, частота контактов с учреждениями здравоохранения в прошлом, прием антибиотиков. Все пациенты разделяют на 4 группы: без факторов риска полирезистентных возбудителей (тип I), внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (тип II), нозокомиальные инфекции (тип III) и риск нозокомиальной инфекции с риском инвазивного кандидоза (тип IV) [8, 14-16].

В зависимости от риска носительства полиантибиотикорезистентной микрофлоры необходимо проведение индивидуального подбора схемы антибиотикопрофилактики. С целью снижения возможностей формирования госпитальной микрофлоры, пациентам с высоким риском носительства нозокомиальной микрофлоры требуется проведение

карантинных и эпидемиологических мероприятий.

При возникновении гнойно-септических осложнений с разными биотопами, необходимо учитывать фармакодинамику и фармакокинетику при составлении плана антибиотикотерапии. В настоящий момент, на практике, микробиологические исследования материалов, взятых из разных патологических биосистем рассматривается отдельно, что приводит к полипрагмазии (один антибиотик для лечения раны, другой для лечения уроинфекции, третий для лечения антибиотикассоциированного колита и т.д.) и снижению общего конечного результата.

Достижение выздоровления пациента после операции невозможно без восстановления микробиологического гомеостаза в физиологических биотопах и предупреждения возникновения новых микробиоценозов в несвойственных локализациях. К сожалению, разработанные методики учета состояния микробиома человека (включая методы метатаксономики и метагеномики) в хирургии не используются. Однако, не вызывает сомнений, что восстановление физиологического состояния микробиоценозов после операций – важный элемент послеоперационной реабилитации.

Заключение

Предложенная экологическая модель гнойно-септического осложнения послеоперационного периода позволяет более полно оценить её этиологию и патогенез, не ограничиваясь рамками только микробной контаминации операционной раны. Данная концепция позволяет рассматривать совокупно инфекцию области операционной раны и внеоперационные послеоперационные гнойно-септические осложнения. В ней учитывается не только свойства бактерий, контаминирующих операционную рану, но и процессы функционирования организма человека. Диагноз гнойно-септического осложнения и описательная часть должны включать заключение о причине формирования осложнений, видах патологических экосистем, возникших по причине нарушений гомеостаза с классификационной характеристикой биотопов. Подобный подход позволяет лучше представлять этиологию, патогенез, а также подходы к объему и последовательности лечебно-диагностических мероприятий.

На наш взгляд, рассмотрение проблемы с новой точки зрения позволит лучше понять патогенез формирования гнойно-септических состояний в общем, и послеоперационных осложнений, в частности.

Литература

1. Алехнович А.В., Белоногов М.А., Иванов В.Б., Елькин А.И. Ступенчатая антиоксидантная терапия больных тяжелыми пневмониями. //Военно-медицинский журнал. – 2002. – Т. СССXXIII.
2. Алехнович А.В., Сюч Н.И., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Ильяшенко К.К. Неспецифическая резистентность организма при отравлениях психотропными препаратами, осложненных пневмониями. // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 3. С. 67-68.
3. Белобородова Н.В. Сепсис. Метаболомный подход. - Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2018г. - 272 с.
4. Большой энциклопедический словарь медицинских терминов. /под ред.проф. Э.Г.Улумбекова. Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2013г – с 2242
5. Бухарин О.В. Симбиоз – биологическая основа инфекции. //Вестник Московского университета, сер 16, Биология, 2011, №1 – с 7-14
6. Ведерникова С.Л., Сайгал Н.В., Алексанович А.В. Распространенность и структура заболеваемости по данным амбулаторно-поликлинических данных. // Нефрология и диализ. 2011. Т. 2. № 12. С. 111.
7. Данилов А. И. Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты// Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 5. – С. 6-9.
8. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 368 с.
9. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. Л. Медицина, 1987 – 304 с.
10. Динамика антибиотикорезистентности актуальных для отделений интенсивной терапии и реанимации возбудителей - анализ 10-летнего применения системы СКТАГ (системы контроля за антибиотикорезистентностью) / Н. Р. Насер, С. А. Шляпников, Л. Н. Попенко [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № S2. – С. 54-55.
11. Есипов А.В., Брескина Т.Н., Габуния Н.Ю., Столярова А.Н., Казакова Т.В. Методические подходы к разработке стандартных операционных процедур в практике работы многопрофильного стационара / Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338. № 6. С. 20-24.
12. Есипов А.В., Мусаилов В.А., Лисовский А.В., Москаленко В.И. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции / Вестник лимфологии. 2014. № 1. С. 4-9.
13. Есипов А.В., Фокин Ю.Н., Пешехонов Э.В., Апевалов С.И., Алехнович А.В., Есипов А.С. Дорожная политравма: опыт организации лечебно-диагностического процесса в многопрофильном стационаре / Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341. № 6. С. 9-15.
14. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: специальная область клинической хирургии или раздел инфектологии? // Вестник Российской Воен.- мед. академии. - 2002. - N 2(8). - С.6 - 11.
15. Иммунология инфекционного процесса / Под ред. В.И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова. М.: Медицина, 1993. 306 с.

16. Клинические рекомендации: Профилактика инфекций области оперативного вмешательства. Министерство здравоохранения Российской Федерации 2018г. antimicrob.net/wp...uploads...Profilaktika-IOKHV.pdf
17. Микробиоценозы и здоровье человека/Под редакцией В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, А.В. Караулова. М., Издательство «Династия», 2015, - 548с.
18. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В., Симоненко Е.В., Копылов В.А. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2001, №2 с 63-66
19. Перервенко О.В., Меджидова Х.М., Федоренко Н.А., Алехнович А.В., Поляков В.В. Адаптация иммунной системы взрослого населения в первый год пребывания на Камчатке. // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. 2012. № 5 (230). С. 20-22.
20. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей//Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2020. – 320 с.
21. Стуров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекциях мочевых путей. // Антибиотики и химиотерапия, 2021, том 66, № 7-8 – стр 100-108
22. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. // Журнал «Клиническая лабораторная диагностика», №4, 2010 – с. 21-37
23. Хирургические инфекции: Руководство. // Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. –СПб. -Питер. -2003. -864с.
24. Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. //Антибиотики и химиотерапия. 2020, том 65, №5-6, - с 70-77
25. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. [и др.] Антибиотик-ассоциированный колит - новая проблема в хирургии. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 138-143.

Контакты авторов:

Фоминых Е.М.

e-mail: fominih3@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616-089.168:616-006:616.6

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.24.32.038

© Коллектив авторов, 2023

Переходов С.Н.¹, Даренков С.П.², Саркисян А.Д.^{1,2}, Шаповаленко Т.В.¹, Агамов З.Х.¹
АНАЛИЗ АКТУАЛЬНОСТИ ПЕНИЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ЦИСТЭКТОМИИ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Клиническая больница №1 Медси, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Московская область, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия

Аннотация. Эректильная дисфункция является одним из наиболее частых осложнений радикальной простатэктомии, которая проводится пациентам с раком предстательной железы. В настоящее время существует множество методов пенильной реабилитации, однако очень незначительное число пациентов соглашается на ее прохождение, а у тех, кто начинает реабилитацию, процент отказа от ее прохождения в течение первого года также велик. В статье проводится анализ основных причин отказа от прохождения пенильной реабилитации (отсутствие интереса к половому акту у мужчины или партнера, высокая стоимость), а также прекращения ее прохождения (отсутствие эффекта, высокая стоимость, побочные/нежелательные явления, обременительность лечения). В соответствии с выявленными факторами необходим поиск индивидуального подхода к лечению, что может повысить эффективность и улучшить качество жизни данной категории больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, эректильная дисфункция, пенильная реабилитация, качество жизни.

Perehodov S.N.¹, Darenkov S.P.², Sarkisyan A.Dz.^{1,2}, Shapovalenko T.V.¹, Agamov Z.H.¹
ANALYSIS OF THE RELEVANCE OF PENIL REHABILITATION IN PATIENTS
AFTER RADICAL PROSTATECTOMY AND CYSTECTOMY. LITERATURE REVIEW

¹ Clinical Hospital №1 Medsi, g.o. Krasnogorsk, pos. Otradnoe, Moscow region, Russia

² Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Abstract. Erectile dysfunction is one of the most common complications of radical prostatectomy performed in patients with prostate cancer. Currently, there are many methods of penile rehabilitation, but very few patients agree to undergo it, and those who begin rehabilitation also have a high percentage of refusal to undergo it during the first year. The article analyzes the main reasons for refusing to undergo penile rehabilitation (lack of interest in sexual intercourse in a man or partner, high price), as well as cessation of rehabilitation (lack of effect, high price, side effects, burdensome treatment). In accordance with the identified factors, it is necessary to search for an individual approach to treatment that can increase the efficiency and improve the quality of life of this category of patients.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, erectile dysfunction, penile rehabilitation, quality of life.

Введение

Известно, что рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди мужчин - за 2020 г было выявлено более 1,4 млн (7,3%) новых случаев, а заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) во всем мире составила более 573 тысяч (3%) [1]. Радикальное хирургическое лечение больных локализованным и местно-распространенным раком простаты, а также мышечно-инвазивным РМП в настоящее время является и остается основными методами лечения пациентов [2-4]. Самым частым осложнением радикальной простатэктомии и цистэктомии является эректильная дисфункция (ЭД) [5], что создает необходимость в использовании различных методов пенильной реабилитации после лечения онкологического заболевания.

На сегодняшний день к классическим методам пенильной реабилитации (ПР) относятся: ингиби-

торы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), интракавернозные инъекции (ИКИ), введение внутриуретрально или местное нанесение алпростадилла, использование вакуумных эректильных устройств, фаллопротезирование [6]. Медикаментозную реабилитацию следует начинать в раннем послеоперационном периоде [7]. Наиболее эффективным методом реабилитации пациентов с тяжелой и/или медикаментозно рефрактерной ЭД является протезирование полового члена, которое обеспечивает надежную эрекцию по требованию и высокий уровень удовлетворенности [8]. Удовлетворенность качеством восстановления эректильной функции после имплантации протеза полового члена достигает 80-90% даже с учетом всех функциональных аспектов устройства, таких как наддувание, сдувание и «качество» эрекции [9].

Тем не менее, проблема послеоперационной эректильной дисфункции остается не до конца ре-

шенным состоянием [10]. Исследование LAPCD показало, что только 44% мужчин предлагались вмешательства для улучшения сексуальной функции [11]. Недавний обзор из крупного медицинского центра показал, что, несмотря на достижения в хирургической технике проведения радикальных операций, результаты восстановления эрекции не улучшились, и необходимы дополнительные методы [12].

Результаты работы A. Dyer с соавт. (2019) выявили неэффективность первичных методов лечения ЭД; 21% мужчин вообще не предлагалось какое-либо лечение ЭД, а 23% пациентов не была удовлетворена методами коррекции ЭД. Между врачами и пациентами отмечена недостаточная коммуникация после лечения онкологического заболевания в вопросах обсуждения проблемы ЭД; при этом 12% мужчин не были проинформированы о том, что ЭД является фактором риска лечения РПЖ. Авторы выдвинули предположение, что одной из возможных причин низкой комплаентности лечению ЭД может быть то, что объяснение преимуществ терапии было дано лишь за один день до операции, а тревога пациентов могла помешать лучшему пониманию. Вероятно, эту разъяснительную информацию следует давать задолго до операции во время предоперационных визитов [13].

Факторы, влияющие на отказ от пенильной реабилитации

Считается, что наиболее вероятной причиной избегания и несоблюдения режима при лечении ЭД является стресс, полученный при лечении онкологического заболевания [14]. E. Johansson с соавт. (2011) обнаружили, что лишь 37% пациентов сообщают о сильном эмоциональном потрясении из-за потери ЭФ после хирургического вмешательства [15]. Кроме того, C.J. Nelson с соавт. (2010) обнаружили, что мужчины сообщали о значительном стыде и смущении, а также об ухудшении общего качества жизни, связанного с ЭД после операции [16]. Особенно уязвимы в этом аспекте считаются мужчины с высоким уровнем сексуальности до операции, они оценивают потерю эректильной функции после операции с большей тревогой и у них наблюдается усиление депрессии [17]. T. Zaider с соавт. (2012) обнаружили, что около трети мужчин наблюдают умеренную или тяжелую потерю ощущения мужественности после лечения локализованного РПЖ [18].

Проблематичным является и то, что психологическое бремя ЭД после лечения РПЖ, потеря как

сексуальной, так и несексуальной близости может привести к проблемам между пациентами и их партнерами, ухудшениям отношений в браке; конфликтам и фрустрации [19-21]. Хорошие семейные отношения способствует лучшим результатам коррекции ЭД после лечения РПЖ [22].

Однако существуют и другие факторы, влияющие на отказ пациентов от прохождения пенильной реабилитации. J. Albaugh с соавт. с помощью специально разработанных протоколов изучали барьеры на пути к пенильной реабилитации. Выявлены факторы риска от наиболее до наименее распространенных: стоимость (17,8–32,6%), удобство (2,1–31,1%), низкая эффективность лечения (2,0–23,3%), отсутствие страхового покрытия (6,7–22,5%), обременительность лечения (2,1–19,6%), длительные сроки лечения (2,1–18,6%), побочные эффекты (4,2–11,1%). Стоимость и отсутствие страхового покрытия были присущи лишь для пероральной терапии с помощью ФДЭ-5, а обременительность и неудобство лечения была выявлена у некоторых мужчин, проходящих пенильную реабилитацию с помощью вакуумных устройства. Приверженность продолжать мероприятия по пенильной реабилитации показали только 55,8% мужчин через 12 месяцев от начала лечения, и 45,5% мужчин через 24 месяца от начала лечения [23].

Факторы, влияющие на прекращение прохождения пенильной реабилитации

После лечения РПЖ 50-80% мужчин прекратили использование медицинских вмешательств по поводу ЭД (медикаменты, инъекции в половой член, вакуумные устройства) в течение первого года [24].

R. Raina с соавт. обнаружили, что уровень несоблюдения режима реабилитации составил 28% через 3 года терапии силденафилом после нервосберегающей РПЭ, при этом восстановление естественной эрекции было основной причиной прекращения лечения, однако эффект лечения был ниже ожидаемого [25]. A. Salonia с соавт. (2008) оценили частоту использования и прекращения лечения ЭД у пациентов после нервосохранивающей РПЭ. Хотя каждому пациенту разъяснили возможные преимущества раннего и непрерывного применения ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), 49% пациентов решили не начинать лечение, а 72,6% из тех, кто начал принимать какие-либо препараты, прекратили терапию в течение последующих 18 месяцев. Основной причиной пре-

кращения лечения было отсутствие эффекта от лечения. Стоимость препарата никогда не указывалась в качестве причины отказа от лечения [26]. К сожалению, почти 50% мужчин не интересовались возможностью медикаментозной коррекции ЭД, несмотря на то, что, по их мнению, не имели проблем с эрекцией до операции. Они и до операции не проводили лечение ЭД, хотя у них были более низкие баллы по МИЭФ-5, чем у мужчин, получавших лечение в послеоперационном периоде [27].

Основными причинами прекращения лечения у пациентов, использующих вакуумные констрикторные устройства были кровоподтеки и петехии (5%), кольцевидные повреждения кожи у основания полового члена (6%), похолодание и онемение вокруг полового члена (5%), боль, связанная с вакуумным устройством или эрекционным кольцом (10%), снижение способности достигать оргазма с устройством (10%), громоздкость конструкции и сложная методика использования вакуумного устройства также были немаловажными препятствующими факторами; кроме того, успех использования ВКУ каждый раз может быть разным, что приводит к разочарованию [28, 29].

Mulhall J.P. с соавт. (1999) обнаружили хороший ответ на интракавернозную инъекционную терапию у 75% пациентов, в которую вошли лица с ЭД любой этиологии. Они сообщили об отказе 31% пациентов за 38-месячный период, при этом основными причинами прекращения лечения были стоимость, дискомфорт в области полового члена и проблемы между пациентом и партнером. Отсутствие эффективности было основной причиной прекращения лечения только у 14,1% пациентов [30]. В аналогичном исследовании K. Purvis с соавт. (1999) также обнаружили, что 87% их пациентов были полностью или частично удовлетворены интракавернозными инъекциями. Уровень прекращения лечения в их исследовании составил 58% в течение 2 лет, при этом отсутствие спонтанной эрекции, дискомфорт в области полового члена и стоимость терапии были основными причинами неудовлетворенности. Неадекватная эрекция или отсутствие эффективности были основной причиной прекращения лечения у 18% пациентов [31]. В то время как интракорпоральные инъекции могут вызывать более естественную и удовлетворительную эрекцию, эффективность лечения не составляет 100%, а дальнейшее использование инъекций через 1 год приводит к отказу в 40-60% случаев [32]. При инъекционной терапии полового члена

показатели отказа от терапии в первый год колеблются от 50 до 80% [33]. В выборке мужчин с РПЖ и РМП только 54% продолжали инъекционную терапию через четыре месяца после начала лечения, и только 45% из них использовали инъекции с рекомендованной реабилитационной частотой два раза в неделю [33].

Для этих пациентов ВКУ может быть разумной альтернативой. J.E. Gould с соавт. [34] сообщили, что 71% пациентов, которым не удалось достичь удовлетворительной эрекции при интракавернозной инъекции, впоследствии получили удовлетворительную эрекцию при использовании ВКУ. Хотя в опубликованном отчете описывался уровень эффективности от 60% до 80%, приверженность терапии через 1 год обычно снижается до 50-70% [35].

По данным различных авторов от 30% до 50% пациентов отказались от прохождения пенильной реабилитации изначально или прекратили ее по причине отсутствия интереса к половому акту самого пациента и его супруги или вообще необходимости половой жизни [36, 37]. В исследовании Н.В. Анисимова с соавт. (2021) было показано, что лишь 36% пациентов были заинтересованы в восстановлении сексуальной функции, тогда 64% высказались против продолжения половой жизни в связи с отсутствием желания полового партнера (59,4%), отсутствием желания самого пациента (25%), нежеланием повторно оперироваться (15,6%) [38].

Несмотря на доказанную эффективность фаллопротезирования, лишь небольшое количество пациентов после радикальной простатэктомии выбирают именно этот вариант пенильной реабилитации. В штате Флорида в период с 2006 по 2015 г. только 4,9% пациентов, оперированных по поводу РПЖ, согласились на последующее протезирование. Среднее время от радикальной простатэктомии до протезирования составило 2,6 года [39]. В других исследованиях частота фаллопротезирования после радикальной простатэктомии была еще ниже и колебалась от 0,8 до 1,9% [40, 41].

Удовлетворенность качеством половой жизни после фаллопротезирования достигает 80% даже с учетом всех функциональных особенностей устройства, таких как надувание/сдувание и жесткость [42]. В других исследованиях сообщалось о степени удовлетворенности гибкими протезами около 90% и несколько выше при использовании надувных устройств [43]. Несмотря на необходимость психологической и сексуальной

адаптации после фаллопротезирования, у пациентов наблюдается заметное улучшение половой функции и повышение либидо. Страх относительно поддержания эрекции во время полового акта у пациентов заметно снижается. Помимо увеличения регулярности сексуальной активности и сексуального удовлетворения, также отмечается улучшение настроения и снижение тревожности [44], что свидетельствует о психологической значимости фаллопротезирования для пациентов с ЭД после радикальной простатэктомии. Наиболее важными факторами, способствующими высокому уровню удовлетворенности, являются быстрое достижение эрекции, постоянная оптимальная жесткость фаллопротеза, минимальная частота послеоперационных осложнений, косметический результат, функционал устройства, простота использования и принятие со стороны партнера [45]. Двумя наиболее значимыми осложнениями операции по фаллопротезированию являются механическая поломка протеза и постоперационная инфекция [46]. Технические улучшения трехкомпонентного фаллопротеза привели к тому, что частота механических повреждений составила <5% после 5 лет наблюдения [42, 47]. Потенциальными прогностическими факторами неудовлетворенности пациента фаллопротезированием являются болезнь Пейрони, индекс массы тела >30 или проводившаяся ранее ПР [48].

К сожалению, в доступной нам литературе отсутствовали данные, позволяющие выяснить причины согласия или отказа на проведение фаллопротезирования у мужчин с РПЖ. Однако, в исследовании P. Vajic с соавт. (2020) было показано, что из 29288 мужчин, которым проводилась радикальная простатэктомия, 1449 (4,9%) в дальнейшем прошли протезирование. Средний период времени с момента радикальной простатэктомии до протезирования составил 2,6 года (медиана: 2,1; межквартильный размах [IQR]: 1,2-3,5). Скорректированные прогностические факторы фаллопротезирования включали выполнение открытой радикальной простатэктомии (отношение шансов [ОШ]: 1,5, $p < 0,01$), афроамериканское (ОШ: 1,7, $p < 0,01$) или латиноамериканское происхождение (ОШ: 3,2, $p < 0,01$), а также наличие страхового покрытия (ОШ: 1,4, $p < 0,01$). Меньшая вероятность имплантации была характерна для пациентов пожилого возраста (старше 70 лет; ОШ: 0,7, $p < 0,01$) и пациентов с высоким уровнем дохода (ОШ: 0,8, $p < 0,05$) [49].

Таким образом, двумя основными факторами, обеспечивающими высокий уровень удовлетворенности фаллопротезированием, являются быстрое наступление эрекции и достаточная твердость. К другим критичным для уровня удовлетворенности факторам относятся степень отека и болевого синдрома в послеоперационном периоде, послеоперационные осложнения, косметический результат, функционирование устройства, простота использования и приемлемость со стороны партнера [50].

Выводы

Несмотря на существование различных методов пенильной реабилитации после радикальной простатэктомии и цистэктомии, эректильная дисфункция остается проблемой, решения которой нередко оставляют пациентов неудовлетворенными. Основными причинами являются недостаточная осведомленность пациентов о проблеме послеоперационного нарушения эрекции, наличии методов пенильной реабилитации; невысокая эффективность и осложнения, неудобство применения некоторых методов; нехваткой времени, сложностями прохождения терапии в рабочее время и поездках, сопутствующими заболеваниями, послеоперационными осложнениями и длительным восстановлением после хирургического лечения ухудшением семейных отношений из-за отсутствия «привычной» сексуальной жизни. У пациентов с онкологическими заболеваниями происходит трансформация желаний (половая функция перестает быть значимой), плюс значимую роль в решении начать проходить реабилитацию играют возрастные факторы, стоимость и доступность пенильной реабилитации. Необходим поиск индивидуального подхода к лечению, что может повысить эффективность и улучшить качество жизни данной категории больных.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;10:1-41.
2. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2319-2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801.
3. Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):132-142. doi: 10.1056/NEJMoa1615869.

4. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М., Петерс М.В. Спасительная цистэктомия у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009;5(1):27–31.
5. Borregales L.D., Berg W.T., Tal O., et al. 'Trifecta' after radical prostatectomy: is there a standard definition? *BJU Int.* 2013;112(1):60-7. doi: 10.1111/bju.12002.
6. Salonia A., Adaihan G., Buvat J., et al. Sexual rehabilitation after treatment for prostate cancer—part 2: recommendations from the fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2017;14:297–315.
7. Salonia A., Burnett A.L., Graefen M., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol.* 2012;62:261–72.
8. Chung E., Bettocchi C., Egydio P., et al. The International Penile Prosthesis Implant Consensus Forum: clinical recommendations and surgical principles on the inflatable 3-piece penile prosthesis implant. *Nat Rev Urol.* 2022;19(9):534-546. doi:10.1038/s41585-022-00607-z
9. Bennett N., Huang I.S. Inflatable penile prosthesis in the radical prostatectomy patient: a review. *F1000Res.* 2018;7:770. doi:10.12688/f1000research.15241.1
10. Hartmann U., Burkart M. Erectile dysfunctions in patient-physician communication: optimized strategies for addressing sexual issues and the benefit of using a patient questionnaire. *J Sex Med.* 2007;4(1):38-46. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00385.x.
11. Downing A., Wright P., Hounsom L., et al. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):436-447. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30780-0.
12. Capogrosso P., Vertosick E.A., Benfante N.E., et al. Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. *Eur Urol.* 2019;75(2):221-228. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.039.
13. Dyer A., Kirby M., White I.D., Cooper A.M. Management of erectile dysfunction after prostate cancer treatment: cross-sectional surveys of the perceptions and experiences of patients and healthcare professionals in the UK. *BMJ Open.* 2019;9(10):e030856. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030856.
14. Nelson C.J., Lacey S., Kenowitz J., et al. Men's experience with penile rehabilitation following radical prostatectomy: a qualitative study with the goal of informing a therapeutic intervention. *Psychooncology.* 2015;24(12):1646-54. doi: 10.1002/pon.3771.
15. Johansson E., Steineck G., Holmberg L., et al.; SPCG-4 Investigators. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):891-9. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70162-0.
16. Nelson C.J., Vecchi S., Stasi J., et al. Sexual bother following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):129-35. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01546.x.
17. Hoyt M.A., Carpenter K.M. Sexual self-schema and depressive symptoms after prostate cancer. *Psychooncology.* 2015;24(4):395-401. doi: 10.1002/pon.3601.
18. Zaider T., Manne S., Nelson C., et al. Loss of masculine identity, marital affection, and sexual bother in men with localized prostate cancer. *J Sex Med.* 2012;9(10):2724-32. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02897.x.
19. De Sousa A., Sonavane S., Mehta J. Psychological aspects of prostate cancer: a clinical review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(2):120-7. doi: 10.1038/pcan.2011.66.
20. Nelson C.J., Emanu J.C., Avildsen I. Couples-based interventions following prostate cancer treatment: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2015;4(2):232-42. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.04.
21. Roth A.J., Weinberger M.I., Nelson C.J. Prostate cancer: psychosocial implications and management. *Future Oncol.* 2008;4(4):561-8. doi: 10.2217/14796694.4.4.561.
22. Wittmann D., Northouse L., Crossley H., et al. A pilot study of potential pre-operative barriers to couples' sexual recovery after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(2):155-68. doi: 10.1080/0092623X.2013.842194.
23. Albaugh J., Adamic B., Chang C., et al. Adherence and barriers to penile rehabilitation over 2 years following radical prostatectomy. *BMC Urol.* 2019;19(1):89. doi: 10.1186/s12894-019-0516-y.
24. Salonia A., Abdollah F., Gallina A., et al. Does educational status affect a patient's behavior toward erectile dysfunction? *J Sex Med.* 2008;5(8):1941-8. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00810.x.
25. Raina R., Lakin M.M., Agarwal A., et al. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology.* 2003;62(1):110-5. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00157-2.
26. Salonia A., Gallina A., Zanni G., et al. Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;53(3):564-70. doi: 10.1016/j.eururo.2007.08.016.
27. Glina S. How much are patients interested in erectile dysfunction treatment after radical prostatectomy? *Eur Urol.* 2008;53(3):461-2. doi: 10.1016/j.eururo.2007.09.014.
28. Dutta T.C., Eid J.F. Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *Urology.* 1999;54(5):891-3. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00264-2.
29. Cookson M.S., Nadig P.W. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol.* 1993;149(2):290-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36059-7.
30. Mulhall J.P., Jahoda A.E., Cairney M., et al. The causes of patient dropout from penile self-injection therapy for impotence. *J Urol.* 1999;162(4):1291-4.

31. Purvis K., Egdetveit I., Christiansen E. Intracavernosal therapy for erectile failure--impact of treatment and reasons for drop-out and dissatisfaction. *Int J Impot Res.* 1999;11(5):287-99. doi: 10.1038/sj.ijir.3900435.
32. Soderdahl D.W., Thrasher J.B., Hansberry K.L. Intracavernosal drug-induced erection therapy versus external vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol.* 1997;79(6):952-7. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.00147.x.
33. Nelson C.J., Hsiao W., Balk E., et al. Injection anxiety and pain in men using intracavernosal injection therapy after radical pelvic surgery. *J Sex Med.* 2013;10(10):2559-65. doi: 10.1111/jsm.12271.
34. Gould J.E., Switters D.M., Broberick G.A., deVereWhite R.W. External vacuum devices: a clinical comparison with pharmacologic erections. *World J Urol.* 1992; 10:68-70.
35. Blackard C.E., Borkon W.D., Lima J.S., Nelson J. Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. *Urology.* 1993;41(3):225-30. doi: 10.1016/0090-4295(93)90561-n.
36. Polito M., d'Anzeo G., Conti A., Muzzonigro G. Erectile rehabilitation with intracavernous alprostadil after radical prostatectomy: refusal and dropout rates. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E954-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11484.x.
37. Jazieh A.R., Azim H.A., McClure J., Jahanzeb M. The process of NCCN guidelines adaptation to the Middle East and North Africa region. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 3:S5-7. doi: 10.6004/jnccn.2010.0125.
38. Анисимов Н.В., Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Потребность в восстановлении эректильной функции у мужчин и их партнёров после операций на простате в ближайшем послеоперационном периоде. *Вестник урологии.* 2021; 9(3): 12-18.
39. Bajic P, Patel P.M., Nelson M.H., et al. Penile prosthesis implantation and timing disparities after radical prostatectomy: results from a statewide claims database. *J Sex Med.* 2020;17:1175-81.
40. Stephenson R.A., Mori M., Hsieh Y.C., et al. Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol.* 2005;174: 646-50.
41. Tal R., Jacks L.M., Elkin E., Mulhall J.P. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEER Medicare database. *J Sex Med.* 2011;8:1797-804.
42. Carson C.C., Mulcahy J.J., Govier F.E. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol.* 2000;164:376-80.
43. Steege J.F., Stout A.L., Carson C.C. Patient satisfaction in Scott and Small-Carrion penile implant recipients: a study of 52 patients. *Arch Sex Behav.* 1986;15:393-9.
44. Tefilli M.V., Dubocq F., Rajpurkar A., et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology.* 1998;52: 1106-12.
45. Akin-Olugbade O., Parker M., Guhring P., Mulhall J. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med.* 2006;3:743-8.
46. Serefoglu E.C., Mandava S.H., Gokce A., et al. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow up. *J Sex Med.* 2012;9:2182-6.
47. Hellstrom W.J., Montague D.K., Moncada I., et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:501-23.
48. Akin-Olugbade O., Parker M., Guhring P., Mulhall J. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med.* 2006; 3(4):743-748. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00278.x.
49. Bajic P, Patel P.M., Nelson M.H., et al. Penile Prosthesis Implantation and Timing Disparities After Radical Prostatectomy: Results From a Statewide Claims Database. *J Sex Med.* 2020;17(6):1175-1181. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.02.022.
50. Bennett N., Huang I.S. Inflatable penile prosthesis in the radical prostatectomy patient: a review. *F1000Res.* 2018;7:770. doi: 10.12688/f1000research.15241.1.

Контакты авторов:

Саркисян А.

e-mail: sarkisyan.ad@medsigroup.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 615.33:618.2

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.44.26.039

© Коллектив авторов, 2023

Александрович А.С.**ИЗУЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА, УРОВНЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ***Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гродно*

Аннотация. В процессе исследования проведено изучение количества стабильных метаболитов азота, уровня про- и антиоксидантной защиты в крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных. Выявлена тенденция к повышению уровня нитритов и витамина E по сравнению с аналогичными показателями у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, получены достоверные различия по уровню каталазы у родильниц с фетоплацентарной недостаточностью, у новорожденных выявлено достоверное снижение уровня нитритов, каталазы в эритроцитарной массе крови из вены и из артерии у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

Ключевые слова: беременная, новорожденный, метаболиты азота.

Aleksandrovich A.S.**STUDYING THE QUANTITY OF STABLE NITROGEN METABOLITES, THE LEVEL OF PRO- AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BLOOD OF PREGNANT AND NEWBORNS***Educational Institution "Grodno State Medical University", Republic of Belarus, Grodno*

Abstract. In the course of the study, a study was made of the amount of stable nitrogen metabolites, the level of pro- and antioxidant protection in the blood of pregnant women at risk for the development of placental insufficiency and in pregnant women with placental insufficiency and their newborns. A trend towards an increase in the level of nitrites and vitamin E compared with similar indicators in pregnant women at risk for the development of placental insufficiency was revealed, significant differences were obtained in the level of catalase in women in childbirth with placental insufficiency, a significant decrease in the level of nitrites was revealed in newborns, catalase in the erythrocyte mass of blood from a vein and from an artery in children from mothers with fetoplacental insufficiency.

Keywords: pregnant woman, newborn, nitrogen metabolites

Введение. Антенатальная охрана плода – одна из наиболее актуальных задач перинатологии тесно связанная со снижением перинатальной заболеваемости и смертности. Патология плода и новорожденного предопределяет как постнатальное развитие ребенка, так и здоровье взрослого человека. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности велика роль акушерской и экстрагенитальной патологии [1].

Очевидно, что снижение заболеваемости и смертности плода и новорожденного является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и состоянием здоровья их новорожденных не вызывает сомнений.

Плацентарная недостаточность осложняет до 60% беременностей, является универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия [2].

Решающее значение в поддержании нормального маточно-плацентарного кровотока при физиологической беременности имеет базальная секреция оксида азота в кровотоки эндотелием сосудов. Синтез оксида азота имеет важное значение в кровообращении плода, так как конститутивная

NO-синтаза определяется в крови вены и артерии пуповины плода.

Оксид азота (NO) продуцируется NO-синтазой из L-аргинина при участии кислорода, НАДФН2 и принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия: вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, угнетает макрофагальную активность, оказывает цитопротекторное действие [3-5].

Оксид азота был впервые идентифицирован как газ Джозефом Пристли в 1772 году и представляет собой простую молекулу, состоящую всего из одного атома кислорода и одного атома азота. Большую часть времени, прошедшего с момента этого открытия, оксид азота, или NO, рассматривался просто как загрязнитель атмосферы.

В 1980-х годах исследователи изучали, как расширяются (или расслабляются) кровеносные сосуды. Расширение кровеносных сосудов, чрезвычайно важно для контроля кровяного давления, поскольку расширенные кровеносные сосуды имеют больший диаметр, что позволяет крови течь с более низким давлением. И наоборот, сужение кровеносных сосудов сужает их диаметр и повышает

кровеное давление. В то время такие препараты, как нитроглицерин, давались пациентам при сердечных заболеваниях, таких как стенокардия, чтобы способствовать расширению сосудов и снижению кровяного давления, но никто не знал, как эти препараты действуют.

В 1980 году Роберт Фурчготт исследовал роль препарата под названием ацетилхолин в расширении сосудов и обнаружил, что расслабление кровеносных сосудов происходит только при наличии особого класса клеток, называемых эндотелиальными клетками.

Эндотелиальные клетки – это клетки, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и находятся в непосредственном контакте с кровью. За эндотелиальными клетками находится другой специализированный тип клеток, известный как гладкомышечные клетки. Считается, что сокращение и расслабление этих мышечных клеток ответственно за сужение или расширение кровеносных сосудов.

Роберт Фурчготт и его группа обнаружили, что без эндотелиальных клеток гладкомышечные клетки не способны вызывать расширение сосудов. Это наводило на мысль, что существует какой-то фактор, вырабатываемый эндотелиальными клетками, который необходим для расслабления кровеносных сосудов. Этот фактор был назван эндотелиальным производным расслабляющего фактора и начался поиск по поиску и идентификации эндотелиального производного расслабляющего фактора.

Независимо друг от друга, в 1977 году Ферид Мурад исследовал, как работает нитроглицерин, и обнаружил, что он может высвободить оксид азота, который, в свою очередь, способен вызывать расслабление гладкомышечных клеток.

Кусочки головоломки были окончательно собраны воедино в 1986 году, когда Луис Игнарро идентифицировал эндотелиальное производное расслабляющего фактора и обнаружил, что он обладает свойствами, идентичными свойствам газобразного оксида азота. Это был первый случай, когда было показано, что газ играет важную роль в регуляции биологических функций у людей. За свою роль в этом открытии Фурчготт, Мурад и Игнарро были удостоены Нобелевской премии по медицине или физиологии в 1998 году.

С момента открытия этой роли оксида азота было показано, что он участвует в большом количестве других функций организма [6, 7]. Также

было доказано, что оксид азота важен для широкого спектра различных видов – от растений до насекомых и млекопитающих. Было определено, что лишь небольшое количество других газов играет определенную роль в клетках млекопитающих. Это монооксид углерода и сероводород, хотя эти два газа, по-видимому, играют гораздо меньшую роль, чем оксид азота.

Современная эндотелиология отводит NO ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Точнее, нарушению той функции, которую оксид азота выполняет в здоровом эндотелии [8].

NO – самая простая химическая структура среди физиологически значимых молекул. Но она оказывается конечной «инстанцией» в ряду многих функций эндотелиальных клеток. Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелий или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза NO.

Эндотелиальная дисфункция является патологическим состоянием во время беременности и лежит в основе многих осложнений гестационного процесса.

Вышеперечисленное, является аргументом выполнения исследований по поиску дополнительных параметров оценки состояния азотного обмена, уровня про- и антиоксидантной защиты у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности; у беременных с фетоплацентарной недостаточностью.

Цель исследования. Изучение количества стабильных метаболитов азота, уровня про- и антиоксидантной защиты в крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных.

Материалы и методы. Объектом исследования были беременные из группы риска по фетоплацентарной недостаточности; беременные с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденные, у которых исследовалась кровь, в которой определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), каталазы, альфатокоферола. Исследование крови у беременных выполнялось в сроке 30-35 недель и непосредственно во время родов.

В исследовании принимали участие 24 женщины III триместра беременности из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 17 до 33 лет (в среднем 24 года), средний срок беременности в этой группе составил

32-33 недели – контрольная группа и 40 женщин III триместра беременности с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности в возрасте от 20 до 35 лет (в среднем 27 лет), средний срок беременности в этой группе составил 30-31 неделя, и их новорожденные.

При выполнении исследования использовались следующие методы:

Клинический метод – клиническое обследование беременных в I, II, III триместрах беременности и их новорожденных.

Биохимический и клинико-лабораторный метод – изучение метаболитов деградации оксида азота, продуктов про- и антиоксидантной защиты у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и их новорожденных (раздельно в артерии и в вене пуповины).

Статистический метод. Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных статистических программ. Описательная статистика при нормальном распределении признаков

представлена в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение. В случаях распределения количественных показателей, отличавшихся от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25-Q75)$). Статистическая значимость различий сравниваемых показателей определялась для независимых групп с помощью t -критерия Стьюдента и U -теста Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Результаты исследования показателей МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности представлены в табл. 1.

Уровень нитритов и витамина Е в плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности составил $11,17 \pm 57$ мкмоль/л и $15,25 \pm 0,67$ мкмоль/л соответственно.

Результаты исследования показателей МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью представлены в табл. 2.

Таблица 1

Показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности

Показатель	Эритроцитарная масса, n = 24		Плазма, n = 24	
	M	m	M	m
МДА мкмоль/л	18,21	1,32	1,70	0,11
ДК Ед/мл	11,73	1,27	1,19	0,20
Каталаза мМН ₂ O ₂ /мин/г Нв	17,56	0,48		

Таблица 2

Показатели МДА, ДК и каталазы в эритроцитарной массе и плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Эритроцитарная масса, n = 40		Плазма, n = 40	
	M	m	M	m
МДА мкмоль/л	11,50	0,97	2,22	0,33
ДК Ед/мл	15,98	0,64	1,72	0,17
Каталаза мМН ₂ O ₂ /мин/гНв	19,78	0,49	-	-

Уровень нитритов и витамина Е в плазме беременных с фетоплацентарной недостаточностью составил $12,29 \pm 0,69$ мкмоль/л и $17,04 \pm 0,94$ мкмоль/л соответственно.

Как следует из полученных в процессе исследования данных, в плазме крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью, имеется тенденция к повышению уровня нитритов и витамина Е по сравнению с аналогичными показателями у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Сравнение показателей МДА, ДК и каталазы не выявило статистически значимых различий в обследуемых группах.

Исследование показателей ДК, МДА и нитритов в плазме матерей контрольной группы и матерей

с фетоплацентарной недостаточностью во время родов представлены в табл. 3.

Исследование показателей ДК, МДА и каталазы в эритроцитах матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью представлены в табл. 4.

При анализе исследуемых показателей крови родильниц с фетоплацентарной недостаточностью, взятой во втором периоде родов, получены достоверные различия по уровню каталазы. Уровень каталазы в эритроцитарной массе родильниц с фетоплацентарной недостаточностью был достоверно ниже ее уровня в эритроцитарной массе родильниц с физиологическим течением беременности ($p=0,08$, $U=25,5$).

Таблица 3

Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Контрольная группа					Матери с фетоплацентарной недостаточностью				
	Mean	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	2,2	0,3	8,0	1,1	1,8	2,0	0,2	3,4	1,4	2,8
МДА мкмоль/л	2,6	1,3	5,0	2,4	2,8	3,1	1,2	10,6	1,7	3,7
Нитриты мкмоль/л	12,0	5,9	36,8	7,1	12,7	10,4	5,4	26,4	7,7	11,0

Таблица 4

Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах матерей контрольной группы и матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Контрольная группа					Матери с фетоплацентарной недостаточностью				
	Mean	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	10,6	1,4	15,7	8,5	14,3	13,4	3,0	28,0	5,4	19,7
МДА мкмоль/л	12,1	2,1	18,7	8,4	16,3	9,3	3,2	20,3	4,7	13,2
Каталаза ммольН ₂ О ₂ /мин/гНб	22,8	20,0	25,3	22,0	24,2	20,6	17,3	25,9	19,1	21,5

Таблица 5

Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме здоровых новорожденных

Показатель	Кровь из вены					Кровь из артерии				
	Mean	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	1,2	0,3	8,0	0,5	0,8	0,4	0,2	0,8	0,3	0,5
МДА мкмоль/л	1,6	0,8	2,0	1,3	1,9	1,6	1,1	2,1	1,3	1,8
Нитриты мкмоль/л	17,6	5,2	82,3	10,3	16,1	15,9	6,0	74,5	8,9	12,1

Исследование показателей ДК, МДА и нитритов в плазме здоровых новорожденных представлены в табл. 5.

Исследование показателей ДК, МДА и каталазы в эритроцитах здоровых новорожденных представлены в таблице № 6.

Исследование показателей ДК, МДА и нитритов в плазме новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью представлены в таблице № 7.

Исследование показателей ДК, МДА и каталазы в эритроцитах новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью представлены в таблице № 8.

При анализе полученных данных нами выявлено достоверное снижение следующих показателей: уровня нитритов ($p=0,02$, $U=32,0$), каталазы в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,0003$, $U=82,0$) и из артерии ($p=0,0009$, $U=13,5$) у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, а также выявлена у них тенденция к снижению уровня МДА в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,08$).

Выводы. По результатам изучения количества стабильных метаболитов азота, уровня про- и антиоксидантной защиты в крови беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и у беременных с фетоплацентар-

Таблица 6

Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах здоровых новорожденных

Показатель	Кровь из вены					Кровь из артерии				
	Mean	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	10,1	1,9	15,1	7,0	13,1	8,8	1,6	16,4	7,3	11,2
МДА мкмоль/л	10,4	4,2	22,9	6,6	12,1	9,8	3,4	22,4	6,6	11,3
Каталаза ммольН ₂ О ₂ /мин/гНб	25,4	22,6	29,8	24,3	26,2	24,5	21,4	29,5	22,5	26,3

Таблица 7

Показатели ДК, МДА и нитритов в плазме новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Кровь из вены					Кровь из артерии				
	Mean	Min	Max	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	0,8	0,1	2,0	0,4	1,6	0,7	0,1	2,1	0,2	1,5
МДА мкмоль/л	1,8	0,9	3,0	1,2	2,2	1,9	0,8	2,8	1,6	2,1
Нитриты мкмоль/л	9,0	4,2	15,4	7,2	9,2	9,8	3,9	16,7	7,9	11,6

Таблица 8

Показатели ДК, МДА и каталазы в эритроцитах новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью

Показатель	Кровь из вены					Кровь из артерии				
	Mean	Min	Max.	LQ	UQ	Mean	Min	Max	LQ	UQ
ДК Ед/мл	12,3	2,0	24,1	5,0	16,1	12,7	5,2	27,8	5,9	18,0
МДА мкмоль/л	7,0	2,6	12,6	4,0	9,5	9,6	2,9	19,2	4,7	14,7
Каталаза ммольН ₂ О ₂ /мин/гНб	19,7	17,0	25,3	18,0	21,3	20,8	18,2	25,7	19,0	21,8

ной недостаточностью можно сделать следующие выводы:

1. В плазме крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью, имеется тенденция к повышению уровня нитритов и витамина Е по сравнению с аналогичными показателями у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Сравнение показателей МДА, ДК и каталазы не выявило статистически значимых различий в обследуемых группах.

2. При анализе показателей крови родильниц с фетоплацентарной недостаточностью, взятой во втором периоде родов, получены достоверные различия по уровню каталазы. Уровень каталазы в эритроцитарной массе родильниц с фетоплацентарной недостаточностью был достоверно ниже ее уровня в эритроцитарной массе родильниц с физиологическим течением беременности ($p=0,08$, $U=25,5$).

3. В крови новорожденных выявлено достоверное снижение следующих показателей: уровня нитритов ($p=0,02$, $U=32,0$), каталазы в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,0003$, $U=82,0$) и из артерии ($p=0,0009$, $U=13,5$) у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, а также выявлена у них тенденция к снижению уровня МДА в эритроцитарной массе крови из вены ($p=0,08$).

4. Результаты определения показателей ДК, МДА, каталазы и нитритов в крови у беременных, родильниц и новорожденных могут быть дополнительным критерием в оценке обмена NO в организме, нарушение которого является одним из патогенетических факторов развития фетоплацентарной недостаточности и гемодинамических нарушений головного мозга новорожденных.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян [и др.]; редкол.: Э.К. Айламазян [и др.] – Москва: Гэотар-медиа, 2009. – С. 264-265.
2. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca*. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
3. Иванова, О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией / О.В. Иванова [и др.] // *Кардиология*. – 1998. – № 3. – С. 37-42.
4. Исследование ноотропной и нейропротективной активности тиоцетама в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности / И.Ф. Беленичев [и др.] // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – № 6 (22).
5. Захарова И.Н., Есипов А.В., Дорошина Е.А., Ловердо Р.Г., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? / *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 4. С. 120-125.
6. Ачкасов Е.Е., Есипов А.В., Пекшев А.В., Мусаилов В.А. Использование аппарата генерации экзогенного монооксида азота в лечении перитонитов / *Медицинская техника*. 2018. № 1 (307). С. 47-50.
7. Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами / *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5. № 1. С. 58-60.
8. Мартынов, А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов [и др.] // *Рос. Кард. Журнал*. – 2005. – № 4. – С. 94-97.

Контакты авторов:

Александрович А.С.

e-mail: aleks_as@tut.by

Конфликт интересов: отсутствует

Профилактическая медицина

Preventive medicine

УДК 614.2

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.84.97.040

© Коллектив авторов, 2023

Зоричева А.Л.

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ: ПРОБЛЕМЫ, УСПЕХИ, ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом ИКТ в здравоохранении и медицине №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Развитие первичной медико-санитарной помощи в РФ необходимо для эффективной организации здравоохранения, экономического и социального функционирования страны, а также для сохранения человеческих ресурсов, трудового и детского населения. Цель настоящей работы – анализ проблем и успехов организации первичной медико-санитарной помощи в отдельных регионах РФ. Успехи регионов РФ, в основном реализованные в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» по национальному проекту «Здравоохранение» (от 14.12.2018 г. № 3), включают повышение доступности медицинской помощи для сельских районов, оптимизацию функционирования медицинских организаций посредством внедрения моделей «Бережливая поликлиника», «семейный врач – пациент – члены одной семьи» и сельской модели, формирование электронного документооборота и записи, удаленного доступа к консультированию, повышение комфорта посещения медицинской организации. Достигнуто повышение оптимальности распределения полезного времени врача посредством перехода на электронный документооборот и делегирования ряда обязанностей другому персоналу. Остаются проблемы кадровой доступности медицинских работников, длительность ожидания приема, недостаточность финансирования страховой медицины, некомпетентность врачей в плане информации о стандартах, ограниченный доступ к медицинским услугам для отдаленных районов.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, ПМСП, регионы, область, край, республика, врачи, медицинские организации.

Zoricheva A.L.

PRIMARY HEALTH CARE IN INDIVIDUAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION: PROBLEMS, SUCCESS, PROSPECTS

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Organization of Health and Public Health with the course of ICT in Health and Medicine No. 2, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The development of primary health care in the Russian Federation is necessary for the effective organization of health care, the economic and social functioning of the country, as well as for the preservation of human resources, labor and child population. The purpose of this work is to assess the problems and successes of the organization of primary health care in certain regions of the Russian Federation. The successes of the regions of the Russian Federation, mainly implemented within the framework of the federal project "Development of the primary health care system" under the national project "Health" (dated December 14, 2018 No. 3), include increasing the availability of medical care for rural areas, optimizing the functioning of medical organizations through the introduction of the "Lean clinic", "family doctor - patient - members of the same family" and rural models, the formation of electronic document management and records, remote access to counseling, and increasing the comfort of visiting a medical organization. An increase in the optimal distribution of the doctor's useful time has been achieved through the transition to electronic document management and the delegation of a number of duties to other personnel. There remain problems with the availability of medical workers, the length of waiting time for an appointment, the lack of funding for insurance medicine, the incompetence of doctors in terms of information about standards, and limited access to medical services for remote areas.

Keywords: primary health care, PHC, regions, region, territory, republic, doctors, medical organizations.

В РФ оказание первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) исторически сформировано посредством участково-территориального принципа с организацией работы участковых терапевтов и педиатров, врачей общей практики и специализированной деятельности [1]. Одна из основных про-

блем функционирования ПМСП – кадровая диспропорция по соотношению численности врачей первичного звена здравоохранения и врачей-специалистов [2], которая отражается на доступности медицинской помощи [3-6]. Так, доля врачей первичного звена здравоохранения составляет ≤ 25 и

45-55 в РФ и Западных странах, а лечение пациентов только у врача общей практики – ~33 и 80-95% соответственно [2, 5 7, 8]. Другие проблемы, требующие решения, включают доступность и оптимальность материально-технической основы медицинских организаций (МО. По показателям Росстата в 2018 г. необходимость реконструкционного вмешательства и капитального ремонта выявлена у >16% зданий ПМСП, отсутствие горячей воды – для 13,2% МО, нарушение отопления/канализации – для 6,9/5,3%. В стратегии развития здравоохранения [9] указаны следующие недостатки ПМСП в РФ: формальность подхода медицинских работников, низкий уровень качества и доступности услуг, недостаточность оснащения техникой, расходными и защитными материалами, неорганизованная профилактическая составляющая и своевременное лечение пациентов с инфекционными заболеваниями. Проблемы и достижения ПМСП в регионах РФ позволяют выделить ряд общих и специфичных для конкретной территории проблем, а также успешного внедрения региональных проектов.

Цель настоящей работы – анализ проблем и успехов организации первичной медико-санитарной помощи в отдельных регионах РФ.

Сохраняется потребность и неудовлетворенность граждан доступными кадрами специалистов, выполнением профилактики, информатизацией деятельности ПМСП [2]. Динамика удовлетворенности населения качеством ПМСП по прогнозу Росстата к 2024 будет составлять 70% против 41,0; 41,7 и 54% для 2017, 2019 и 2020 гг. соответственно. Отмечен рост потребности в ме-

дицинских кадрах, особенно врачей. Так, дефицит составил 5276, 6509 и 7267 человек за 2017, 2018 и 2019 г. соответственно. В качестве отдельного минуса ПМСП в РФ указывается также недостаток инфраструктуры, особенно ощущаемый в регионах и отдаленных от экономических центров районах. Анализ тенденций развития ПМСП в РФ показал, что существует положительная динамика роста числа больниц и коек. Однако данные показатели сосуществуют со снижением мощности больницы (табл. 1). При этом отмечается сокращение станций скорой помощи [10].

Рядом исследователей также отмечается, что существует отсутствие четкого разграничения полномочий между службой скорой помощи и амбулаторно-поликлинической службой, в результате снижается результативность функционирования, а дефицит автомобилей приводит к снижению временной результативности и эффективности помощи во время госпитализации [11-15]. Дефицит кадров ПМСП сложно преодолить в связи с массовостью услуги. Так, врачей участковой службы, среднего медицинского персонала (СМП) и фельдшеров требуется в 1,5-1,9 раз больше, чем в среднем работает по стране, а повышенность трудовой нагрузки приводит к снижению качества оказываемых услуг [16].

Проблемы функционирования ПМСП в регионах РФ

Направления деятельности ПМСП (координация пациента, определение его потребностей в медицинских услугах, организация расширенного перечня услуг при необходимости) влияют на по-

Таблица 1

Цифровые данные функционирования ПМСП в РФ за 2014-2018 г.

Параметр	2014	2015	2016	2017	2018
Больницы ПМСП, ед.	47	48	49	50	49
Станции скорой помощи, п	2657	2561	2458	2338	2276
Помощь при выездах, млн чел	48,1	47,7	47,3	45,7	45,6
Помощь амбулаторно, п/1 тыс.	15,3	12,5	11,1	10,7	9,9
Госпитализировано, п/1 тыс.	71,6	73,1	72,3	72,7	82
Умершие в автомобиле скорой помощи, п	6097	6299	6727	6720	6839
Обеспеченность врачами/СМП, п/10 тыс.	1,8/7,6	1,1/6,2	1,0/6,2	1,1/6,2	0,98/6,2

Примечание: составлено по данным [10]. СМП – средний медицинский персонал.

казатель качества работы структуры. Путь пациента в многоуровневой системе ПМСП включает широкий перечень отдельных структур: детские/взрослые поликлиники, женские консультации, скорая медицинская помощь, мобильные бригады, фельдшерские/фельдшерско-акушерские пункты. В результате выявляются специфичные для отдельных регионов проблемы. В Алтайском крае отмечен более высокий коэффициент смертности (в 1,14 раз в 2018 г.) по сравнению с общероссийским. В таких регионах наиболее приоритетными направлениями развития ПМСП являются: (1) скрининг/обнаружение заболеваний на ранних стадиях; (2) внедрение, расширение и сохранение диспансеризации населения; (3) формирование здорового образа жизни; (4) исследование факторов риска развития заболеваний. Особенности

Алтая является разветвленность административно-территориального деления края с повышенным удельным весом сельского населения [17]. В Свердловской области оценка кадровой обеспеченности ПМСП врачами-участковыми показала, что в период 2010-2019 уровень обеспеченности был ниже среднего по стране и Уральском ФО, но повысился на 2,6% (с 1,54 до 1,58 на 10 тыс. взрослого населения). Однако абсолютное число работающих терапевтов и педиатров сократилось на 19,2 и 23,7% ($p < 0,05$). Выявляется высокий уровень актуальности нацеленности ПМСП на развитие программы лучшей кадровой доступности врачей [18].

При сравнении обеспеченности врачами и СМП в структуре регионов РФ отмечается сокращение их численности. В Архангельской области с 2018 по 2020 количество врачей на 10 тыс. населения

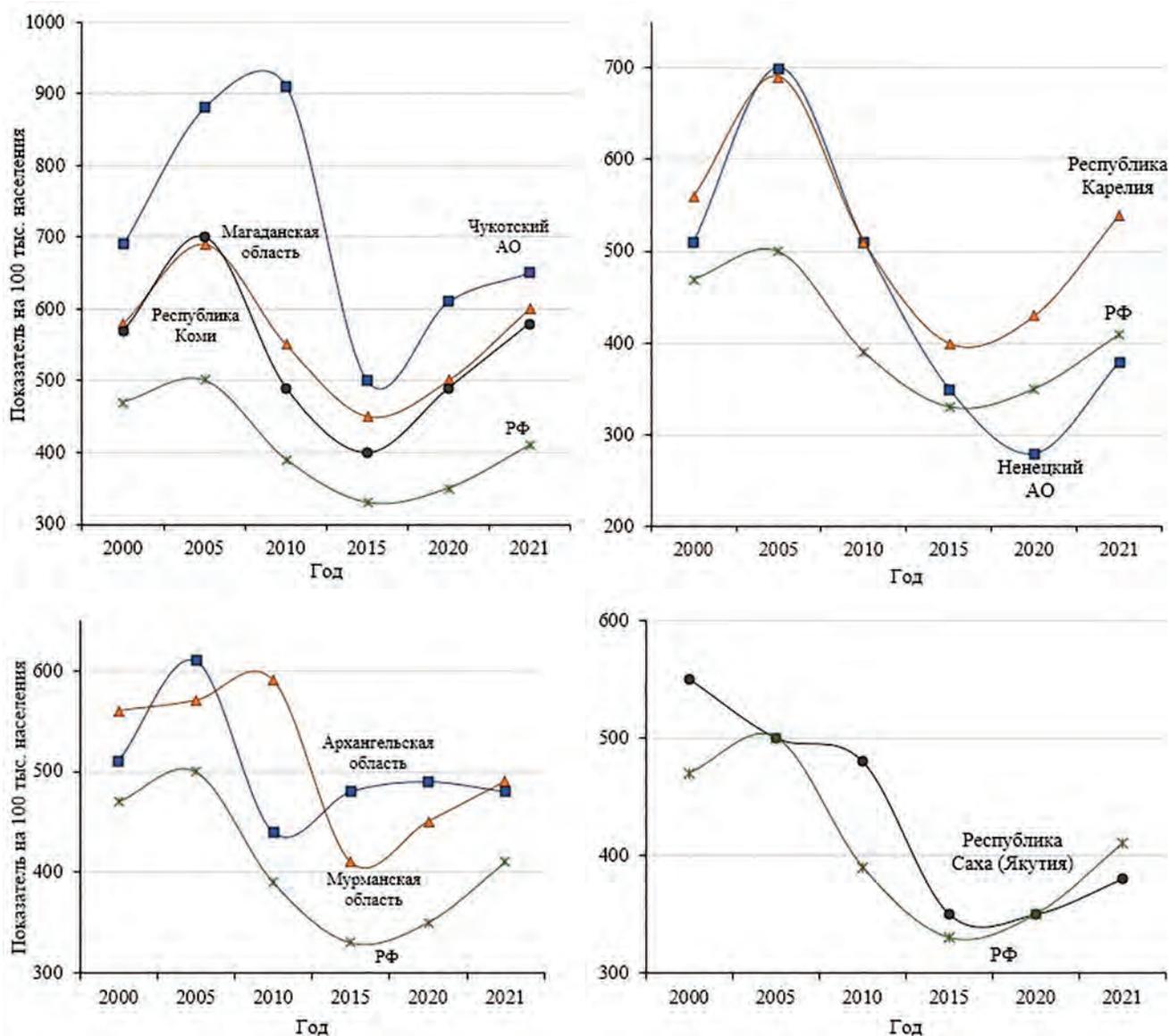


Рис. 1. Динамика смертности в субъектах Арктического макрорегиона. Составлено по данным [21]. В каждом графике проведено сравнение со средними показателями по РФ

снизилось на 3,9% (с 56,3 до 55,0). Еще хуже оказалась ситуация с численностью СМП, количество которого на 10 тыс. населения с 2016 по 2020 гг. снизилось на 7,1% (с 135,2 до 125,6). По данным за 2020 г. регион находился на 10-м месте по количеству СМП на 10 тыс. чел. населения, а укомплектованность врачами составила 80,6%, что примерно соответствует общероссийскому уровню (76,9%) [19]. Явная тенденция к снижению численности врачей/СМП на 10 тыс. населения отмечается в Нижегородской и Саратовской областях, убыль показателей в которых составила за 2014-2019 гг. -4,9/-2,9 и -8,6/-1,4% соответственно [20].

Одной из ключевых проблем в Арктическом макрорегионе по сравнению общероссийскими показателями является смертность по причинам климатических условий, труднодоступности населенных пунктов и отдаленности от них медицинских учреждений. Наблюдается тенденция снижения смертности, в том числе трудоспособного населения, однако цифры для большинства арктических регионов остаются выше среднероссийских показателей (рис. 1). Сокращение трудоспособного населения с 2014 по 2020 г. в Магаданской области, Чукотском автономном округе, Мурманской области и Республике Коми составило 5-7% [21].

Маршрутизация пациента при необходимости включает высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП), на которую отправляет лечащий врач после диагностики и лечения в рамках оказания ПМСП. Отправка пациента на ВМП требует знаний нормативно-правовых актов, профилей, видов и технологий ВМП. Исследование, проведенное в Астраханской области, показало, что только 60,1% врачей знакомы с условиями оказания ВМП [22]. Выделяют мировую проблему старения населения с увеличением доли пожилых пациентов, требующих пристального внимания на предмет выявления заболеваний на начальном этапе развития. Исследования в Астраханской области показали, что, с 2010 по 2019 гг. произошло увеличение объемов оказания ВМП в 2,8 раза пожилым лицам, однако удельный вес сельских жителей составил всего 27,2%. Слабая доступность ВМП для последних приводит к увеличению времени ее ожидания и необходимости не всегда доступной длительной транспортировки пациентов [23].

Оценка устранения кадрового дефицита в педиатрических МО ПМСП Волгоградской области за 2016-2018 гг. показала увеличение на 46 человек и небольшой рост уровня обеспеченности участ-

ковыми педиатрами. Однако уровень укомплектованности педиатрических участков снизилось по числу посещений с 7,9 до 7,6. При этом эффективность программы «Земский доктор» недостаточно высока, а возраст специалистов на селе является в основном предпенсионным и пенсионным (Шкарин, 2021 24).

Социологические исследования в регионах

Оценка отношения участковых врачей-терапевтов в Амурской и Ярославской областях показала, что отрицательное мнение превалирует в отношении благоприятности условий труда, трудовой нагрузки, технической обеспеченностью и финансового обеспечения труда (рис. 2). Так, процент неудовлетворенных уровнем трудовой нагрузки составил 55,9%, уровнем оплаты труда – 57,6%, а уровнем оснащения оборудованием – 50,3%. Наибольшая доля (66,1 и 74,1) довольных отмечена на вопросы по оценке отношения руководства и морально-психологического климата в коллективе. Выявлено также, что доля неудовлетворенных опрошенных оплатой труда в сельских учреждениях здравоохранения достоверно превышает (26,1±6,4%) такую для городских МО (18,8±3,2%). При этом процент негативно настроенных врачей относительно условий труда в МО города (22,4±3,4%) больше чем для сельских МО (19,6±5,8%). Проведено также сравнение мнения врачей в периферийном и центральном регионах. Недовольство условиями труда и уровнем заработной платы больше выразили участковые врачи-терапевты Ярославской области (35,5 и 48,7% соответственно) против опрошенных врачей в Амурской области (20,5 и 21,5% соответственно) при $p < 0,05$ [25].

В процессе исследования функционирования ПМСП в Брянской области обоснована необходимость применения социолого-статистического мониторинга как наиболее эффективной исследовательской стратегии для анализа результативности управления здравоохранением региона. Исследование 2021 г. включало: показатели функционирования региональной системы здравоохранения в равнении с общероссийскими; достигнутые показатели реализации региональных проектов и программ, а также их результативности; субъективную реакцию посредством анкетирования. Тенденция по снижению количественного показателя по кадрам здравоохранения сопряжено с высоким уровнем кадровой стабильности и желанием 77% работников продолжать трудовую деятельность в текущей должности. Однако полную (90-100%)

удовлетворенность труда отметили только 43 и 46% медицинских работников Брянской области и г. Брянск соответственно, очевидно, по причинам высокой нагрузки, отсутствия времени для повышения квалификации (необходимых навыков, компетенции и пр.), в том числе для перехода на более высокую должность. Полученные результаты позволяют сформировать рекомендации по повышению результативности управления здравоохранением региона [26].

Опрос среди руководителей государственных МО ПМСП в Иркутской области выявил, что существующие механизмы финансирования не обеспечивают необходимый уровень материально-технического оснащения, поэтому привлекаются средства от оказания платных услуг [27]. Изучение мнения участковых педиатров ПМСП в Кабардино-Балкарской Республике привело к выводу, что существует необходимость решения кадрового вопроса педиатрических участков, устранения де-

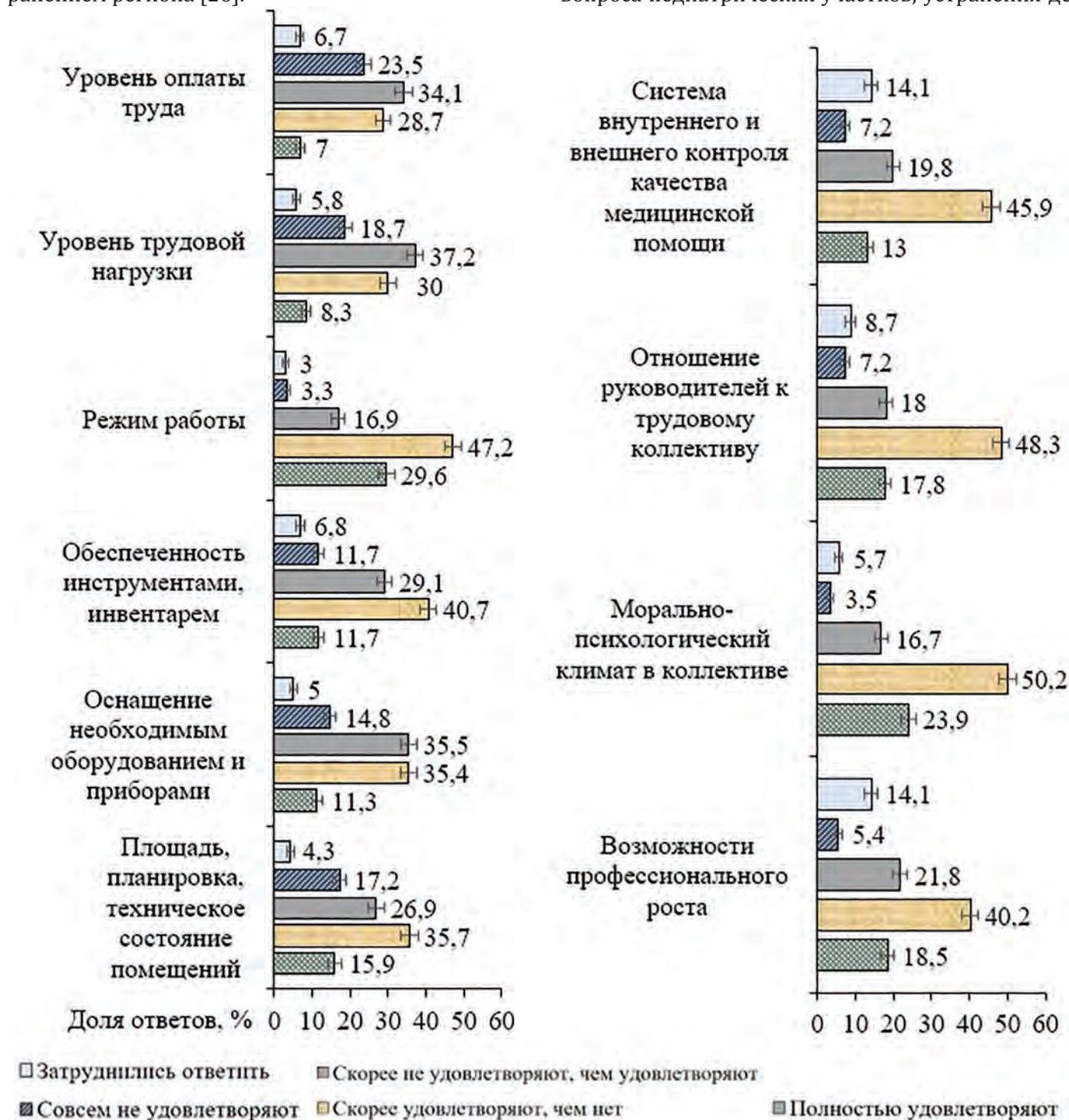


Рис. 2. Отношение врачей-терапевтов участковых (%) к профессиональной деятельности по вопросу «В какой степени Вас удовлетворяют (или нет) стороны Вашей работы?» (перечень сторон в гистограммах)

фектов в нише бесплатного лекарственного обеспечения, улучшения материально-технической оснащенности детских поликлиник и детского бесплатного питания (66,7; 63,6; 50 и 37,6% соответственно). Врачи указывают также (54 и 31,5%) необходимость включения должностей детского психолога и социального работника. По причине загруженности выявляется низкая готовность врачей к перестройке на новые модели организации ПМСП [28]. Оценка в Смоленской и Калининградской областях знания врачей педиатрического сектора выявила их низкую (38,4-46,1%) информированность в отношении стандартов по оказанию медицинской помощи для основных классов болезней. Требуется более четкое формирование положения об обязательности учета стандартов медицинской помощи и формулировка понятия/причин врачебной ошибки, а также ненадлежащей медицинской помощи в нормативных актах [29].

В результате мониторинга объявлений о трудоустройстве Министерства здравоохранения Иркутской области выявлено, что наиболее востребованными являются участковые терапевты, акушеры-гинекологи и инфекционисты (7,0; 6,7 и 6,1% соответственно). Меры социальной поддержки (устранение проблем с жильем, финансовая поддержка, место в дошкольном учреждении, дополнительный отпуск и оплата поездки для его реализации, возмещение расходов на переезд/проезд, материальное обеспечение последипломного и дополнительного профессионального образования) были включены только в 77,4% вакансий, что необходимо учитывать для формирования обоснованной кадровой политики в здравоохранении [30].

Успехи регионов. Исследования результатов функционирования ПМСП после модификации и внедрения новых подходов/алгоритмов проведено в Белгородской области в рамках регионального проекта «Управление здоровьем». Целесообразность совершенствования моделирования заключается в достижении эффектов в организации здравоохранения, медицине и демографии. Реализована модель «Село» для территорий с населенностью до 35 тыс. в соответствующих по инфраструктуре районах. В них сформированы клиничко-диагностические центры с должностью врача педиатра на 3 тыс. детского населения с минимальным штатом 2 специалиста в районе и семейного врача, формирующих комплексные бригады и направляющих в центральную районную

больницу с районным педиатром [31]. На практике применен эффективный финансово-экономический механизм развития сферы общей врачебной практики в терапевтическом участке посредством разделения компонентов дохода и расхода с помощью «условного» локального фондодержания на уровне врача общей практики (участкового) при частичности фондодержания в поликлиниках и центральных больницах [32]. В Белгородской области внедрена оригинальная организационная модель «семейный врач – пациент – члены одной семьи» с размещением в шаговой доступности для пациентов, организацией непрерывного обучения семейных врачей и внедрением информационной системы, обеспечивающей возможность удаленной записи, дистанционного консультирования и корпоративной конференц-связи. Благодаря дифференцированному подходу к оплате труда была повышена их заработная плата и качество работы. Достигнуто увеличение доли диспансерных пациентов семейного врача на 13%. Сократилось количество запросов на приезд скорой медицинской помощи, обращений по наличию заболевания на 3,3 и 17%, увеличилась средняя продолжительность жизни до 74 лет [33]. Предполагается, что к 2024 г. будут достигнуты ожидаемые продолжительности жизни и здоровой жизни до 78 и 67 лет соответственно [34].

В 2015 г. в Волгоградской области выявлены проблемные зоны педиатрической ПМСП посредством анкетирования родителей, что позволило в дальнейшем создать и внедрить модель оказания ПМСП «Бережливое производство» (проект «Бережливая поликлиника»). Удовлетворенность населения услугами повысилась (доступность записи, удобное ожидание, информированность о состоянии ребенка, комфортный график работы врачей и пр.). Пока остается нерешенным вопрос о длительном (≥ 3 дней) ожидания приема врача в связи с дефицитом кадров [35]. Модель направлена на соблюдение интересов пациента и рациональности расходования его времени; повышение качества, доступности и удобства медицинской помощи; сокращение нагрузки на медицинский персонал посредством более эффективной деятельности МО (переход на электронные документы, сокращение объема бумажной документации) [36].

Практика реализации национального проекта «Здравоохранение» по созданию центров организации ПМСП создает предпосылки для построения региональных кластеров здравоохранения. На

примере Владимирской области разработан подход по разрешению накопившихся проблем на базе формирования кластерной политики региона. В регионе успешно выполняются 7 самостоятельных проектов (развитие системы ПМСП, борьба с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, развитие педиатрического здравоохранения, в том числе инфраструктуры помощи детям, обеспеченность квалифицированными кадрами, формирование единой информационной системы здравоохранения, развитие экспорта медицинских

услуг). Отмечается ежегодный рост численности врачей на 1 тыс. населения за 2013-2020 гг. (с 3,4 по 3,5) в купе со снижением численности населения (1413,321 до 1360,1215 тыс. человек) [37]. Реализация федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» в Волгоградской области в 2019-2020 гг. посредством внедрения принципов «Новой модели медицинской организации» привела к оптимизации функционирования МО (рис. 3). Результаты внедрения лабильной процессной модели. В основе



Рис. 3. Результаты внедрения модели МО в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» в Волгоградской области. Составлено по данным [38]

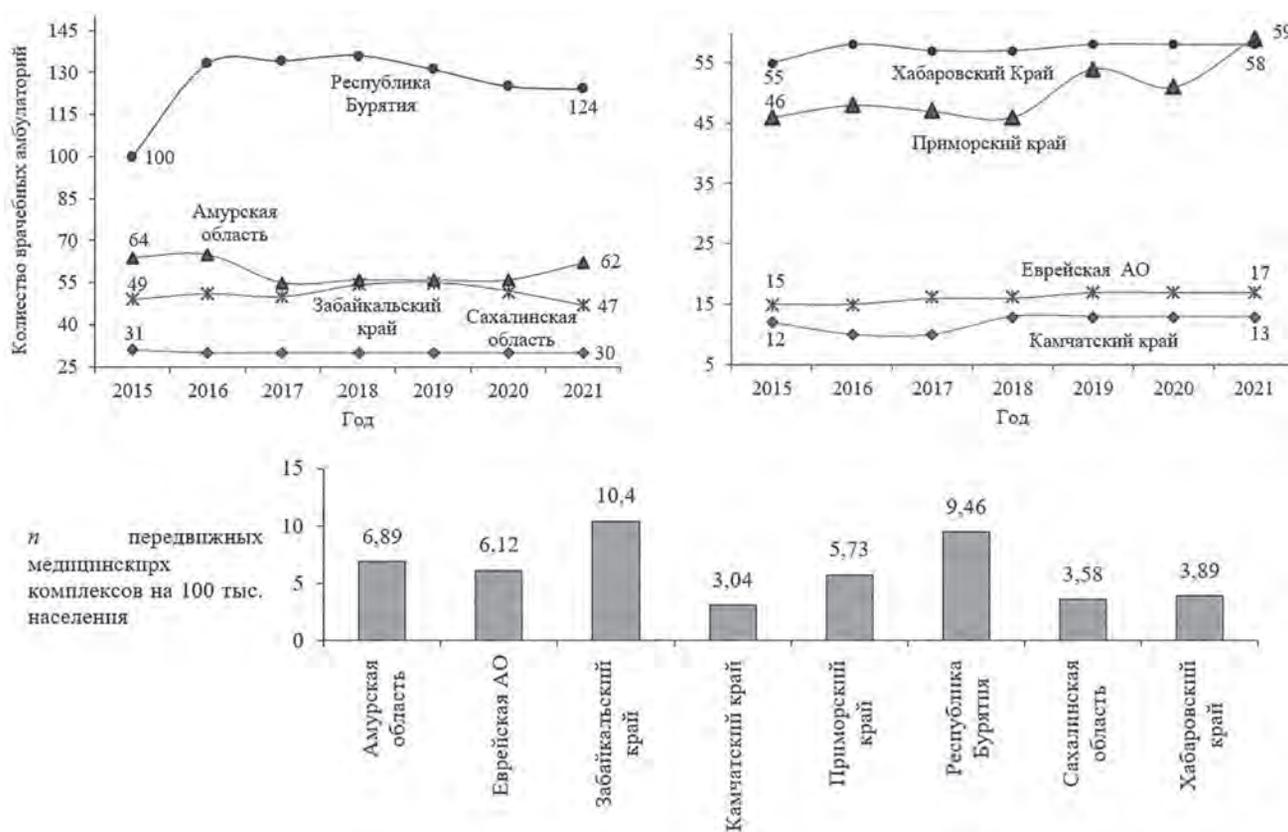


Рис. 4. Результаты оснащения медицинским обслуживанием дальневосточных регионов

используется «Методология AGILE» (Able to move quickly and easily), т.е. фокусирование команды на нуждах и целях пациентов, упрощение организации и активное использование обратной связи с повышением полномочий сотрудников [38-40].

Анализ ресурсной обеспеченности МО регионов Дальневосточного федерального округа в процессе реализации мероприятий национального проекта «Здравоохранение» для реализации федерального проекта «Развитие системы оказания медицинской помощи» за 2017-2021 гг. показал, что в сельской местности были введены в эксплуатацию 226 единиц модульных врачебных амбулаторий, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов, а также 1564 передвижных медицинских комплексов (рис. 4). В целом обеспеченность сельского населения объектами медицинской инфраструктуры увеличилась с 2015 г. на 8,6% [41].

В Воронежской области реализуется национальный проект «Здравоохранение» посредством принятия мер по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В целом отмечено уменьшение за 2011-2019 гг. количества МО амбулаторной помощи на 32,4% посредством структурно-функционального преобразования системы (объединения организаций, в частности). Происходит выстраивание внутриведомственного организационного и информационного взаимодействия врачей-кардиологов и врачей-специалистов и врачей ПМСП [42].

Заключение

Успехи регионов РФ в области повышения функционирования ПМСП в основном реализованы в рамках федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Успехи касались некоторого повышения доступности медицинской помощи для сельских районов; подтверждения необходимости учета мнения врачей в отношении функционирования ПМСП и проверки их компетенции в плане осведомленности в стандартах; повышения доступности медицинской помощи и комфортности пребывания в медицинских организациях; оптимизации функционирования медицинских организаций посредством внедрения модели «Бережливая поликлиника», социально организованной модели «семейный врач – пациент – члены его семьи» и сельской модели. Достигнуто повышение доступности ПМСП для пациентов посредством оптимальности распределения полезного времени врача посредством перехода на электронный документооборот,

делегирования ряда обязанностей ассистирующему персоналу, что привело к более эффективному функционированию медицинской организации. По-прежнему сохраняются: проблема кадрового дефицита медицинских работников участкового звена и среднего медицинского персонала; длительность ожидания приема в отдельных регионах РФ, ограниченный доступ к медицинским услугам для отдаленных районов.

Литература

1. Карабашева И.Р. Организационные основы первичной медико-санитарной помощи // Евразийский научный журнал. 2017. № 11. С. 89-91.
2. Задворная О.Л. Проблемы и направления развития первичной медико-санитарной помощи // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. №3. С. 653-672.
3. Вялков А.И., Сквирская Г.П., Сон И.М., Серегина И.Ф. Оценка эффективности и качества оказания первичной медико-санитарной помощи населению. Вестник Росздравнадзора. 2016. № 5. С. 62-66.
4. Стародубов В.И., Сон И.М., Иванова М.А., Армашевская О.В., Люцко В.В., Соколовская Т.А. Затраты рабочего времени врачей-специалистов на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях. Менеджер здравоохранения. 2016. № 2. С. 6-12.
5. Шейман И.М., Шевский В.И., Сажина С.В. Приоритет первичной медико-санитарной помощи – декларация или реальность?. // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. № 1(65). С. 1-37.
6. Садовой М.А., Финченко Е.А., Шарапов И.В., Шалыгина Л.С., Иванинский О.И., Филатова О.В. Приоритетные направления оптимизации амбулаторно-поликлинической помощи // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27107> (дата обращения: 12.07.2023).
7. Building Primary Care in a Changing Europe / Ed. by D.S. Kringos, W.G.W. Boerma, A. Hutchinson, R.B. Saltman. Observatory Studies Series. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies, 2015. P. 1-173. Available at: <https://healthrights.mk/pdf/Publikacij/Opsti/2015/1/BuildingPrimaryCareChangingEurope.pdf> (date of access: 12.07.2023)
8. Каграманян И.Н., Семенова Т.В. Реализация региональных программ кадрового обеспечения системы здравоохранения Российской Федерации. Федеральный справочник. 2015. С. 306-312. Режим доступа: https://федеральный-справочник.рф/files/FSZ/soderghanie/Z_16/Z16-2015-Kagramanyan-Semeno.pdf (дата обращения: 12.07.2023).
9. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 "О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года" Режим доступа: <https://base.garant.ru/72264534/> (дата обращения: 12.07.2023).
10. Власова О.В. О проблемах развития службы скорой медицинской помощи в РФ // АНИ: экономика и управление. 2020. № 2(31). С. 111-113.

11. Алпеева Т.А., Ермакова К.Л., Штоколова К.В. О результативности использования коечного фонда и врачебного персонала в системе здравоохранения региона // Региональный вестник. 2017. №1. С. 21-23.
12. Клейменов М.В. Медицинское обслуживание на селе: проблемы и противоречия // Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2017. Т. 6, № 1 (18). С. 341-344.
13. Квачахия Л.Л. Привлечение врачебного персонала в городские и районные больницы // Карельский научный журнал. 2018. Т. 7. № 1(22). С. 121-124.
14. Фомин М.С. Понимание психологии врачом: личное восхождение к предельным вызовам профессии и возможность их разрешения // Балтийский гуманитарный журнал. 2018. Т. 7. №4(25). С. 321-326.
15. Анисимов А.Ю., Фатыхов А.М. Совершенствование управления службой скорой медицинской помощи крупного города // Медицинский вестник МВД. 2019. №5(102). С. 2-9.
16. Прохоренко Н.Ф., Гапонова Елена Анатольевна, Петрачков Иван Валерьевич, Улумбекова Гузель Эрнстовна Обеспечение доступности и качества первичной медико-санитарной помощи // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019. №4(18). С. 20-42.
17. Нестеров Р.А. Развитие первичной медико-санитарной помощи как основы системы здравоохранения в Алтайском крае // Ученые записки Алтайского филиала Российской академии народного хозяйства при Президенте Российской Федерации. 2019. №16. С. 185-189.
18. Казанцева А.В., Набойченко Е.С., Муратова А.А., Таскина Е.К. Оценка тенденций изменения кадровой ситуации в первичном звене здравоохранения Свердловской области // УРМЖ. 2021. №6. С. 4-11.
19. Виноградова, Е. С. Анализ обеспеченности здравоохранения Архангельской области медицинскими кадрами / Е. С. Виноградова, А. С. Королькова // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 6. С. 54-59.
20. Сон И.М., Меньшикова Л.И., Флеглер Н.А., Сененко А.Ш., Руголь Л.В. Роль органов местного самоуправления в решении проблем обеспеченности медицинскими кадрами первичного звена здравоохранения // Менеджер здравоохранения. 2021. №1. С. 54-63.
21. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Динамика, структура и особенности смертности трудоспособного населения арктического макрорегиона // Анализ риска здоровью. 2023. №1. С. 13-26.
22. Набережная И.Б., Перхов В.И. Оценка информированности врачей поликлиник по вопросам оказания высокотехнологичной медицинской помощи // Вестник ИвГМА. 2021. №1. С. 13-16.
23. Набережная И.Б. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи лицам пенсионного возраста – одно из важнейших направлений развития здравоохранения // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2022. №2. С. 137-146.
24. Шкарин В.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Дьяченко Т.С. Актуальные вопросы кадрового обеспечения первичного звена здравоохранения врачами-педиатрами участковыми на примере субъекта Российской Федерации // Здравоохранение РФ. 2021. №6. С. 20-26.
25. Манаков Л.Г. Социологическая оценка условий профессиональной деятельности врачей первичного звена здравоохранения // Проблемы Науки. 2019. №12-2 (145). С. 161-165
26. Третьякова Л.А. Возможности использования результатов социолого-статистического мониторинга в практике управления здравоохранением: опыт Брянской области // Мониторинг правоприменения. 2023. №1(46). С. 102-111.
27. Макарошкина М.В. Сандаков Я.П. Оценка финансового обеспечения первичной медико-санитарной помощи руководителями медицинских организаций // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. №5. С. 619-631.
28. Аликова З.Р., Анаева Л.А., Козырева Ф.У., Яхъяева З.И. Анализ мнения врачей-педиатров об организации и перспективах развития первичной медико-санитарной помощи детям // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. №4. С. 898-903.
29. Тихонова Н.К., Гаврилов С.Н., Дехнич С.Н., Каманин Е.И., Тихонов В.Г. Проблемы стандартизации здравоохранения: отношение врачей к Стандартам и врачебные ошибки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. №1. С. 245-249.
30. Макаров С.В., Гайдаров Г.М. Оценка мер социальной поддержки медицинских работников Иркутской области, заявленных в официальных предложениях об их трудоустройстве // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. №1. С. 1-19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mer-sotsialnoy-podderzhki-meditsinskih-rabotnikov-irkutskoy-oblasti-zayavlennyh-v-ofitsialnyh-predlozheniyah-ob-ih> (дата обращения: 12.07.2023)
31. Зубарева Н.Н. Инновационные модели управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи (региональный опыт) // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2020. №1. С. 16-25.
32. Зубарева Н.Н. Финансово-экономический механизм развития первичной медико-санитарной помощи (региональный опыт) // Экономика. Информатика. 2020. №1. С. 13-22.
33. Николаева И.В., Жернакова Н.И., Османов Э.А., Лебедев Т.Ю., Маньяков Р.Р. Опыт реформирования первичного звена здравоохранения в условиях увеличения среднего возраста населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. №6. С. 1374-1379
34. Николаева И.В., Жернакова Н.И., Лебедев Т.Ю., Москалев А.А. Опыт реформирования первичного звена здравоохранения в условиях демографических тенденций увеличения среднего возраста населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. №6. С. 1601-1606.
35. Дьяченко Т.С., Девляшова О.Ф. Итоги внедрения принципов "бережливого производства" в детской поликлинике // Медицина и организация здравоохранения. 2019. №3. С. 19-25.
36. Ивашинников А. В., Нямцу А. М., Шуплецова В. А. Бережливое производство в здравоохранении / 2-е изд., испр. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2022. 180 с.
37. Лапыгин Ю.Н., Ковалев Е.А. Кластерный подход в реализации национального проекта «здравоохранение» в регионе // Управленческое консультирование. 2021. №3 (147). С. 80-89.

38. Шкарин В.В., Симаков С.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Чепурина Н.Г., Багметов Н.П., Ломовцев М.С. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. опыт региона: проблемы, решения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020. №7-8. С. 20-26.
39. Есипов А.В., Алехнович А.В., Мешков А.В. Технологии оптимизации управления многопрофильным стационаром. – М.: БукиВеди, 2019. – 244 с.
40. Абушинов В.В., Есипов А.В. К вопросу о применения процессного подхода к управлению основной деятельностью медицинской организации // Менеджер здравоохран. – 2017. – № 2. – С. 14–21.
41. Каракулина Е.В., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Тарасова Н.В., Латышова А.А. Развитие инфраструктуры сельского здравоохранения регионов дальневосточного федерального округа // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. №2. С. 625-647.
42. Черных Е.А., Чернов А.В. Оценка доступности медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения в воронежской области // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2022. №2. С. 167-174.

Контакты авторов:

Зоричева А.Л.

e-mail: zorichevaaaa@spbu.su

Конфликт интересов: отсутствует

Ковалев С.П.¹, Яшина Е.Р.¹, Турзин П.С.¹, Лукичев К.Е.¹, Астрелина Т.А.², Ушаков И.Б.²

АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

¹ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (РАНХиГС), г. Москва, Россия

² ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Россия

Аннотация. В последние годы в Российской Федерации активно развивается индустрия аддитивных технологий. Особенно актуальным является разработка и внедрение этих технологий в области медицины, в том числе в экстремальной. В статье представлен аналитический обзор последних достижений науки и практики по данной проблеме. Предпринята попытка определения уровня новизны, инновационности, социально-экономической эффективности и значимости, а также потенциальной рентабельности этих разработок.

Ключевые слова: аддитивные технологии, экстремальная медицина, разработки, инновационность, социально-экономическая эффективность, рентабельность.

Kovalev S.P.¹, Yashina E.R.¹, Turzin P.S.¹, Lukichev K.E.¹, Astrelina T.A.², Ushakov I.B.²

ADDITIVE TECHNOLOGIES IN EXTREME MEDICINE

¹ Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract. In recent years, the additive technology industry has been actively developing in the Russian Federation. The development and implementation of these technologies in the field of medicine, including extreme medicine, is particularly relevant. The article presents an analytical review of the latest achievements of science and practice on this issue. An attempt is made to determine the level of novelty, innovativeness, socio-economic efficiency and significance, as well as the potential profitability of these developments.

Keywords: additive technologies, extreme medicine, developments, innovation, socio-economic efficiency, profitability.

Введение

Разработка и внедрение аддитивных технологий в области медицины является крупной междисциплинарной научно-практической проблемой, находящейся одновременно в плоскостях интересов медицинских специалистов (хирургов, травматологов-ортопедов, стоматологов, организаторов здравоохранения и других), технических специалистов (материаловедов, технологов и других), а также юристов и экономистов.

Использование аддитивных технологий в медицине дало возможность повысить эффективность и ускорить процесс лечения на основе применения 3D-принтер — устройства, предназначенного на основе разработанной виртуальной модели распечатать реальный твердотельный объект с применением различных современных материалов (пластика, нейлона, стеклянного порошка и других) [12-14].

Процесс создания готового твердотельного объекта, например, импланта, включает в себя 3 основных этапа [9]:

- 1) Создание виртуальной модели с помощью специальной программы 3D-моделирования.
- 2) Перевод готовой модели в STL-формат.
- 3) Печать.

В стране разработана «Стратегия развития ад-

дитивных технологий в Российской Федерации на период до 2030 года». Эта Стратегия направлена на создание конкурентоспособной отрасли аддитивных технологий на основе развития научно-технического и кадрового потенциала, оптимизации производственных мощностей, их модернизации и технического перевооружения, создания новых технологических направлений и технологий, освоения приоритетных промышленных аддитивных технологий, а также совершенствования нормативно-правовой базы для удовлетворения потребностей государства и иных заказчиков в современной продукции аддитивного производства. Ключевое направление "Научно-техническое развитие" Стратегии содержит планирование разработки и промышленного освоения ключевых аддитивных технологий, в том числе: печати и последующей обработки изделий медицинского применения (включая медицинские инструменты, изделия для имплантации, ортопедии, хирургии, протезирования и общемедицинского применения); реализации биопечати (печати биологических объектов, компонентов и тканей) [7].

Также был разработан и внедрен «Федеральный государственный образовательный стандарт среднего профессионального образования по специальности 15.02.09 Аддитивные технологии» с об-

ластью профессиональной деятельности выпускников: организация и ведение технологического процесса по изготовлению изделий на установках для аддитивного производства. В реализации программы подготовки специалистов среднего звена с использованием сетевой формы наряду с образовательными организациями также могут участвовать медицинские и иные организации, обладающие ресурсами, необходимыми для осуществления обучения, проведения учебной и производственной практики и осуществления иных видов учебной деятельности, предусмотренных программой подготовки специалистов среднего звена [6].

Техник-технолог данной специальности готовится к следующим видам деятельности:

1. Создание и корректировка компьютерной (цифровой) модели.
2. Организация и ведение технологического процесса создания изделий по компьютерной (цифровой) модели на установках для аддитивного производства.
3. Организация и проведение технического обслуживания и ремонта установок для аддитивного производства.

Перспективы применения аддитивных технологий в экстремальной медицине

По данным иностранных источников аддитивные технологии уверенно лидируют на мировом технологическом производстве [2]:

- сфера здравоохранения занимает 11,3% мирового рынка аддитивного производства (отчет Wohlers Report, 2018);

- совокупные темпы годового роста глобального рынка 3D-печати медицинских устройств в 2018-2023 годах оцениваются в 18% (результаты исследования компании Market Research Future (MRFR)).

Рядом исследователей особо отмечается, что аддитивные технологии за последние годы получили значительное развитие в связи с совершенствованием электронной вычислительной техники и программного обеспечения, созданием новых 3D-принтеров, печатающих инновационными методами и материалами. Являются лидерами в освоении 3D-печати следующие отрасли: авиастроение (33 %), атомная промышленность (30 %), оборонно-промышленный комплекс (13 %), медицина (11 %) и другие. При этом выделяют следующие преимущества аддитивных технологий для медицины [5]:

1. Высокая точность с учетом индивидуальных особенностей организма человека.

2. Возможность создания органов и предметов любой сложности.

3. Снижение веса изготовленных органов и предметов.

4. Уменьшение сроков производства органов и предметов.

5. Ускорение оказания медицинской помощи.

6. Экономия трудовых и материальных ресурсов.

7. Снижение себестоимости изготовления органов и предметов.

8. Большой выбор инновационных материалов для изготовления органов и предметов.

Аддитивные технологии позволяют:

- выполнить трехмерную модель необходимого медицинского объекта и затем напечатать модель или готовое изделие на 3D-принтере, либо изготовить его традиционным способом из различных материалов. Также возможно полученные 3D-модели сохранить в цифровом архиве или отправить при необходимости по интернету;

- трехмерные модели помогают разработать предварительные подробные планы операций и подобрать подходящие органы.

К несомненным достоинствам аддитивных технологий в экстремальной медицине, прежде всего в травматологии и ортопедии, относят возможность моделирования и 3D-печати различных имплантов при протезировании костей челюстно-лицевой области, межпозвоночных дисков, ключиц, коленных суставов, лопаток, тазобедренных костей в условиях большой точности их соединения с телом, минимизации расходов и времени изготовления.

Также в медицине создаются модели сложных элементов скелета человека - отдельные кости и различные проекции черепа, кости позвоночника, кисти и стопы, а также макеты органов из твердых и полумягких пластиков для совершенствования учебного процесса. Возможности 3D-печати макетов патологий органов используются для предоперационного планирования и репетиции операции в торакальной и сердечно-сосудистой хирургии, а также для моделирования гемодинамики и тестирования медицинских устройств. Рассматриваются альтернативные материалы и способы изготовления шин и лонгет для фиксации повреждений при заболеваниях верхних конечностей [10, 11].

На данный момент существует три области в сфере экстремальной медицины, в которых при-

менение аддитивных технологий будет наиболее эффективно [1]:

- ортопедические устройства;
- протезирование;
- биопечать в интересах трансплантологии.

Наряду с этим выделяют также следующие неоспоримые использования аддитивных технологий в экстремальной медицине [9]:

высокая скорость при изготовлении импланта;

быстрое обрастание импланта живыми тканями в связи с тем, что 3D-печатные изделия имеют пористую структуру;

варьируемый вес импланта, который можно как уменьшать, так и увеличивать в зависимости от необходимости;

относительно невысокая стоимость, так стандартное создание протеза обходится стоимостью от 200 тысяч до 3 миллионов рублей, а протез, произведенный с помощью 3D-печати, обойдется пациенту от 5000 до 15000 рублей.

Наиболее перспективным является использование кастомизированных (индивидуализированных) изделий при изготовлении нестандартных имплантов и протезов у ампутантов на основе определения их клинических потребностей [4].

К аддитивным технологиям также относят биомоделирование – разработка высокоточной виртуальной или реальной модели актуальной области организма человека на основе данных лучевой диагностики и/или компьютерной томографии. Применение биомоделирования в травматологии и ортопедии позволяет более четко визуализировать характер деформаций скелета, выполнять предоперационное планирование и подбор имплантатов. Трехмерные объемные модели и компьютерное моделирование позволяет создать индивидуальные металлоконструкции для фиксации позвоночника, особенно в случае тяжелых деформаций позвоночника [3].

Ограничения применения аддитивных технологий в настоящее время

Актуальная проблема применения современных биоприпринтеров состоит в том, что они не могут изготавливать ткани организма человека определенных размера структуры и прочности. Оказалось, что изготовленные импланты обычно получают весьма хрупким и структурно нестабильным, чтобы их сразу можно было применять при хирургической трансплантации. Кроме этого, существующие биоприпринтеры не могут печатать

кровеносные сосуды [1].

Наряду с этим исследователи утверждают, что 3D-биопечать органов из собственных клеток пациента с использованием 3D-биоприпринтера и последующая ему имплантация не вызывает отторжений и является в настоящее время более подходящей альтернативой выращиванию донорских органов в генетически модифицированных свиньях, которое более длительно по времени и интересно лишь с точки зрения развития науки. Однако при этом отмечается, что пока что в мировой практике подобный опыт ограничивается простыми органами, например, трахеей, а выращивание сложных объемных органов планируется в ближайшем будущем [8].

Ведущие специалисты в области травматологии и ортопедии предполагают, что использование аддитивных технологий позволит повысить персонализированный подход к изготовлению остеointегрируемых имплантатов, однако отмечают определенную сложность в настоящее время юридических и экономических обоснований их внедрения. Особо ими подчеркивается, что разработка и внедрение кастомизированных имплантов возможны только при поддержке специальных государственных проектов. Использование данных имплантов в рамках действующих системы государственных гарантий оказания медицинской помощи и системы закупок связано с высокими рисками для клиник [4].

Выводы

Внедрение аддитивных технологий в экстремальную медицину несомненно актуально и перспективно, однако имеются юридические и экономические проблемы их внедрения.

Исходя из ряда инновационных возможностей аддитивных технологий (высокой точности, персонализированности, сокращения сроков производства, экономии и т. д.), в ближайшее время необходимое оборудование возможно станет доступным для использования в большинстве медицинских организаций.

Необходимо проведение комплексных исследований, направленных на обоснование требований к материалам для биопечати, решения проблем васкуляризации и иннервации имплантов и т. д.

Литература

1. Аддитивные технологии в медицине. [Электронный ресурс]. URL: https://otherreferats.allbest.ru/medicine/00734037_0.html (дата обращения: 09.02.2023).
2. Аддитивные технологии в медицине: как снизить риски для здоровья пациентов. URL: <https://habr.com/ru/post/588883/> (дата обращения: 09.02.2023).
3. Ветрилэ М.С., Кулешов А.А., Макаров С.Н., Лисянский И.Н. Аддитивные технологии в хирургии протяженных деформаций позвоночника // *Фундаментальная наука для практической медицины. Аддитивные технологии, современные материалы и физические методы в медицине. Актуальные вопросы: Материалы II Международной научно-практической конференции*. – Нальчик: Издательство «Принт Центр», 2021. С. 8.
4. Губин А.В., Кузнецов В.П., Борзунов Д.Ю., Корюков А.А., Резник А.В., Чевардин А.Ю. Проблемы и перспективы применения аддитивных технологий при изготовлении кастомизированных имплантатов для травматологии и ортопедии // *Медицинская техника*. №4, 2016. С. 52-55.
5. Пелешок С.А., Фисун А.Я., Морозов А.В., Калинин С.В., Елисеева М.И. Аддитивные технологии в военном деле // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40. № 2. С. 5–12.
6. Приказ Министерства образования и науки РФ от 22 декабря 2015 г. N 1506 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 15.02.09 Аддитивные технологии". Зарегистрировано в Минюсте РФ 19 января 2016 г. Регистрационный N 40631.
7. Распоряжение Правительства РФ от 14 июля 2021 г. N 1913-р «Об утверждении Стратегии развития аддитивных технологий в РФ на период до 2030 г.».
8. Салькова А.В. НМИЦ Мешалкина объяснили, почему бесперспективно выращивать донорские органы в свиньях: [Электронный ресурс]. URL: https://www.gazeta.ru/science/news/2023/02/15/19749691.shtml?utm_source=yxnews&utm_medium=desktop (дата обращения: 15.02.2023).
9. Создание протеза с помощью 3D-принтера: [Электронный ресурс] // 3DM. URL: <https://3dmm.ru/2017/01/21/sozdanie-protezoov-s-pomoshhyu-3d-pechati-na-3d-printere/> (дата обращения: 09.02.2023).
10. Титова М.В., Пелешок С.А., Елисеева М.И. Трехмерная печать в хирургическом планировании и медицинском образовании // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3–5. С. 215–221.
11. Турундаев М.А. Дорожная карта развития аддитивных технологий в РФ // *Роботизация Вооруженных сил Российской Федерации: сборник статей V военно-научной конференции*. Анапа, 2020. С. 84–86.
12. Холодилов А.А., Яковлева А.В. Инновационное применение аддитивных технологий в медицине // *Молодой ученый*. 2019. № 5 (243). С. 35-38 [Электронный ресурс]. URL: <https://moluch.ru/archive/243/56150/> (дата обращения: 09.02.2023).
13. *Фундаментальная наука для практической медицины. Аддитивные технологии, современные материалы и физические методы в медицине. Актуальные вопросы: Материалы II Международной научно-практической конференции*. – Нальчик: Издательство «Принт Центр», 2021. 54 с.
14. 3D-принтеры и их возможности: [Электронный ресурс] // *Tehnopanorama*; URL: <https://tehnopanorama.ru/orgtehnika/3d-printery-i-ih-vozmozhnosti.html> (дата обращения: 09.02.2023)..

Контакты авторов:

Лукичев К.Е.

e-mail: lukichev.lkl@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 3 0 0 4

>