

Том 10 • № 1 (33) • 2023

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ВЕСТНИК МЕДСИ

Основан в 2009 г.

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор,
медицинский директор АО «Группа компаний «МЕДСИ»
Семенякин Игорь Владимирович



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор

Семенякин Игорь Владимирович, д.м.н., профессор

Научные редакторы

Пирогова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор – терапия
Абрамов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор – хирургия

Ученый секретарь

Кира Евгений Федорович, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Гавриленко А.В., академик РАН, д.м.н., профессор
Переходов С.Н., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Коломбо А., профессор (Италия)
Беленький А., профессор (Израиль)

Редакционный совет

Терапевтические специальности

Щербаков П.Л., д.м.н., профессор
Охлопков В.А., д.м.н., профессор
Конева Е.С., д.м.н., профессор
Шаповаленко Т.В., д.м.н., профессор
Ледин Е.В., к.м.н.
Мочалова А.С., к.м.н.

Хирургические специальности

Осиев А.Г., д.м.н., профессор
Котов С.В., д.м.н., профессор
Орлов А.А., д.м.н., профессор
Коссович М.А., д.м.н., профессор
Жуманова Е.Н., д.м.н., профессор
Хвастунов Р.А., д.м.н., профессор
Трубилин А.В., к.м.н.
Лапина И.А., д.м.н., профессор

Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник МЕДСИ» Том 10, № 1 (33), 2023

Журнал основан в 2009 г.

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации:
ПИ № ФС 77-34959 от 13.01.2009
ISSN: 2949-4613
Периодичность: 4 номера в год

Стойкович С., профессор (Сербия)
Раймерс Б., профессор (Италия)
Хо Лам, профессор (Китай)
Бартал Г., профессор (Израиль)

Курдина М.И., д.м.н., профессор
Мамаев Х.К., д.м.н., профессор
Шестакова И.В., д.м.н., профессор
Гребнева О.С., к.м.н.
Аникеева О.Ю., д.м.н.
Борисова М.А., д.м.н., профессор

Плохов В.Н., д.м.н., профессор
Адамян Р.Т., д.м.н., профессор
Волков С.В., к.м.н.
Гаджиев Н.К., д.м.н., профессор
Тян А.Г., к.м.н.
Ветшев Ф.П., д.м.н., профессор
Шиповский В.Н., д.м.н., профессор

Учредитель

Акционерное общество «Группа компаний «Медси».
123056, г. Москва, Грузинский переулок, д. 3А.
Телефон: +7 (495) 182-80-37.
Сайт: <https://medsi.ru>

Редакция журнала доводит до сведения читателей, что в издании соблюдаются принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics – COPE).

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Вестник МЕДСИ» обязательна.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Правила для авторов размещены на сайте журнала:
<https://vestnik.medsi.ru>

Издатель

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12. Телефон: (495) 921-39-07. Сайт: <https://www.geotar.ru>
Все права защищены.
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023.

Верстка: Килимник А.И.
Корректор: Маурина Е.В.
Выпускающий редактор: Попова О.Г., popova@geotar.ru

Подписано в печать 31.08.2023.
Дата выхода в свет 21.09.2023.
Тираж 150 экземпляров.
Формат 60×90^{1/8}.

Печать офсетная. Печ. л. 8.

Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»:
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

Editor-in-Chief

Igor V. Semenyakin, MD, PhD, Professor

Scientific Editors

Irina Yu. Pirogova, MD, PhD, Professor – Therapy
Igor S. Abramov, MD, PhD, Professor – Surgery

Scientific Secretary

Evgeniy F. Kira, MD, PhD, Professor

Scientific-Practical Peer-Reviewed Journal “MEDSI Bulletin” Vol. 10, No. 1 (33), 2023

The journal was founded in 2009

Mass media registration certificate:
PI FS 77-34959 from 13.01.2009
ISSN: 2949-4613
Periodicity: 4 issues per year

Editorial Board

A.V. Gavrilenko, Academician of RAS, MD, PhD,
Professor (Russian Federation)
S.N. Perekhodov, Corresponding Member of RAS, MD,
PhD, Professor (Russian Federation)
A. Colombo, Professor (Italy)

A. Belenky, Professor (Israel)
S. Stojkovic, Professor (Serbia)
B. Reimers, Professor (Italy)
Lam Ho, Professor (China)
G. Bartal, Professor (Israel)

Editorial Council

Therapeutic specialties

P.L. Shcherbakov, MD, PhD, Professor
V.A. Okhlopkov, MD, PhD, Professor
E.S. Koneva, MD, PhD, Professor
T.V. Shapovalenko, MD, PhD, Professor
E.V. Ledin, PhD
A.S. Mochalova, PhD

Surgical specialties

A.G. Osiev, MD, PhD, Professor
S.V. Kotov, MD, PhD, Professor
A.A. Orlov, MD, PhD, Professor
M.A. Kossovich, MD, PhD, Professor
E.N. Zhumanova, MD, PhD, Professor
R.A. Khvastunov, MD, PhD, Professor
A.V. Trubilin, PhD
I.A. Lapina, MD, PhD, Professor

M.I. Kurdina, MD, PhD, Professor
Kh.K. Mamaev, MD, PhD, Professor
I.V. Shestakova, MD, PhD, Professor
O.S. Grebneva, PhD
O.Yu. Anikeeva, MD, PhD
M.A. Borisova, MD, PhD, Professor

V.N. Plokhov, MD, PhD, Professor
R.T. Adamyan, MD, PhD, Professor
S.V. Volkov, PhD
N.K. Gadzhiev, MD, PhD, Professor
A.G. Tyan, PhD
F.P. Vetshev, MD, PhD, Professor
V.N. Shipovskiy, MD, PhD, Professor

Founder

Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”:
Gruzinsky lane, 3A, Moscow, 123056, Russia
Phone: +7 (495) 182-80-37
Website: <https://medsi.ru>

Journal follows the standards of publication ethics
of international organization
«Committee On Publication Ethics» (COPE).

No part of the publication can be reproduced without
the written consent of editorial office. Any reprint
of publications with permission of editorial office should
obligatory contain the reference to “MEDSI Bulletin”
provided the work is properly cited.

Responsibility for authenticity information contained in the
advertisement materials are borne by advertisers.

The rules for authors are available on the website:
<https://vestnik.medsii.ru>

Publisher

GEOTAR-Media Publishing Group: Sadovnicheskaya str.,
11/12, Moscow, 115035, Russia Phone: + 7 (495) 921-39-07
www.geotar.ru
All rights reserved.
© GEOTAR-Media Publishing Group, 2023.

Layout: A.I. Kilimnik
Proofreader: E.V. Maurina
Desk editor: O.G. Popova, popova@geotar.ru

Signed in print: 31.08.2023.
Publication date 21.09.2023.
Circulation of 150 copies.
Format 60×90^{1/8}.

Offset printing. Print. sh. 8.

Printed in LLC «Photoexpert»:
109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.
Order No

Uncontrolled price.

Содержание

Contents

ОТ РЕДАКЦИИ

5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мочалова А.С., Кашанова А.Е., Суетина М.С.

6

Роль раково-тестикулярных антигенов при колоректальном раке

Мочалова А.С., Семенякин И.В., Сенчилов М.О., Гусакова М.С.

10

Анализ эффективности иммунотерапии и определение содержания биохимического маркера SPD-L1 в сыворотке крови у пациентов с почечно-клеточным раком

Мочалова А.С., Конева Е.С., Сенчилов М.О., Гусакова М.С.

14

Эффективность комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек

Мочалова А.С., Суетина М.С., Кашанова А.Е.

19

Оценка эффективности использования холодового шлема у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию препаратами доксорубин, циклофосфамид и доцетаксел

Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Тян А.Г., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Твердикова М.А., Чирвон Т.Г., Гомзикова В.М., Затеева А.А., Клаушук В.И.

25

Заместительная почечная терапия у молодых женщин: влияние на фертильность и пути преодоления

Орлов А.А., Рыбалко А.С.

31

Цитоморфометрическое исследование остеоинтеграции дентальных имплантатов у курящих пациентов

Кира Е.Ф., Тян А.Г., Фирстова С.В., Шамина И.В., Сенгирбекова С.И., Никифорович И.И., Абрамова С.Н.

36

Применение вагинальных свечей с дииндолилметаном при дисплазиях шейки матки в клинической практике

Юндин С.В., Касаткин Д.С., Сухих М.В.

40

Дисфония, дисфагия и повреждение возвратного гортанного нерва при операциях на шейном отделе позвоночника

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Ваулина Л.В., Патрикеев А.В.

44

Острый инфаркт миокарда у беременных: современное состояние проблемы

Григорьевская А.С., Платонов Д.А., Селюцкий С.И., Гребнева О.С., Патрикеев А.В.

51

Отдаленные последствия пандемии COVID-19: манифестация метаболического синдрома

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трубилин А.В., Крупина Е.А., Киселе А.С., Яворовская А.А., Маслова Е.В., Василькина О.В.

57

Фактоэмulsификация катаракты у пациентки с впервые выявленным кератоконусом (клиническое наблюдение)

ИНФОРМАЦИЯ

62

EDITORIAL

ORIGINAL RESEARCHES

Mochalova A.S., Kashanova A.E., Suetina M.S.

The role of cancer-testicular antigens in colorectal cancer

Mochalova A.S., Semeniakin I.V., Senchilov M.O., Gusakova M.S.

Analysis of the effectiveness of immunotherapy and determination of the content of the biochemical marker SPD-L1 in blood serum in patients with renal cell carcinoma

Mochalova A.S., Koneva E.S., Senchilov M.O., Gusakova M.S.

The effectiveness of complex rehabilitation in patients with malignant neoplasms receiving therapy with checkpoint inhibitors

Mochalova A.S., Suetina M.S., Kashanova A.E.

Evaluation of the effectiveness of the use of a cold helmet in patients with breast cancer receiving therapy with doxorubicin, cyclophosphamide and docetaxel

Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Tyan A.G., Taranov V.V., Sorokin Yu.A., Tverdikova M.A., Chirvon T.G., Gomzikova V.M., Zateeva A.A., Klaushuk V.I.

Renal replacement therapy in young women: impact on fertility and ways to overcome it

Orlov A.A., Rybalko A.S.

Cytomorphometry of osseointegration dental implants smokers patients

Kira E.F., Tyan A.G., Firstova S.V., Shamina I.V., Sengirbekova S.I., Nikiforovich I.I., Abramova S.N.

The use of vaginal suppositories with diindolylmethane for cervical dysplasia in clinical practice

Yundin S.V., Kasatkin D.S., Sukhikh M.V.

Dysphonia, dysphagia and damage to the recurrent laryngeal nerve during operations on the cervical spine

ANALYTICAL REVIEWS

Vaulina L.V., Patrikeev A.V.

Acute myocardial infarction in pregnant women: current state of the problem

Grigorievskaya A.S., Platonov D.A., Selyutsky S.I., Grebneva O.S., Patrikeev A.V.

Long-term consequences of the COVID-19 pandemic: manifestation of metabolic syndrome

CLINICAL OBSERVATIONS

Trubilin A.V., Krupina E.A., Kisele A.S., Yavorovskaya A.A., Maslova E.V., Vasilkina O.V.

Cataract phacoemulsification in a patient with newly diagnosed keratoconus (clinical observation)

INFORMATION



Дорогие читатели!

Сегодня мы являемся свидетелями стремительного развития медицины. Современные технологии, инновации, достижения молекулярной биологии, генетики, фармакологии и цифровизации задают новые тренды в здравоохранении и позволяют обеспечивать высокое качество жизни пациентов.

Однако быстрая трансформация медицины требует принципиально новых подходов в диагностике и лечении заболеваний, компетенций в профилактике и реабилитации пациентов, а также высококвалифицированных специалистов в каждой области. Междисциплинарное взаимодействие медицинского сообщества сегодня действительно приобретает ключевое значение, поскольку обмен опытом позволяет находить прорывные решения в различных вопросах медицины, способствует сохранению и укреплению здоровья людей.

ГК «МЕДСИ» как лидер частного здравоохранения России постоянно следует своей миссии – делать достижения современной науки доступными каждому. Поэтому мы продолжаем выпуск журнала «Вестник МЕДСИ», который объединяет передовой опыт внедрения технологий в ежедневную практику врачей, оригинальные исследования, результаты новейших разработок ученых, мировые клинические наблюдения.

Мы уверены, что журнал будет интересен широкой аудитории медицинских специалистов, станет площадкой для активных дискуссий и обмена опытом. Ведь врач – это важнейшая профессия, которой надо учиться всю жизнь. В руках докторов – здоровье каждого человека.

*С уважением,
Елена Анатольевна Брусилова,
президент ГК «МЕДСИ»*

Уважаемые читатели!

Обмен опытом и совершенствование знаний – залог успешной медицины. Новые технологии и методики лечения заболеваний стремительно развиваются во всем мире. Патологии, которые недавно считались неизлечимыми, сейчас поддаются лечению.

Одновременно с инновационным прогрессом в медицине возрастает острая потребность в квалифицированных специалистах. Важность обмена опытом и информацией, мнениями врачей по тактике диагностики и лечения, проведения совместных научных исследований невозможно переоценить. Все это лежит в основе формирования медицины будущего, находит применение в ежедневной практике и рассматривается исключительно с точки зрения пользы для пациентов.

Для того чтобы практикующие врачи могли лучше ориентироваться в принципиально новых диагностических и лечебных подходах, в новых фундаментальных разработках и оригинальных исследованиях, мы продолжаем выпуск журнала «Вестник МЕДСИ». Качество информации будет строго контролироваться, все статьи – рецензироваться. Приглашаем авторов к сотрудничеству и надеемся, что данное издание займет ценную нишу в российском медицинском сообществе и будет полезно для всех врачей, независимо от специализации.

*С уважением,
Игорь Владимирович Семенякин,
медицинский директор ГК «МЕДСИ»*



Мочалова А.С., Кашанова А.Е., Суетина М.С.

Роль раково-тестикулярных антигенов при колоректальном раке

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В течение последних нескольких десятилетий достигнуты значительные успехи в области изучения молекулярной биологии колоректального рака. Определены основные механизмы и этапы опухолевой прогрессии, изучены стадии канцерогенеза, роль воспалительных изменений и иммунных механизмов, показана роль различных молекулярных механизмов и отдельных молекул в возникновении опухоли, что позволило убедительно продемонстрировать молекулярно-генетическую гетерогенность данного состояния и подойти к разработке классификации неоплазий на основании молекулярно-биологических свойств опухоли. Молекулярно-генетические особенности опухоли в настоящее время используются в качестве предикторов ответа на таргетную терапию. В настоящее время активно ведутся работы по изучению роли раково-тестикулярных антигенов в канцерогенезе опухолей различных локализаций.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены; колоректальный рак; канцерогенез

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мочалова А.С., Кашанова А.Е., Суетина М.С. Роль раково-тестикулярных антигенов при колоректальном раке // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 6–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-6-9>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.08.2023.

Mochalova A.S., Kashanova A.E., Suetina M.S.

The role of cancer-testicular antigens in colorectal cancer

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Over the past few decades, significant advances have been made in the study of the molecular biology of colorectal cancer. The main mechanisms and stages of tumor progression were determined; the stages of carcinogenesis, the role of inflammatory changes and immune mechanisms were studied, the role of various molecular mechanisms and individual molecules in the onset of a tumor was shown, which made it possible to convincingly demonstrate the molecular genetic heterogeneity of this condition and approach the development of a classification of neoplasias based on molecular biological properties of the tumor. Molecular genetic features of a tumor are currently used as predictors of response to targeted therapy. Currently, scientific work is being actively carried out to study the role of cancer-testicular antigens in the carcinogenesis of tumors of various localizations.

Keywords: cancer-testicular antigens; colorectal cancer; carcinogenesis

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Mochalova A.S., Kashanova A.E., Suetina M.S. The role of cancer-testicular antigens in colorectal cancer. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 6–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-6-9> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.08.2023.



Актуальность

Колоректальный рак развивается посредством поэтапных диспластических преобразований нормальной слизистой оболочки толстой кишки, что является закономерным следствием молекулярно-генетических изменений, определяющих геномный профиль опухоли, ее биологические свойства и морфологическое строение, а также прогноз заболевания [1, 5]. Развитие колоректальной аденокарциномы – следствие комбинаций различных типов повреждения генома.

Несмотря на интенсивное изучение, проблема ранней диагностики и выявления высокочувствительных и специфичных биомаркеров по-прежнему является одной из ведущих задач практической онкологии. Раннее выявление и лечение ассоциированы с более высокими показателями 5-летней выживаемости, что делает необходимым поиск и разработку ранних биомаркеров колоректального рака.

Введение

Раково-тестикулярные антигены (РТА) представляют собой группу опухолевых антигенов, экспрессируемых преимущественно клетками семенников и злокачественных новообразований [3, 4]. Также доказана возможность экспрессии РТА в незрелых клетках органов женской репродуктивной системы (оогонии и первичные ооциты), клетках трофобласта, в негерминогенных клетках поджелудочной железы, печени и селезенки, однако в значительно меньшем количестве по сравнению с клетками репродуктивной системы [2, 7, 8]. Также выявлена низкая экспрессия некоторых РТА в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга, в головном мозге, соединительной ткани, клетках слюнных желез и надпочечников, коже, предстательной железе [9].

Таким образом, особенности тканевой экспрессии РТА в стволовых и зародышевых клетках позволяют думать об их важной роли в процессах эмбрионального развития, дифференцировки и пролиферации тканей [3, 6].

Цель исследования – изучение содержания РТА у пациентов с колоректальным раком и сопоставление полученных результатов с клинической картиной и прогнозом заболевания.

Материал и методы

В исследование включены 47 больных раком толстой кишки, проходивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии клинической больницы № 1 АО «ГК «МЕДСИ». В качестве отрицательного контроля исследовали кровь 20 клинически здоровых добровольцев сопоставимого возраста. До начала лекарственной терапии и после завершения каждого 4-го курса химиотерапии у всех пациентов методом компьютерной томографии были обследованы органы грудной клетки, брюшной полости, малого таза с целью оценки эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST 1.1 (у пациентов с метастатическим процессом). Оценка нежелательных явлений проведена согласно критериям СТСАЕ (версия 5.0, 2017 г.). В расчет взяты нежелательные явления III–IV степени.

Таблица 1. Демографические и клиничко-морфологические характеристики пациентов (n=47)

Показатель	Значение
Пол, n (%)	
Мужчины	26 (55,3)
Женщины	21 (44,7)
Медиана возраста, годы	63,4
Стадия заболевания, n (%)	
III	12 (25,5)
IV	35 (74,5)
Морфологический тип опухоли, n (%)	
Аденокарцинома	47 (100)
Вариант химиотерапии, n (%)	
Адьювантная	12 (25,5)
1-я линия	21 (44,7)
2-я линия	14 (29,8)
Схема химиотерапии, n (%)	
FOLFOX6	12 (25,5)
FOLFOX+бевацизумаб	7 (14,9)
FOLFOX+панитумумаб	4 (8,5)
FOLFOXIRI+бевацизумаб	6 (12,8)
FOLFOXIRI+панитумумаб	3 (6,4)
FOLFOXIRI+цетуксимаб	1 (2,1)
FOLFIRI+бевацизумаб	5 (10,6)
FOLFIRI+панитумумаб	2 (4,3)
FOLFIRI+афлиберцепт	7 (14,9)
Баллы по шкале ECOG, n (%)	
0	16 (34,0)
1	27 (57,5)
≥2	4 (8,5)

Таблица 2. Характеристика ответов на лечение в группе пациентов с метастатическим процессом (n=35)

Ответ на лечение	Значение, n (%)
Полный ответ	0
Частичный ответ	6 (17,1)
Стабилизация	19 (54,3)
Прогрессирование	10 (28,6)

У всех пациентов были взяты образцы периферической крови для определения содержания РТА. Кровь для исследования забирали натошак из кубитальной вены до начала проведения каждого курса химио-

Таблица 3. Оценка нежелательных явлений ($n=47$)

Нежелательное явление III–IV степени	Значение, n (%)
Астения	18 (38,3)
Гематологическая токсичность	23 (48,9)
Тошнота	20 (42,6)
Диарея	5 (10,7)
Полинейропатия	7 (14,9)
Кожная токсичность	3 (6,4)
Гепатотоксичность	1 (2,1)

Таблица 4. Частота экспрессии раково-тестикулярных антигенов (РТА) по группам клинического ответа

Ответ на лечение	Экспрессия РТА, n (%)
Адьювантная химиотерапия ($n=12$)	3 (25,0)
Частичный ответ ($n=6$)	2 (33,3)
Стабилизация ($n=19$)	11 (57,9)
Прогрессирование ($n=10$)	9 (90,0)

Таблица 5. Частота экспрессии *MAGE 1–6* по группам клинического ответа

Ответ на лечение	Экспрессия <i>MAGE 1–6</i> , n (%)
Адьювантная химиотерапия ($n=12$)	1 (8,3)
Частичный ответ ($n=6$)	2 (33,3)
Стабилизация ($n=19$)	8 (42,1)
Прогрессирование ($n=10$)	8 (80,0)

терапии. После забора образцы периферической крови смешивали с равным объемом лизирующего буферного раствора и хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до использования. В исследовании применяли метод фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот, метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и метод электрофореза нуклеиновых кислот в агарозном геле.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ «SPSS 21.0». Для проверки значимости различий применен критерий Стьюдента. Для критериев с нормальным распределением данные представлены как медиана (\pm стандартное отклонение). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В табл. 1 приведены демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мочалова Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Mochalova) – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: denisovaas@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Результаты

Медиана числа курсов составила 10 (9–12). Медиана наблюдения – 18 мес. Объективный ответ на лечение отмечен у 26 (74%) пациентов с распространенным раком толстой кишки. Прогрессирование заболевания в процессе лечения было выявлено у 9 (25%) пациентов с метастатическим колоректальным раком, из них у 3 (8,5%) пациентов – на 1-й линии химиотерапии и у 7 (20%) пациентов – на фоне проведения 2-й линии химиотерапии.

Характеристика ответов на терапию представлена в табл. 2.

Оценка нежелательных явлений представлена в табл. 3.

Проанализировано содержание следующих РТА в крови участников исследования: *MAGE 1–6*, *SSX1*, *2*, *4*, *MAGEC1*, *XAGE1a*, *b*, *NY-ESO1*, *TRAG3*. В результате полученных данных экспрессия генов *MAGE-3* была выявлена в 25,6%, *MAGE-4* – 22,9%, *MAGE-1* – 14,5%, *NY-ESO-1* – 4,6%, *SSX-1* – 6,1%, *SSX-4* – 3,7%, *SSX-2* – 2,6% случаев колоректального рака соответственно и не встречается в крови в контрольной группе у здоровых добровольцев.

Частота экспрессии РТА по группам клинического ответа на лечение представлена в табл. 4, из них экспрессии *MAGE 1–6* – в табл. 5.

Экспрессия генов *MAGE* чаще встречается в случаях наличия отдаленных метастазов, а также при прогрессировании заболевания. Экспрессия как минимум одного гена из семейства *MAGE* была обнаружена у 45% пациентов с колоректальным раком. Никаких различий экспрессии генов РТА в первичных и метастатических опухолях получено не было. Различий экспрессии генов РТА в зависимости от схемы химиотерапии и нежелательных явлений не отмечено.

Заключение

Выявленная экспрессия генов РТА достоверно коррелирует с наличием метастатического колоректального рака. Экспрессии гена *MAGE* чаще ассоциированы с наличием метастазов колоректального рака, что может служить значимым прогностическим фактором и предиктором прогрессирования болезни.

В течение последних нескольких десятилетий достигнуты впечатляющие успехи в области изучения молекулярно-генетических основ канцерогенеза при новообразованиях толстой кишки. Однако по-прежнему остаются окончательно не изученными многие молекулярные и иммунологические аспекты опухолевого роста. Выяснение этих вопросов имеет не только теоретическое, но и огромное практическое значение, поскольку может способствовать выделению биомаркеров опухолевого роста и показателей эффективности проводимой терапии, разработке диагностических и прогностических маркеров, созданию новых мишеней для проведения патогенетической терапии.

Кашанова Алина Евгеньевна (Alina E. Kashanova) – врач – онколог-химиотерапевт, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: alinakashanova.doc@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7650-2064>

Суетина Маргарита Сергеевна (Margarita S. Suetina) – врач – онколог-химиотерапевт, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: margarita.suetina@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Cappell M.S. From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, screening and colonoscopic therapy // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2007. Vol. 53, N 4. P. 351–373.
2. Costa F.F., Le Blanc K., Brodin B. Concise review: cancer/testis antigens, stem cells, and cancer // *Stem Cells.* 2007. Vol. 25, N 3. P. 707–711.
3. Ghafouri-Fard S., Modarressi M.H. Cancer-testis antigens: potential targets for cancer immunotherapy // *Arch. Iran. Med.* 2009. Vol. 12, N 4. P. 395–404.
4. Simpson A.J., Caballero O.L., Jungbluth A. Cancer/testis antigens, gametogenesis, and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. Vol. 5. P. 615–625.
5. Sridharan M., Hubbard J.M., Grothey A. Colorectal cancer: how emerging molecular understanding affects treatment decisions // *Oncology (Williston Park).* 2014. Vol. 28, N 2. P. 110–118.
6. Whitehurst A.W. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014. Vol. 54. P. 251–272.
7. Yao J., Caballero O.L., Yung W.K. et al. Tumor subtype-specific cancer-testis antigens as potential biomarkers and immunotherapeutic targets for cancers // *Cancer Immunol Res.* 2014. Vol. 2, N 4. P. 371–379.
8. Zendman A.J., Ruiters D.J., van Muijen G.N.P. Cancer/testis-associated genes: identification, expression profile, and putative function // *J. Cell. Physiol.* 2003. Vol. 194. P. 272–288.
9. Zhang Q., Su B. Evolutionary origin and human-specific expansion of a cancer/testis antigen gene family // *Mol. Biol. Evol.* 2014. Vol. 31, N 9. P. 2365–2375.

Мочалова А.С.¹, Семенякин И.В.¹, Сенчилов М.О.², Гусакова М.С.¹

Анализ эффективности иммунотерапии и определение содержания биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови у пациентов с почечно-клеточным раком

¹ Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Поиск новых предикторов эффективности проводимого иммунотерапевтического лечения является важной задачей для современной онкологии, в частности для пациентов с раком почки, которые полностью зависят от иммунотаргетных решений. Возможность динамического контроля, удобство и скорость в получении биомаркера, а также отражение состояния системного иммунитета является ключевыми характеристиками идеальной биомаркерной мишени. Растворимые формы sPD-L1 и другие ингибиторы иммунных контрольных точек могут быть ключом к решению задачи.

Ключевые слова: иммунотерапия; почечно-клеточный рак; биомаркерная мишень

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мочалова А.С., Семенякин И.В., Сенчилов М.О., Гусакова М.С. Анализ эффективности иммунотерапии и определение содержания биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови у пациентов с почечно-клеточным раком // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 10–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-10-13>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.07.2023.

Mochalova A.S.¹, Semenyakin I.V.¹, Senchilov M.O.², Gusakova M.S.¹

Analysis of the effectiveness of immunotherapy and determination of the content of the biochemical marker sPD-L1 in blood serum in patients with renal cell carcinoma

¹ JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

The search for new predictors of the effectiveness of ongoing immunotherapeutic treatment is an important task for modern oncology, in particular for patients with kidney cancer, who are completely dependent on immunotargeted solutions. The possibility of dynamic control, convenience and speed in obtaining a biomarker, as well as reflecting the state of systemic immunity are key characteristics of an ideal biomarker target. Soluble forms of sPD-L1 and other immune checkpoint inhibitors may be the key to solving the problem.

Keywords: immunotherapy; renal cell carcinoma; biomarker target

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Mochalova A.S., Semenyakin I.V., Senchilov M.O., Gusakova M.S. Analysis of the effectiveness of immunotherapy and determination of the content of the biochemical marker sPD-L1 in blood serum in patients with renal cell carcinoma. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 10–3. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-10-13> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.07.2023.

Введение

В настоящее время вопрос подбора методов терапии почечно-клеточного рака имеет особую значимость. По оценкам специалистов МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2021 г. показатель распространенности рака почки в России составил 132,8 на 100 тыс. населения. Рост распространенности обусловлен в первую очередь развитием и усовершенствованием мер ранней диагностики. К классическим методам лечения в комплексную терапию рака почки все чаще включается иммунотерапия. За короткий промежуток времени этот метод лечения показал хорошие результаты как в эффективности, так и в улучшении качества жизни онкологических пациентов [1, 2].

Клинико-морфологические особенности почечно-клеточного рака предоставляют возможности для иммунотерапевтических подходов, направленных на мобилизацию иммунокомпетентных клеток. В результате ряда проведенных исследований к применению была одобрена монотерапия ниволумабом для терапии распространенного почечно-клеточного рака [3]. Результаты дальнейших исследований показали эффективность комбинированного применения ингибиторов иммунных контрольных точек в сочетании с ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]. Морфологические характеристики почечно-клеточного рака делают патологию малочувствительной к стандартной химиотерапии, и, хотя лечение, направленное на ингибирование VEGF, увеличило количество терапевтических ответов, почти все опухоли в конечном итоге приобретают толерантность, истощая иммунную систему [6]. Таким образом, крайне актуальными вопросами на сегодняшний день остаются выбор тактики и рационализация лечения.

Цель исследования – анализ эффективности иммунотерапии и определение содержания биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови у пациентов с почечно-клеточным раком.

Материал и методы

В исследование включены 57 пациентов с раком почки, получавших в период с 2020 по 2022 г. иммунотерапию ниволумабом в дозе 480 мг 1 раз в 28 дней. Исследование проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «МЕДСИ».

В табл. 1 приведены демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов.

Медиана наблюдения за пациентами составила 6 мес. В исследование были включены 57 пациентов: 34 (59,6%) мужчины и 23 (40,4%) женщины, средний возраст – 49,7 года, с гистологически подтвержденным

раком почки. По гистологическому строению опухоли в данном исследовании преобладал светлоклеточный вариант строения (80,7%).

До начала лечения и перед каждым последующим курсом иммунотерапии у пациентов проводился забор крови с целью определения жидкой формы биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови.

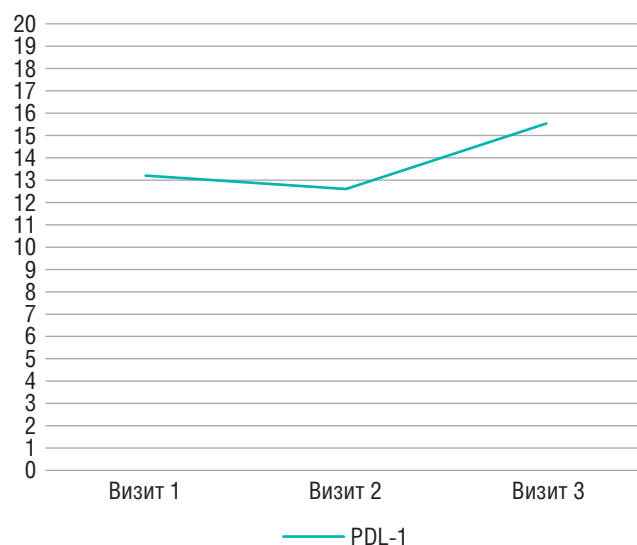
Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

Оценка иммуноопосредованной токсичности ниволумаба проводилась согласно критериям STCAE (версия 5.0, 2017 г.). Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с критериями iRECIST 1.1 каждые 6 курсов лечения или при признаках клинического прогрессирования.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ SPSS 21.0. Для проверки значимости различий применен критерий Стьюдента. Для критериев с нормальным распределением данные представлены как медиана (\pm стандартное отклонение). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были включены в анализ эффективности. Медиана числа курсов составила 8 (4–13). Про-



Динамика показателей средних концентраций PDL-1 в течение 3 визитов среди пациентов при приеме блокаторов PDL-1 (пг/мл)

Таблица 1. Демографические и клинико-морфологические характеристики пациентов

Характеристика	Значение (n=57)
Пол, n (%)	
Мужчины	34 (59,6)
Женщины	23 (40,4)
Медиана возраста, годы	49,7
Стадия заболевания, n (%)	
I	13 (22,8)
II	6 (10,5)
III	16 (28,1)
IV	22 (38,6)
Тип опухоли, n (%)	
Светлоклеточный	46 (80,7)
Папиллярный	4 (7,0)
Хромобно-клеточный	5 (8,8)
Уротелиальный	2 (3,5)
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	
G1	6 (10,5)
G2	41 (71,9)
G3	10 (17,6)
Баллы по шкале ECOG, n (%)	
0	21 (36,8)
1	30 (52,7)
≥2	6 (10,5)

Таблица 2. Характеристика ответов на иммунотерапию

Ответ на лечение, n (%)	Значение (n=57)
Полный ответ	0
Частичный ответ	2 (3,5)
Стабилизация	29 (50,9)
Прогрессирование	26 (45,6)

грессирование заболевания наблюдалось у 26 (45,6%) пациентов. Летальный исход на фоне прогрессирования в течение и по окончании терапии был зафиксирован в 6 случаях (23,1%).

Стабилизация заболевания в исследуемой группе пациентов преобладала и составляла 29 случаев (50,9%), однако статистически достоверных различий между результатами лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Характеристика ответов на терапию представлена в табл. 2.

Динамика контрольной иммунной точки в течение 3 визитов среди пациентов при приеме блокаторов PDL-1 представлена на рисунке.

Данные свидетельствуют о выраженном повышении концентраций PDL-1, особенно при благоприятных клинических факторах (I–II стадии), отражая тем самым эффективность проводимой терапии.

Заключение

Результаты применения ниволумаба у пациентов с почечно-клеточным раком демонстрируют эффективность препарата в качестве монотерапии. Однако на сегодняшний день по-прежнему остается ряд клинически важных вопросов, касающихся выбора алгоритмов персонализированных методов диагностики и лечения. Дальнейшие исследования в этой области помогут значительно снизить количество осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мочалова Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Mochalova) – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: denisovaas@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Семенякин Игорь Владимирович (Igor V. Semeniakin) – доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: iceig@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

Сенчилов Михаил Олегович (Mikhail O. Senchilov) – студент, ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: m.senchilov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>

Гусакова Мария Сергеевна (Mariya S. Gusakova) – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: gusakovams95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
- Topalian S.L., Weiner G.J., Pardoll D.M. Cancer immunotherapy comes of age // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, N 36. P. 4828. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10673>

3. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // *Science*. 2018. Vol. 359, N 6382. P. 1350–1355. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
4. de Velasco G., Bex A., Albiges L., Powles T., Rini B.I., Motzer R.J. et al. Sequencing and combination of systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma // *Eur. Urol. Oncol.* 2019. Vol. 2, N 5. P. 505–514. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.022>
5. Selby M.J., Engelhardt J.J., Johnston R.J., Lu L.S., Han M., Thudium K. et al. Preclinical development of ipilimumab and nivolumab combination immunotherapy: mouse tumor models, in vitro functional studies, and cynomolgus macaque toxicology // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 9. Article ID e0161779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161779>
6. Atkins M.B., Clark J.I., Quinn D.I. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, N 7. P. 1484–1494. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx151>

Мочалова А.С.¹, Конева Е.С.^{1,2}, Сенчилов М.О.², Гусакова М.С.¹

Эффективность комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек

¹ Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Иммунотерапевтическое лечение совершило революционный прорыв относительно улучшения результатов лечения в онкологии, для ряда диагнозов став единственным эффективным подходом. Удлинение общей выживаемости под влиянием общего положительного терапевтического тренда в онкологии увеличивает количество пациентов, нуждающихся в реабилитации. Также известно, что реабилитационные мероприятия обеспечивают функционирование иммунитета, в частности улучшая противоопухолевый адаптивный ответ на проводимую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. В данном исследовании мы рассмотрели влияние комплексной реабилитации онкопациентов на исходы и результаты лечения.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек; терапия; комплексная реабилитация; онкопациенты

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мочалова А.С., Конева Е.С., Сенчилов М.О., Гусакова М.С. Эффективность комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 14–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-14-18>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.08.2023.

Mochalova A.S.¹, Koneva E.S.^{1,2}, Senchilov M.O.², Gusakova M.S.¹

The effectiveness of complex rehabilitation in patients with malignant neoplasms receiving therapy with checkpoint inhibitors

¹ JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract

Immunotherapeutic treatments have made revolutionary breakthroughs in relation to improving treatment results in oncology, for a number of diagnoses becoming the only effective approach. Prolongation of overall survival with the exclusion of a general positive therapeutic trend in an increase in the number of patients in need of development. It is also known that there are rehabilitative cases of immune disease, in particular, an improvement in the antitumor response to ongoing therapy with immune checkpoint inhibitors. In practical application, we considered the impact of complementary regeneration in cancer patients on outcomes and treatment.

Keywords: checkpoint inhibitors; therapy; comprehensive rehabilitation; cancer patients

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Mochalova A.S., Koneva E.S., Senchilov M.O., Gusakova M.S. The effectiveness of complex rehabilitation in patients with malignant neoplasms receiving therapy with checkpoint inhibitors. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 14–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-14-18> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.08.2023.

Введение

На сегодняшний день проблема снижения распространенности онкологических заболеваний имеет особую актуальность. Так, исследования Всемирной организации здравоохранения выявили, что предполагаемое число новых случаев заболевания к 2030 г. может достичь 30,2 млн, а летальность – увеличиться в 1,6 раза [1]. Внедрение инновационных методов диагностики и лечения позволило улучшить прогнозы и снизить смертность. Так, по оценкам МНИОИ им. П.А. Герцена, показатель смертности в России с 2010 по 2020 г. от злокачественных новообразований снизился на 1,9% [2]. В дополнение к стандартным методам лечения в терапию онкологических заболеваний все чаще включается иммунотерапия. За короткий срок этот метод лечения показал многообещающие результаты как в эффективности лечения, так и улучшении качества жизни (КЖ) пациентов [3]. Однако более широкое применение иммунотерапии выявило широкий спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Специалисты должны быть осведомлены о разнообразии симптомов, отличительных особенностях иНЯ и уметь своевременно оказать квалифицированную помощь пациентам [4]. Под иНЯ понимается нежелательное явление, обусловленное неспецифической активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем, индуцированное иммунотерапией злокачественных образований [5]. Результаты клинического исследования терапии ипилимумабом в качестве препарата первой линии у пациентов с III стадией меланомы демонстрируют улучшение общей выживаемости в группе ипилимумаба (63,5%) по сравнению с группой контроля (53,1%). иНЯ III степени отмечались у 40,7% пациентов в группе ипилимумаба и у 23,3% пациентов в группе плацебо. Авторы отмечают, что частота иНЯ при применении ипилимумаба в качестве адъювантной терапии привела к прекращению лечения у 34% пациентов к концу начального режима дозирования [6].

По оценкам Онкологического центра им. М.Д. Андерсона (Хьюстон, США), наиболее распространенными иНЯ на фоне приема иммунотерапии являются сильные усталость и слабость, наблюдаемые почти у каждого второго пациента [7]. Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (NCCN, США) объясняет этот побочный эффект как «стойкое, непропорциональное активности, субъективное чувство усталости, препятствующее повседневной деятельности и снижающее способности к физической и умственной работе» [8].

Таблица 1. Демографические и клиничко-морфологические характеристики пациентов

Показатель	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=49)
Пол, n (%)		
Мужчины	27 (57,4)	24 (48,9)
Женщины	20 (42,6)	25 (51,1)
Средний возраст, годы	58,4	59,5
Стадия заболевания на момент назначения ниволумаба, n (%)		
I	5 (10,6)	6 (12,3)
II	10 (21,3)	13 (26,5)
III	12 (25,5)	8 (16,3)
IV	20 (42,6)	22 (44,9)
Статус ECOG, n (%)		
0	0	2 (4,1)
1	43 (91,5)	46 (93,9)
≥2	4 (8,5)	1 (2,0)
Степень распространения первичной опухоли, n (%)		
pTx	3 (6,4)	5 (10,2)
pT1	6 (12,8)	4 (8,2)
pT2	10 (21,3)	8 (16,3)
pT3	9 (19,1)	15 (30,6)
pT4	19 (40,4)	17 (34,7)
Экспрессия PD-L1 в опухоли, n (%)		
>1%	6 (12,8)	8 (16,3)
≤1%	33 (70,2)	31 (63,3)
Не определялась	8 (17,0)	10 (20,4)
Степень дифференцировки опухоли, n (%)		
G1	2 (4,3)	4 (8,2)
G2	36 (76,6)	38 (77,6)
G3	9 (19,1)	7 (14,2)

Таблица 2. Характеристика ответов на лечение у пациентов

Ответ на лечение, n (%)	1-я группа, n=47	2-я группа, n=49
Полный ответ	0	2 (4,1)
Частичный ответ	8 (17,1)	9 (18,4)
Стабилизация	16 (34,0)	17 (34,6)
Прогрессирование	23 (48,9)	21 (42,9)

Таблица 3. Частота нежелательных явлений на фоне иммунотерапии

Нежелательное явление, n (%)	1-я группа, n=47	2-я группа, n=49
Любое	33 (70,2)	39 (79,6)
Астения	19 (26,4)	31 (63,3)
Диарея	8 (17,0)	11 (22,4)
Боль и вздутие живота	5 (10,6)	3 (6,1)
Гипотиреоз	7 (14,9)	9 (18,4)
Головная боль, головокружения	3 (6,4)	1 (2,0)
Тошнота	2 (4,3)	5 (10,2)

Таблица 4. Оценка качества жизни пациентов (EORTC QLQ-C3)

Показатель	1-я группа, n=47	2-я группа, n=49
Общее состояние здоровья	81,6±7,3*	63,1±8,4
Физическое функционирование	86,3±8,2	85,4±6,5
Эмоциональное функционирование	84,5±7,5	87,1±4,5
Роловое функционирование	92,1±6,2	92,3±6,4
Когнитивное функционирование	86,4±9,1	84,3±10,3
Социальное функционирование	85,4±7,2	86,5±6,7
Слабость	17,6±4,7	22,3±5,3
Боль	7,3±2,6	8,5±2,7
Одышка	3,5±4,1	3,4±5,6
Нарушение сна	4,6±2,3	6,5±3,2
Тошнота и рвота	1,1±2,3	2,4±3,6
Потеря аппетита	12,4±3,6	16,7±3,5
Запор	6,3±3,6	4,6±3,4
Диарея	9,3±2,7	11,5±3,4

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таким образом, на сегодняшний день остро стоит вопрос создания и внедрения в рутинную практику реабилитационных мероприятий, направленных на повышение КЖ пациентов.

Цель исследования – анализ эффективности использования комплексной реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек.

Материал и методы

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии Клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «МЕДСИ» проведено проспективное исследование, в котором оценивались результаты терапии 96 пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, получавших в период с 2020 по 2022 г. терапию ниволумабом (в дозе 480 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней). В исследование включены 38 пациентов с меланомой (С43), 16 пациентов с раком желудка (С16), 23 пациента с раком почки (С64), 19 пациентов с раком легкого (С34) (МКБ-10, 1995 г.).

Пациенты были разделены на 2 группы: основную (1-я группа) и контрольную (2-я группа).

Контрольная группа ($n=49$) состояла из пациентов, получавших ниволумаб без применения в период лечения реабилитационных программ и сопроводительной лекарственной терапии; пациентам основной группы ($n=47$), помимо терапии ниволумабом, проводились комплексные реабилитационные мероприятия: 1) процедуры лечебной физической культуры: аэробные упражнения низкой интенсивности, включающие дыхательную гимнастику; непрерывную ходьбу на беговой дорожке длительностью 5–20 мин 3 раза в неделю, курс 10 нед; 2) применение метода общей магнитотерапии на аппарате «Магнитотурботрон» («Мадин», Россия), курс включал 15 процедур, проводимых 3 раза в неделю в режиме максимальной индукции магнитного поля 1,8 мТл с частотой 100 Гц, прямым направлением вращения, длительностью цикла 60 с; продолжительность воздействия варьировала от 5 до 15 мин; 3) нутриционную поддержку: диету с высоким содержанием белка (1,5–2 г/кг массы тела в сутки), высокое содержание клетчатки и низкое содержание соли в рационе, контроль соблюдения питьевого режима (30 мл/кг массы тела в сутки чистой питьевой воды).

Характеристика пациентов

Основная (1-я) и контрольная (2-я) группы сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания. Медиана наблюдения за пациентами в основной группе составила 21 нед, в контрольной – 19 нед. Демографические и клиничко-морфологические характеристики пациентов приведены в табл. 1. В основной группе было больше пациентов с инвазивными рТ4 опухолями (40,4 против 34,7%). Больные основной группы чаще имели низкую степень дифференцировки опухоли, но реже умеренную (19,1 против 14,2% и 76,6 против

77,6% соответственно). Экспрессия PD-L1 >1% чаще наблюдалась в контрольной группе (16,3 против 12,8% соответственно). Балл 1 по шкале ECOG на момент начала терапии в контрольной группе был выше по сравнению с пациентами основной группы (93,9 против 91,5%).

Все пациенты до начала терапии прошли обследование, включающее: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза или ПЭТ-КТ всего тела. Оценка эффективности противоопухолевого лечения проводилась каждые 6 курсов лечения или при признаках клинического прогрессирования в соответствии с критериями iRECIST 1.1. Оценка токсичности ниволумаба проводилась согласно критериям CTCAE (версия 5.0, 2017 г.). Для изучения КЖ была использована русская версия опросника EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30). Сбор данных осуществлялся методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ «SPSS 21.0». Для проверки значимости различий применен критерий Стьюдента. Для описания критериев с нормальным распределением данные представлены как медиана (\pm стандартное отклонение). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффективности противоопухолевого лечения

Все пациенты были включены в анализ эффективности. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 23 (48,9%) пациентов основной группы и у 21 (42,9%) пациента контрольной группы. У 2 (4,1%) пациентов контрольной группы был зафиксирован полный ответ на терапию. Стабилизация заболевания была выявлена у 16 (34,0%) пациентов основной группы и 17 (34,6%) пациентов контрольной группы; статистически достоверные различия между группами не выявлены ($p > 0,05$). Характеристика ответов на терапию представлена в табл. 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мочалова Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Mochalova) – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: denisovaas@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Конева Елизавета Сергеевна (Elizaveta S. Koneva) – доктор медицинских наук, руководитель Центра восстановительной медицины, АО ГК «МЕДСИ»; профессор, доцент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: koneva.es@medsigroup.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2029-9682>

Сенчилов Михаил Олегович (Mikhail O. Senchilov) – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: m.senchilov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>

Гусакова Мария Сергеевна (Mariya S. Gusakova) – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: gusakovams95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>

Оценка нежелательных явлений

НЯ во время и по окончании иммунотерапии были выявлены у 33 (70,2%) пациентов основной группы и у 39 (79,6%) пациентов контрольной группы. Все зарегистрированные НЯ относились к I–II степени выраженности по критериям CTCAE 5.0. Наиболее часто регистрируемыми НЯ были астения, расстройства желудочно-кишечного тракта (диарея, боль в животе), гипотиреоз. Серьезных НЯ (IV степени выраженности по CTCAE 5.0) в период исследования обнаружено не было. Частота возникновений НЯ на фоне проведения иммунотерапии представлена в табл. 3. Таким образом, проведенная реабилитация снизила частоту иНЯ на 9,4%.

Оценка качества жизни

Сравнительная оценка КЖ пациентов по окончании наблюдения представлена в табл. 4. Анализ полученных данных свидетельствует о положительной динамике в основной группе по симптоматическим шкалам, однако статистически достоверных различий с контрольной группой выявлено не было. Различия между группами по показателю общего состояния здоровья расценивались как статистически значимые.

Заключение

Результаты проспективного исследования применения ниволумаба у пациентов с онкологией различной локализации демонстрируют эффективность препарата в качестве монотерапии, при этом внедрение процедур комплексной реабилитации в терапию пациентов не приводит к ухудшению течения основного заболевания и показывает повышение КЖ пациентов в отношении реакции на иНЯ, хотя и не при высоких значениях статистической значимости. В связи с этим по-прежнему остается ряд важных клинических вопросов, касающихся разработки алгоритмов назначения реабилитационных процедур в соответствии со спецификой течения патологического процесса и типом проводимой противоопухолевой терапии. Получение ответов на эти вопросы в ближайшем будущем позволит улучшить результаты лечения и значительно повысить КЖ пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer tomorrow. URL: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/data-viz/isotype> (дата обращения: 22.04.2023).
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
3. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age // *Nature*. 2011. Vol. 480, N 7378. P. 480–489. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10673>
4. Baroudjian B. et al. Management of immune-related adverse events resulting from immune checkpoint blockade // *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2019. Vol. 19, N 3. P. 209–222. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1562342>
5. Puzanov I. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group // *J. Immunother. Cancer*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 1–28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
6. Eggermont A.M.M. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 375, N 19. P. 1845–1855. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611299>
7. Immunotherapy side effects: what to know. URL: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/immunotherapy-side-effects--what-to-know.h00-159228090.html> (date of access April 22, 2022).
8. Bruera E., Yennurajalingam S. Overview of fatigue, weakness, and asthenia in palliative care // *UpToDate.com*. 2013.

Мочалова А.С., Суетина М.С., Кашанова А.Е.

Оценка эффективности использования холодового шлема у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию препаратами доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Алопеция, вызванная химиотерапией, является одним из самых психологически травмирующих аспектов лечения. Благодаря изобретению холодового шлема пациенты получили возможность безопасно и комфортно снизить риск выпадения волос в процессе химиотерапии. Пациенты, проходившие процедуры холодового шлема, показали значительное улучшение в социальном, эмоциональном функционировании, а также отмечается повышение общего качества жизни на фоне получаемой цитотоксической терапии.

Ключевые слова: алопеция; рак молочной железы; химиотерапия; холодовой шлем; доксорубицин; циклофосфамид; доцетаксел

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мочалова А.С., Суетина М.С., Кашанова А.Е. Оценка эффективности использования холодового шлема у пациентов с раком молочной железы, получающих терапию препаратами доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 19–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-19-24>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.07.2023.

Mochalova A.S., Suetina M.S., Kashanova A.E.

Evaluation of the effectiveness of the use of a cold helmet in patients with breast cancer receiving therapy with doxorubicin, cyclophosphamide and docetaxel

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Chemotherapy-induced alopecia is one of the most psychologically traumatic aspects of treatment. Thanks to the invention of a cold cap, patients have been able to safely and comfortably reduce the risk of hair loss during chemotherapy. Patients who underwent cold cap procedures showed a significant improvement in social and emotional functioning, as well as an increase in the overall quality of life against the background of the received cytotoxic therapy.

Keywords: alopecia; breast cancer; chemotherapy; cold helmet; doxorubicin; cyclophosphamide; docetaxel

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.



For citation: Mochalova A.S., Suetina M.S. Kashanova A.E. Evaluation of the effectiveness of the use of a cold helmet in patients with breast cancer receiving therapy with doxorubicin, cyclophosphamide and docetaxel. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 19–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-19-24> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.07.2023.

Введение

Алопеция, вызванная химиотерапией, является одним из наиболее серьезных побочных эффектов возникает примерно у 65% пациентов, получающих цитостатические препараты [1]. 47% пациентов женского пола считают выпадение волос самым психологически травмирующим аспектом химиотерапии, 8% отказались бы от химиотерапии из-за опасений выпадения волос [2]. Алопеция обычно возникает через 7–14 дней после первой дозы химиотерапии, использование низких доз цитотоксических препаратов может вызывать отсроченную алопецию [7, 8].

Распространенность и тяжесть выпадения волос варьируют и зависят от выбранного химиотерапевтического агента и протокола лечения [7]. Существует несколько классов противоопухолевых препаратов, которые могут вызывать алопецию. Частота выпадения волос, вызванного химиотерапией, различается для 4 основных классов препаратов: >80% для антимикротрубочковых препаратов (например, паклитаксел), 60–100% для ингибиторов топоизомеразы (например, доксорубин), >60% для алкилаторов (например, циклофосфамид) и 10–50% для антиметаболитов (например, 5-фторурацил плюс лейковорин). Комбинированная терапия, состоящая из 2 препаратов или более, обычно приводит к более высокой частоте случаев тяжелой потери волос по сравнению с монотерапией [9].

Выпадение волос, вызванное химиотерапией, является следствием прямого токсического воздействия на быстро делящиеся клетки волосяного фолликула [3]. Имеются данные о нескольких моделях повреждений волосяного фолликула, к ним относятся анагеновая и телогеновая алопеция [7].

Обычно до 90% волос на голове находятся в фазе анагена, поэтому их выпадение обычно обильное и приводит к очевидной алопеции. Из-за длительной фазы анагена кожа головы является наиболее частым местом выпадения волос, в то время как другие терминальные волосы поражаются по-разному в зависимости от процента волос в анагене. Первичной характеристикой волосяного фолликула в анагене является то, что эпителиальный компонент подвергается пролиферации, при этом клетки матрикса луковицы проявляют наибольшую пролиферативную активность при построении стержня волоса. Внезапное прекращение митотической активности приводит к ослаблению частично кератинизированной проксимальной части волосяного стержня, и это вызывает сужение, а также последующее обламывание волосяного канала. Следствием является выпадение волос, которое обычно начинается через 1–3 нед после начала химиотерапии. Когда волосы находятся в поздней фазе анагена, во время которой скорость митоза спонтанно замедляется, они просто ускоряют свой нормальный путь к телогену, в то время как митотически неактивные фазы (катаген

и телоген) не затрагиваются. Поскольку продолжительность анагена при андрогенетической алопеции уменьшается, повышается вероятность того, что антимитотическое воздействие поражает волосы, близкие к фазе покоя, что приводит к телогеновой алопеции. Кроме того, синхронизация циклов волос также играет роль, и опять же при андрогенетической алопеции циклы волос имеют тенденцию синхронизироваться из-за укороченной продолжительности анагена. Следовательно, даже незначительное антимитотическое повреждение может вызвать заметное выпадение волос [10].

Охлаждение кожи головы широко используется для уменьшения алопеции. Есть несколько механизмов, которые объясняют, как применение охлаждающих средств предотвращает выпадение волос [4, 11]. Они включают кожную вазоконстрикцию, приводящую к снижению концентрации химиопрепарата, клеточного поглощения химиотерапии волосяным фолликулом и скорости метаболизма волосяного фолликула [4].

Благодаря изобретению специального холодого шлема пациенты получили возможность безопасно и комфортно бороться с выпадением волос в результате химиотерапии. Аппарат Paxman Orbis 11 зарегистрирован в России и с 2011 г. успешно применяется в онкологических клиниках. Результатом использования аппарата может стать полное сохранение волос или сохранение большей части волос, что может повысить уровень уверенности пациента в себе и мотивирует приверженность к лечению.

Материал и методы

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии Клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «МЕДСИ» (КБ-1 МЕДСИ) проведено наблюдательное исследование. В исследование включены 64 пациента в возрасте от 27 до 76 лет с морфологически подтвержденным диагнозом «рак молочной железы», получающих химиотерапию препаратами доксорубин (60 мг/м² в/в 1 раз в 21 день), циклофосфамид (600 мг/м² в/в 1 раз в 21 день) и доцетаксел (75 мг/м² в/в 1 раз в 21 день) в период с июня 2022 г. по январь 2023 г. В исследуемую группу был включен 31 пациент, которым проводили лечение совместно с использованием холодого шлема Paxman Orbis 11. В группу контроля вошли 33 пациента, получавших химиотерапию без применения холодого шлема.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз «рак молочной железы», обязательное получение химиотерапии препаратами доксорубин, циклофосфамид и/или доцетаксел.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для назначения препаратов доксорубин, циклофосфамид и доцетаксел, различных повреждений кожного

покрова головы, метастатического поражения кожи головы, аллергия на холод, лимфома кожи головы, холодовая агглютинация, предстоящая лучевая терапия на область головы.

Первичной конечной точкой исследования служила оценка эффективности применения холодного шлема у пациентов с диагнозом «рак молочной железы» при проведении химиотерапии, согласно критериям оценки уровня развития алопеции SALT. Вторичные цели включали оценку побочных эффектов и общего качества жизни пациентов при прохождении курсов химиотерапии с применением холодного шлема Paxman Orbis 11.

Медицинские данные пациентов были формализованы в виде электронных таблиц. Оценка эффективности применения проводилась в соответствии с критериями потери волос SALT (табл. 1). Для изучения побочных эффектов и уровня комфорта на базе КБ-1 МЕДСИ были разработаны специализированные опросники. Степень нежелательных явлений оценивалась по критериям CTCAE 5.0. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный симптом заболевания, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникших после начала терапии.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста пациентов составила 53,4 года в исследуемой группе и 56,1 года – в группе контроля. На момент начала проводимого лечения большинство пациентов имели удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS): ECOG 0–1 имели 96,9%. У всех пациентов верифицирован диагноз «рак молочной железы» (табл. 2).

Данные табл. 3 показывают оценку степени выпадения волос у всех 64 пациентов, принимавших участие в исследовании. Пациенты исследуемой группы проходили лечение совместно с использованием холодного шлема Paxman Orbis 11, в то время как пациенты группы контроля получали стандартные курсы химиотерапии без использования холодного шлема.

Общее количество пациентов исследуемой группы, степень выпадения волос которых по шкале SALT оценена как 0, I или II, составило 26 человек (83,9% общего числа пациентов в группе). В группе контроля лишь 3 пациента оценили степень выпадения волос как 0, I или II по шкале SALT (9,1% общего числа пациентов в группе). В исследуемой группе 9,7% пациентов отметили ярко выраженное выпадение волос (в группе контроля – 39,4%). Полное выпадение волос в исследуемой группе отметили 3,2% пациентов, в то время как в группе контроля полное выпадение волос зафиксировали 51,1% пациентов. 1 (3,2%) пациент исследуемой группы прекратил охлаждение кожи головы до окончания курсов лечения в ходе данного исследования по причине дискомфорта во время процедуры (в группе контроля данный показатель составил 0%).

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии КБ-1 МЕДСИ был разработан опросник общей оценки комфорта при оказании процедуры холодного шлема (табл. 4). В исследуемой группе 87,1% пациентов отметили процедуру как очень ком-

Таблица 1. Критерии потери волос SALT

Степень	Описание
0	Без выпадения волос
I	Минимальное выпадение волос/нет необходимости носить парик
II	Умеренное выпадение волос/нет необходимости носить парик
III	Ярко выраженное выпадение волос/есть необходимость носить парик
IV	Полное выпадение волос

фортную, достаточно комфортную или комфортную, 9,7% пациентов отметили некомфортное проведение процедуры, а также один пациент (3,2%) отказался от дальнейшего проведения процедуры, назвав ее очень некомфортной.

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии КБ-1 МЕДСИ был разработан опросник общей оценки нежелательных явлений при проведении процедуры холодного шлема (табл. 5). Основное различие в показателях нежелательных явлений наблюдается для показателя «Головная боль»: средний балл 1,5 в исследуемой группе против 2,3 балла в группе контроля. При этом в исследуемой группе 90,3% пациентов отметили данный показатель на уровне Grade 1 и 2, тогда как в группе контроля – 63,6%. Также стоит отметить, что пациенты исследуемой группы чаще предъявляли жалобы на повышенное артериальное

Таблица 2. Характеристики пациентов

Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа
Пол, n		
Женщины	31	33
Стадия заболевания		
I	3	2
II	11	12
III	10	11
IV	7	8
Соматический статус по шкале ECOG		
0	14	17
1	15	16
2	2	1
3	0	0
4	0	0
Хирургическое лечение		
Да	2	3
Нет	29	30

Таблица 3. Оценка выпадения волос у пациенток

Степень	Описание	Исследуемая группа (n=31)		Контрольная группа (n=33)	
		абс.	%	абс.	%
0	Без выпадения волос	3	9,7	0	0
I	Минимальное выпадение волос/нет необходимости носить парик	13	41,9	0	0
II	Умеренное выпадение волос/нет необходимости носить парик	10	32,3	3	9,1
III	Ярко выраженное выпадение волос/есть необходимость носить парик	3	9,7	13	39,4
IV	Полное выпадение волос	1	3,2	17	51,5
Прекратили процедуру		1	3,0	0	0

Таблица 4. Общая оценка комфорта пациентов

Насколько вам было комфортно во время процедуры охлаждения кожи головы?	Абс.	%
Очень комфортно	12	39
Достаточно комфортно	7	22
Комфортно	8	26
Некомфортно	3	10
Очень некомфортно	1	3
Итого	31	100

давление (Grade 2 и 3 – 78,1 против 48,5% в группе контроля), отмечали сравнимые с группой контроля уровни тошноты, нейтропении, мышечной боли, диареи, анемии и периферической полинейропатии. Повышение чувствительности кожного покрова отмечается со средним показателем 1,74 в исследуемой группе и 1,67 в группе контроля.

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии КБ-1 МЕДСИ был разработан опросник общей оценки качества жизни при оказании процедуры холодного шлема (табл. 6). Опросник включал

в себя вопросы о том, насколько сильно затруднено функционирование пациентов в физическом, социальном и эмоциональном контекстах. Стоит отметить, что пациенты исследуемой группы сообщили о меньшем затруднении в социальном функционировании (средний балл 1,7 против 2,1 балла в группе контроля) и эмоциональном функционировании (средний балл 1,71 против 2,33 балла в группе контроля). В исследуемой группе 45,1% пациентов отметили, что не испытывали затруднений в эмоциональном функционировании. В группе контроля этот показатель составил лишь 15,2%.

Результаты проведенного опроса пациентов обеих групп показали, что качество жизни после проведенного лечения в обеих группах улучшилось. В исследуемой группе отмечается более высокое улучшение качества жизни после пройденного курса лечения – на 9,3% по сравнению с группой контроля. Также было отмечено улучшение общего состояния здоровья в исследуемой группе на 4,5% по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что в исследуемой группе только 3,2% пациентов отметили общую оценку качества жизни в 3 балла по 7-балльной шкале (в то время как в группе контроля этот показатель составил 12,1%) (табл. 7).

Таблица 5. Нежелательные явления

Показатель (по 4-балльной шкале)	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Головная боль	18 (58,1)	10 (32,3)	2 (6,5)	1 (3,2)	7 (21,2)	14 (42,4)	8 (24,2)	4 (12,1)
Тошнота/рвота	14 (45,2)	8 (25,8)	9 (29,0)	0 (0)	11 (33,3)	11 (33,3)	10 (30,3)	1 (3,0)
Повышение артериального давления	6 (19,4)	16 (51,6)	9 (29,0)	0 (0)	17 (51,5)	13 (39,4)	3 (9,1)	0 (0)
Повышение чувствительности кожного покрова головы	13 (41,9)	13 (41,9)	5 (16,1)	0 (0)	14 (42,4)	16 (48,5)	3 (9,1)	0 (0)
Нейтропения	8 (25,8)	12 (38,7)	7 (22,6)	4 (12,9)	8 (24,2)	11 (33,3)	10 (30,3)	4 (12,1)
Мышечная, суставная боль	4 (12,9)	11 (35,5)	13 (41,9)	3 (9,7)	7 (21,2)	12 (36,4)	7 (21,2)	7 (21,2)
Периферическая полинейропатия	10 (32,3)	14 (45,2)	6 (19,4)	1 (3,2)	12 (36,4)	13 (39,4)	8 (24,2)	0 (0)
Диарея	17 (54,8)	12 (38,7)	2 (6,5)	0 (0)	18 (54,5)	14 (42,4)	1 (3,0)	0 (0)
Анемия	9 (29,0)	9 (29,0)	9 (29,0)	4 (12,9)	7 (21,2)	12 (36,4)	11 (33,3)	3 (9,1)
Астения	14 (45,2)	12 (38,7)	5 (16,1)	0 (0)	10 (30,3)	12 (36,4)	10 (30,3)	1 (3,0)

Таблица 6. Общая оценка качества жизни (насколько сильно затруднено функционирование пациентов)

Показатель (по 4-балльной шкале)	Исследуемая группа				Контрольная группа			
	не было	слегка	существенно	очень сильно	не было	слегка	существенно	очень сильно
Физическое функционирование	8	10	11	2	9	13	8	3
Социальное функционирование	13	14	4	0	9	11	13	0
Эмоциональное функционирование	14	13	3	1	5	13	14	1
Общее состояние здоровья (по 7-балльной шкале)	4,90				4,69			
Общая оценка качества жизни (1–7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл	5,03				4,60			

Таблица 7. Общая оценка качества жизни

Показатель	Исследуемая группа/Контрольная группа						
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	6 баллов	7 баллов
Общее состояние здоровья (по 7-балльной шкале)			2/4	6/10	16/13	5/4	2/2
Общая оценка качества жизни (1–7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл			1/4	9/10	10/15	10/3	1/1

Заключение

Результаты наблюдательного исследования показали, что пациенты, получающие курс химиотерапии в сочетании с процедурами холодового шлема Paxman Orbis 11, отметили значительное улучшение общего качества жизни, а также ощутимое улучшение общего состояния здоровья по сравнению с пациентами, получающими химиотерапию без использования холодового шлема. Общее количество пациентов исследуемой группы, степень выпадения волос которых по шкале SALT оценена как 0, I или II, составило 26 (83,9%). В группе контроля лишь 3 (9,1%) пациента оценили степень выпадения волос как 0, I или II по шкале SALT. В исследуемой группе 9,7% пациентов отметили ярко

выраженное выпадение волос (в группе контроля – 39,4%). Полное выпадение волос в исследуемой группе отметили 3,2% пациентов, в то время как в группе контроля полное выпадение волос зафиксировали 51,1% пациентов. Пациенты, проходившие процедуры холодового шлема, показали значительное улучшение в социальном и эмоциональном функционировании по сравнению с пациентами группы контроля. Также отмечается значительное повышение оценки общего качества жизни у пациентов, получавших химиотерапию и проходивших процедуры холодового шлема. Стоит отметить, что пациенты исследуемой группы показали более низкие результаты таких нежелательных явлений, как головная боль и тошнота, однако более часто отмечали повышение артериального давления.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мочалова Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Mochalova) – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: denisovaas@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Суетина Маргарита Сергеевна (Margarita S. Suetina) – врач – онколог-химиотерапевт, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: margarita.suetina@gmail.com

Кашанова Алина Евгеньевна (Alina E. Kashanova) – врач – онколог-химиотерапевт, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: alinakashanova.doc@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7650-2064>

ЛИТЕРАТУРА

- Balagula Y., Rosen S.T., Lacouture M.E. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies // J. Am. Acad. Dermatol. 2011. Vol. 65, N 3. P. 624–635. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.051>
- Trüeb R.M. Chemotherapy-induced hair loss // Scin Ther. Lett. 2010. Vol. 15, N 7. P. 5–7.
- Massey C.S. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent

- hair loss in patients receiving chemotherapy // Eur. J. Oncol. Nurs. 2004; 8 (2): 121–30. DOI: 10.1016/j.ejon.2003.10.006
4. Lemieux J., Amireault C., Provencher L., Maunsell E. Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 118. P. 547–552.
 5. Rugo H.S., Voigt J. Scalp hypothermia for preventing alopecia during chemotherapy. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Breast Cancer. 2018. Vol. 18, N 1. P. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.07.012>
 6. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials // Br. J. Dermatol. 2020. Vol. 183, N 4. P. 702–709.
 7. Lin Y. et al. Manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Breast Cancer. 2022. Vol. 22, N 5. P. e664–e673.
 8. Braun-Falco O. Dynamics of normal and pathological hair growth // Arch. Klin. Exp. Dermatol. 1966. Vol. 227, N 1. P. 419–452.
 9. Davey M.G., Keelan S., Lowery A.J., Kerin M.J. The impact of chemotherapy prescription on long-term survival outcomes in early-stage invasive lobular carcinoma – a systematic review and meta-analysis // Clin. Breast Cancer 2022. Vol. 22, N 8. P. e843–e849.
 10. Trüeb R.M. Chemotherapy-induced anagen effluvium: diffuse or patterned? // Dermatology. 2007. Vol. 215, N 1. P. 1–2.
 11. Peng C., Wu K., Chen X. et al. Migraine and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis // Clin. Breast Cancer. 2023. Vol. 23, N 3. P. e122–e130.

Лапина И.А.¹, Доброхотова Ю.Э.¹, Тянь А.Г.², Таранов В.В.¹, Сорокин Ю.А.², Твердикова М.А.², Чирвон Т.Г.¹, Гомзикова В.М.¹, Затеева А.А.¹, Клаушук В.И.¹

Заместительная почечная терапия у молодых женщин: влияние на фертильность и пути преодоления

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

По данным многочисленных исследований и статистического анализа, ежегодно увеличивается количество пациентов, которые сталкиваются с хроническими заболеваниями почек и нуждаются в проведении заместительной терапии. Кроме того, неуклонно растут и случаи острой почечной патологии среди пациентов реанимационного профиля, а применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) выросло до 246 человек на 1 млн населения. По данным многонационального исследования АКІ-ЕPI, хроническая болезнь почек (ХБП) у реанимационных пациентов формируется в 47,7% случаев. Известно, что больше половины женщин с хронической почечной недостаточностью сталкиваются с проблемами бесплодия и невынашивания беременности, поэтому одним из ведущих направлений в этой области может стать разработка и усовершенствование методов сохранения фертильности.

Цель данного обзора – изучение этиопатогенеза возможных нарушений репродуктивной функции при ХБП, анализ данных мировой литературы относительно эффективности и безопасности различных методик ЗПТ, а также возможности применения методов вспомогательных репродуктивных технологий для данной группы пациентов.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed и eLibrary по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гемодиализ; трансплантация почки; заместительная почечная терапия; фертильность; вспомогательные репродуктивные технологии

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Тянь А.Г., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Твердикова М.А., Чирвон Т.Г., Гомзикова В.М., Затеева А.А., Клаушук В.И. Заместительная почечная терапия у молодых женщин: влияние на фертильность и пути преодоления // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 25–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-25-30>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.07.2023.

Lapina I.A.¹, Dobrokhotova Yu.E.¹, Tyan A.G.², Taranov V.V.¹, Sorokin Yu.A.², Tverdikova M.A.², Chirvon T.G.¹, Gomzikova V.M.¹, Zateeva A.A.¹, Klaushuk V.I.¹

Renal replacement therapy in young women: impact on fertility and ways to overcome it

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

According to numerous studies and statistical analysis, the number of patients who are faced with chronic kidney disease and require replacement therapy is increasing every year. In addition,

cases of acute renal pathology among intensive care patients are steadily growing, and usage of renal replacement therapy (RRT) has grown to 246 people per 1 million population. According to the multinational study AKI-EPI, chronic kidney disease (CKD) in intensive care patients is formed in 47.7% of cases. It is known that more than half of women with chronic renal failure face problems of infertility and miscarriage, so one of the leading directions in this area can be the development and improvement of fertility preservation methods.

The aim of this review is to study the etiopathogenesis of possible disorders of reproductive function in CKD, to analyze world literature data on the effectiveness and safety of various RRT methods, as well as the possibility of using assisted reproductive technologies for this group of patients.

Material and methods. The review includes data from foreign and domestic articles found in PubMed and eLibrary on this topic, published over the past 10 years.

Keywords: chronic kidney disease; hemodialysis; kidney transplant; CKD; renal replacement therapy; fertility; assisted reproductive technologies

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Tyan A.G., Taranov V.V., Sorokin Yu.A., Tverdikova M.A., Chirvon T.G., Gomzikova V.M., Zateeva A.A., Klaushuk V.I. Renal replacement therapy in young women: impact on fertility and ways to overcome it. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 25–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-25-30> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.07.2023.

Согласно данным мировой литературы, проблема фертильности при хронической болезни почек (ХБП) является крайне актуальной, так как женщины репродуктивного возраста составляют более 15% общего числа пациентов.

При этом число женщин, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), варьирует в зависимости от общепопуляционной частоты заболеваемости и доступности медицинского обеспечения. В Великобритании распространенность диализа среди женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) составляет 150 человек на 1 млн населения, причем наиболее распространенными нозологиями являются гломеруло-нефрит и диабетическая нефропатия [2], в Российской Федерации соотношение составляет до 246 женщин на 1 млн населения [1]. Терминальная стадия почечной недостаточности влияет на репродуктивное здоровье, снижая общую фертильность и приводя к бесплодию [1, 3].

С конца XX в. накопился опыт применения различных методов ЗПТ у женщин репродуктивного возраста, однако данных по влиянию на фертильность для выбора приоритетного комплекса лечения недостаточно. В целом ЗПТ – это комплекс специализированных методов замещения выделительной функции почек, к которым относят диализ (гемо- и перитонеальный) и трансплантацию почки. Последний метод позволяет восстановить весь спектр утраченных функций почек [4, 5].

Первое сообщение о родах у пациентки, получавшей гемодиализ (ГД), было опубликовано в 1971 г. [6–8]. По данным M. Hladunewich, частота наступления беременности у женщин, получавших лечение ГД в Европе в 1970-е годы, была менее 1%, в США в 1990–1992 гг. она составляла 1,4%, увеличилась почти в 2 раза в 1992–1995 гг. и достигла 2,4% [3]. В 1996 г. этот показатель в Японии соответствовал 3,4%, а в Саудовской Аравии в начале нынешнего столетия у женщин, получавших заместительную терапию методом ГД, частота наступления беременности составляла 5,0–7,9% [9].

Австралийский и новозеландский регистр диализа и трансплантации (ANZDATA) сообщил о показателях беременности 0,54 на 1000 человеко-лет в 1976–1985 гг., 0,67 – в 1986–1995 гг. и 3,3 – в 1996–2008 гг. [10, 11]. Крупный систематический обзор применения ГД во время беременности показал увеличение частоты использования с 90 случаев в период с 2000 по 2008 г. до 584 в 2008–2014 гг. [9]. Таким образом, по современным международным и отечественным данным, частота зачатия у женщин, находящихся на регулярном диализе, колеблется от 1 до 7% [12].

Доказано, что как у женщин, так и у мужчин ХБП связана со снижением фертильности [13]. Ключевым патофизиологическим фактором является прогрессирующее нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы [3, 13]. Фертильность у женщин с ХБП снижается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, при этом нарушения менструального цикла отмечаются при скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин [14].

Кроме того, некоторые авторы отмечают, что при ХБП происходит потеря пульсирующего высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса, что приводит к нарушению цикличности лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Такие нарушения цикличности и пульсирующей секреции ЛГ и ФСГ приводят к тяжелой гипоестрогенемии. Сниженный уровень эстрогена, в свою очередь, подавляет выброс ЛГ и не может обеспечить положительную обратную связь с гипоталамусом. Отсутствие цикличности выброса гонадотропинов и секреции гормонов яичников, а также постоянная гипоестрогенемия и повышенные уровни ЛГ и ФСГ приводят к ановуляции [13]. Другие авторы отмечают, что снижение клиренса пролактина почками и вторичная гиперпролактинемия еще больше подавляют овуляцию [14]. Кроме того, почки играют ключевую роль в метаболизме хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Считается, что снижение паренхима-

тозной и выделительной функции способствует выявлению повышенных концентраций β -ХГЧ в сыворотке крови у 8–16% небеременных с ХБП, поэтому рекомендуется верификация беременности с помощью ультразвуковой визуализации [6].

В проспективном исследовании 1997 г. участвовали 100 женщин с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), которым применялась заместительная терапия [15]. После гинекологического осмотра 35% пациенток был поставлен диагноз «аменорея». Кроме того, частота и тяжесть нарушений менструального цикла напрямую коррелировали с тяжестью дисфункции почек. Репродуктивная функция, по данным ряда авторов, может быть восстановлена после трансплантации почки или увеличения частоты ГД, что приводит к возвращению менструации, овуляции и, как следствие, фертильности [13, 15].

Также отдельно стоит отметить состояние эндометрия у женщин с тХПН. Значительные патологические изменения эндометрия присутствовали у большинства обследованных женщин, при этом нормальная морфологическая картина лютеиновой фазы присутствовала только у 20% пациенток, участвовавших в исследовании. Почти у трети наблюдалось снижение пролиферативной активности, а атрофия или субатрофия присутствовала примерно в половине образцов [13].

Учитывая накопленные данные по снижению фертильности у таких пациенток репродуктивного возраста, некоторые авторы предложили стратегии для решения данной проблемы [13, 14, 16]. Эти подходы включают интенсивный ГД, трансплантацию почки, медикаментозное лечение и применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [13, 17].

По данным отечественных и зарубежных авторов, трансплантация почки оказывает положительное влияние на фертильность у женщин при тХПН [13, 14, 16]. В проспективном исследовании, в котором наблюдались женщины с тХПН после трансплантации почки, сообщалось об улучшении функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси после перенесенной операции, о чем свидетельствует значительное снижение уровня ЛГ, ФСГ и пролактина, а также увеличение уровня эстрогенов [14, 18]. С другой стороны, после трансплантации почки у женщин с тХПН наблюдается значительное снижение уровня антимюллерова гормона, что может указывать на клинически значимую разницу в овариальном резерве по сравнению с ГД [13]. Кроме того, при сравнении времени наступления беременности отмечено, что у женщин, получавших диализ, она наступила в среднем через 1,5 года после начала диализа, тогда как у женщин после трансплантации – в среднем через 6,0 года [10].

Однако существуют и другие аспекты данной проблемы. По мнению нефрологов и акушеров-гинекологов, занимающихся проблемой диализа у беременных, такие заболевания, как сахарный диабет, будут автоматически продолжать провоцировать сходные повреждения в трансплантированной почке, делая этот вид лечения малоперспективным [19]. Кроме того, существуют рекомендации по планированию беременности спустя 1,5–2 года после трансплантации, что может негативно сказаться на фертильности, особенно в позднем репродуктивном возрасте [17]. Американское общество

трансплантации рекомендует избегать беременности в течение первого года после трансплантации почки и откладывать зачатие на более чем 1 год у пациенток с повышенным акушерским риском, включая пациентов с сахарным диабетом, ожирением, неконтролируемой гипертензией, умеренной или тяжелой протеинурией, поздним репродуктивным возрастом матери, при использовании ВРТ, поддерживающей иммуносупрессивной терапии в высоких дозах или несоблюдении режима приема иммуносупрессивных препаратов [19, 20]. Немаловажным фактором является и повышенный риск отторжения трансплантата во время беременности у женщин в течение первых 3 лет после трансплантации [20].

Отдельно авторы рассматривают влияние применения иммуносупрессивной терапии при трансплантации почек. Все препараты, обычно используемые после трансплантации почки, проникают через плаценту, где попадают в кровоток плода через систему кишечника плода и несут некоторый риск тератогенных и фетотоксических эффектов, а некоторые из них также повышают риск акушерских осложнений [12, 14]. Напротив, большое количество данных добровольного реестра, накопленных за последние 6 десятилетий, свидетельствует о том, что глюкокортикоидные препараты, ингибиторы кальциневрина и азатиоприн могут использоваться при беременности с небольшим риском неблагоприятного воздействия на плод или трансплантат [14]. М. Ajaimy и соавт. сравнили исходы беременности и трансплантации у сенсibilизированных и несенсibilизированных реципиентов и обнаружили более высокую совокупную частоту преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении у сенсibilизированных пациенток, а также заметное увеличение числа отторжений, опосредованных антителами, приводящими к потере трансплантата ($n=3$ из 8 сенсibilизированных реципиентов) [21]. Циклофосфамид, который обычно используется для лечения ХБП, возникающей в результате гломерулонефрита, особенно волчаночного нефрита, оказывает существенное негативное влияние на женскую фертильность. Циклофосфамид обладает мощным гонадотоксическим действием и уменьшает фолликулярный резерв в зависимости от дозы, продолжительности и возраста. Соответственно молодым пациенткам желательно избегать приема этого препарата [13].

Таким образом, поскольку качество и продолжительность жизни пациентов с ХБП постепенно повышаются, все больше женщин репродуктивного возраста (в том числе и старшего) обращаются по поводу лечения бесплодия, что делает актуальным применение методов ВРТ. Первое сообщение о живорождении после ЭКО у пациентки с почечным трансплантатом было описано в 1995 г. [22].

Известно, что как методы ВРТ, так и непосредственно ХБП независимо друг от друга связаны с повышенным риском преждевременных родов, низкой массой тела при рождении и перинатальной смертностью, поэтому вопрос безопасности и эффективности проведения программ ВРТ для данной группы пациентов остается открытым [19, 23].

Рядом авторов было установлено, что в группе пациенток с тХПН после применения методов ВРТ



и в группе со спонтанной беременностью частота выкидышей (11,1 и 15,4% соответственно) была одинаковой [19, 22]. Однако средний гестационный возраст при благоприятном течении беременности был значительно ниже в когорте пациентов после ВРТ по сравнению с группой со спонтанной беременностью (32,2 и 34,9 нед соответственно), а средняя масса тела при рождении от одноплодной беременности была значительно ниже – 2014 г по сравнению с 2470 г. Ни в одном из отчетов не описаны серьезные побочные эффекты от препаратов для лечения бесплодия; только у 4 женщин развился синдром гиперстимуляции яичников, ассоциированный с острым повреждением почек [19].

При анализе имеющихся данных о течении спонтанной беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток на ЗПТ отмечены следующие особенности: гипертензия, вызванная беременностью, встречалась в 4 раза чаще как в группах, подвергшихся диализу, так и в группах, перенесших трансплантацию [9, 24], также выявлены увеличение частоты кесарева сечения, повышенный риск преждевременных родов и более низкая масса плода при рождении, развитие тяжелой железодефицитной анемии [25]. Многоводие может быть вторичным по отношению к недостаточному выведению уремических токсинов (повышенный уровень азота мочевины крови приводит к осмотическому диурезу плода) или перегрузке объемом [12, 24]. По данным E. Hewawasam и соавт., у 44% женщин, перенесших трансплантацию, родился доношенный ребенок, однако более чем у 20% беременность закончилась преждевременными родами [10]. При применении методов ГД показатели преждевременных родов (≤ 32 нед беременности) были в 30,62 раза выше по сравнению с 11,40 раза после трансплантации почки [10, 26].

В журнале *American Journal of Kidney Diseases* опубликованы следующие результаты исследования: среди рожениц с тХПН в период с 2002 по 2015 г. преждевременные роды наблюдались у 41 и 33% пациенток, находящихся на диализе, и пациенток с трансплантацией функционирующей почки соответственно [20]. Кесарево сечение наблюдалось у 39% рожениц, получавших ГД, у 41% – перитонеальный диализ и у 50,6% – с трансплантацией функционирующей почки [19]. Отдельного внимания заслуживает риск преэклампсии, так как диагностика данного осложнения у беременных пациенток, получающих лечение ГД, крайне сложна из-за риска анурии и невозможности оценить количественно концентрацию белка в моче [27].

Один из путей преодоления и снижения рисков в отношении перинатальных исходов – усиленный ГД, который улучшает контроль артериального давления и снижает потребность в переливании крови [14, 26]. В проведенном исследовании выбранная когорта беременных пациенток получала значительно больше часов диализа в неделю (43 ± 6 против 17 ± 5 ч) и имела коэффициент живорождения 82 против 53% в контрольной группе [14]. Чтобы количественно оценить взаимосвязь между временем на диализе и исходами беременности, G.B. Piccoli и соавт. провели мета-анализ существующих обсервационных исследований, которые включали 681 беременность у 647 женщин. Анализ показал, что более интенсивный диализ был

связан с более низкими показателями преждевременных родов и рождением недоношенных детей [24]. С другой стороны, консенсус экспертов из Италии предположил, что минимальный срок проведения ГД во время беременности составляет 36 ч [28]. Однако показано, что увеличение частоты ГД также может привести к значительному алкалозу, развитию гипофосфатемии, которые могут быть скорректированы назначением фосфатов в лекарственных добавках или употреблением продуктов, богатых фосфатами (в обычных условиях запрещенных к употреблению у диализных пациентов) [9].

Перитонеальный диализ дает потенциальные преимущества при беременности, включая непрерывную ультрафильтрацию, предотвращение колебаний гемодинамики и отсутствие необходимости в антикоагулянтах во время беременности [24]. Описано дополнение перитонеального диализа прерывистым ГД с целью увеличения клиренса. Тем не менее недавний метаанализ, который также включал перитонеальный диализ, отметил значительно более высокий процент рождения детей малого гестационного возраста по сравнению с детьми, родившимися от матерей на ГД (67 против 31%; $p=0,015$) [14].

Таким образом, выбор метода диализа при беременности должен основываться на доступности, текущей и ожидаемой эффективности диализа, остаточной функции почек, сроке беременности, риске инфицирования и выборе пациента [6, 28, 29].

Заключение

ХБП и развитие почечной недостаточности все чаще диагностируются у женщин в репродуктивном возрасте. При нарастании тяжести почечной дисфункции множество факторов способствует снижению фертильности наряду с прогрессирующим нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Разработаны методы ЗПТ (гемо-, перитонеальный диализ, трансплантация почек), которые увеличивают ожидаемую продолжительность и качество жизни таких пациентов. В связи с этим актуальным остается вопрос сохранения и улучшения фертильности, достижения беременности и снижения частоты перинатальных и материнских осложнений.

Учитывая проведенный анализ, авторы отмечают, что стратегии улучшения фертильности при ХБП в настоящее время сосредоточены на интенсификации ГД, а также трансплантации почки. Однако эти методы имеют ряд ограничений, противопоказаний и осложнений. Учитывая увеличение среднего возраста реализации репродуктивной функции, для данной когорты пациентов все большее значение приобретают методы ВРТ.

При беременности выбор метода диализа должен основываться на доступности, текущей и ожидаемой эффективности диализа, остаточной функции почек, сроке беременности, риске инфицирования и выборе пациента [6, 28]. Однако эти беременности по-прежнему относятся к группе высокого риска и требуют многопрофильной помощи.

Для улучшения результатов могут быть реализованы различные стратегии, такие как применение методов

ВРТ, модификация времени и протоколов при трансплантации почек, персонализированный подход к проведению ГД, рациональная и комплексная прегравида- рная подготовка [30].

Таким образом, с учетом малого количества работ, отсутствия надежных протоколов по тактике ведения

женщин с тХПН при реализации репродуктивных планов, а также применения новых высокотехнологичных методов лечения бесплодия, необходимы дополнительные исследования в данной области для подъема на качественно новый уровень перинатальных исходов в этой сложной группе пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапина Ирина Александровна (Irina A. Lapina) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: doclapina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2875-6307>

Доброхотова Юлия Эдуардовна (Yulia E. Dobrokhotova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>

Тян Анатолий Геннадьевич (Anatoly G. Tyan) – кандидат медицинских наук, главный акушер-гинеколог, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: doctortyan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1659-4256>

Таранов Владислав Витальевич (Vladislav V. Taranov) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vlastaranov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2338-2884>

Сорокин Юрий Александрович (Yuri A. Sorokin) – руководитель Центра репродуктивного здоровья, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: sorokin.yua@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9305-323X>

Твердикова Мария Анатольевна (Maria A. Tverdikova) – заведующий отделением ЭКО, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: Tverdikova.ma@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0462-2838>

Чирвон Татьяна Геннадьевна (Tatiana G. Chirvon) – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: tkoltinova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8302-7510>

Гомзикова Валерия Михайловна (Valeriia M. Gomzikova) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: gomzval1402@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6297-8811>

Затеева Анастасия Андреевна (Anastasia A. Zateeva) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: ashirenina@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0189-0845>

Клаушук Владислава Игоревна (Vladislava I. Klaushuk) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vladislava-fedorchenko@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0005-8515-6446>

ЛИТЕРАТУРА

1. Рей С.И., Васина Н.В., Марченкова Л.В., Котенко О.Н. Принципы организации заместительной почечной терапии в неотложной медицине Департамента здравоохранения города Москвы // Клиническая нефрология. 2019. Т. 11, № 4. С. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.4.11-16>
2. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R., Cely C.M., Colman R., Cruz D.N. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study // Intensive Care Med. 2015. Vol. 41, N 8. P. 1411–1423. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
3. Oliverio A.L., Hladunewich M.A. End-stage kidney disease and dialysis in pregnancy // Adv. Chronic Kidney Dis. 2020. Vol. 27, N 6. P. 477–485. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.06.001>
4. Ассоциация нефрологов России. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек. Москва, 2021.
5. Saha M.T., Saha H.H., Niskanen L.K., Salmela K.T., Pastermack A.I. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation // Nephron. 2002. Vol. 92, N 3. P. 735–737. DOI: <https://doi.org/10.1159/000064079>
6. Wiles K., de Oliveira L. Dialysis in pregnancy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019. Vol. 57. P. 33–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.11.007>
7. Bili E., Tsolakidis D., Stangou S., Tarlatzis B. Pregnancy management and outcome in women with chronic kidney disease // Hippokratia. 2013. Vol. 17, N 2. P. 163–168.
8. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1980. Vol. 87, N 10. P. 839–845. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1980.tb04434.x>
9. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И. Беременность при терминальной стадии хронической почечной недостаточности

- сти и лечении гемодиализом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 2. С. 29–36.
10. Hewawasam E., Davies C.E., Li Z., Clayton P., Sullivan E., McDonald S.P., Jesudason S. Determinants of perinatal outcomes in dialyzed and transplanted women in Australia // *Kidney Int. Rep.* 2022. Vol. 7, N 6. P. 1318–1331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.03.015>
 11. Shahir A.K., Briggs N., Katsoulis J., Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry // *Nephrology (Carlton)*. 2013. Vol. 18, N 4. P. 276–284. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.12044>
 12. Shah S., Christianson A.L., Meganathan K., Leonard A.C., Schauer D.P., Thakar C.V. Racial differences and factors associated with pregnancy in ESKD patients on dialysis in the United States // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 30, N 12. P. 2437–2448. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019030234>
 13. Dumanski S.M., Ahmed S.B. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2019. Vol. 32. P. 39–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00569-9>.
 14. Tangren J., Nadel M., Hladunewich M.A. Pregnancy and end-stage renal disease // *Blood Purif.* 2018. Vol. 45, N 1–3. P. 194–200. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485157> Epub 2018 Jan 26. PMID: 29478065.
 15. Schmidt R.J., Holley J.L. Fertility and contraception in end-stage renal disease // *Adv. Ren. Replace Ther.* 1998. Vol. 5, N 1. P. 38–44.
 16. Haninger-Vacariu N., Herkner H., Lorenz M. et al. Exclusion of pregnancy in dialysis patients: diagnostic performance of human chorionic gonadotropin // *BMC Nephrol.* 2020. Vol. 21. P. 70. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01729-5>
 17. Tong A., Jesudason S., Craig J.C., Winkelmayr W.C. Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: systematic review of qualitative studies // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30, N 4. P. 652–661. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu378>
 18. Ramesh S., James M.T., Holroyd-Leduc J.M., Wilton S.B., Seely E.W., Wheeler D.C., et al. Sex hormone status in women with chronic kidney disease: survey of nephrologists' and renal allied health care providers' perceptions // *Can. J. Kidney Health Dis.* 2017. Vol. 4. Article ID 2054358117734534. DOI: <https://doi.org/10.1177/2054358117734534>
 19. Bhaduri M., Gama R.M., Copeland T. et al. Systematic review of pregnancy and renal outcomes for women with chronic kidney disease receiving assisted reproductive therapy // *J. Nephrol.* 2022. Vol. 35. P. 2227–2236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01510-x>
 20. Oliverio A.L., Bragg-Gresham J.L., Admon L.K., Wright-Nunes J.A., Saran R., Heung M. Obstetric deliveries in US women with ESKD: 2002–2015 // *Am. J. Kidney Dis.* 2020. Vol. 75, N 5. P. 762–771. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.029>
 21. Lubetzky M., Hayde N., O Broin P., Ajaimy M., Bao Y., Mohammed O. et al. Molecular signatures and clinical outcomes of transplant glomerulopathy stratified by microvascular inflammation and donor-specific antibody // *Clin. Transplant.* 2019. Vol. 33, N 3. Article ID e13469. DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.13469> Epub 2019 Jan 29. PMID: 30578675.
 22. Fayed A., Soliman A., Naguib M., Soliman M., Salaheldin M. Ovarian reserve in an Egyptian cohort with end-stage kidney disease on hemodialysis and after successful kidney transplantation: a prospective study // *Int. Urol. Nephrol.* 2019. Vol. 51, N 4. P. 737–743. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02089-2>
 23. McKay D.B., Josephson M.A., Armenti V.T., August P., Coscia L.A., Davis C.L. et al.; Women's Health Committee of the American Society of Transplantation. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5, N 7. P. 1592–1599. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00969.x>
 24. Piccoli G.B., Minelli F., Versino E., Cabiddu G., Attini R., Viggotti F.N., et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31, N 11. P. 1915–1934. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv395>
 25. Levidiotis V., Chang S., McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20, N 11. P. 2433–2440. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121241>
 26. Бондаренко Т.В., Моргунов Л.Ю. Беременность у женщины, получающей лечение диализом // *Исследования и практика в медицине.* 2016. Т. 3, № 1. С. 34–38. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-5>
 27. Luders C., Titan S.M., Kahhale S., Francisco R.P., Zugaib M. Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women // *Kidney Int. Rep.* 2018. Vol. 3, N 5. P. 1077–1088. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.013>
 28. Cabiddu G., Castellino S., Gernone G., Santoro D., Moroni G., Giannattasio M. et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy // *J. Nephrol.* 2016. Vol. 29, N 3. P. 277–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0285-6>
 29. Wiles K., Chappell L., Clark K., Elman L., Hall M., Lightstone L. et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease // *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 401. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>
 30. Wiles K.S., Bramham K., Vais A., Harding K.R., Chowdhury P., Taylor C.J. et al. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience // *BMC Nephrol.* 2015. Vol. 16. P. 28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0024-6>

Орлов А.А.^{1, 2}, Рыбалко А.С.³

Цитоморфометрическое исследование остеоинтеграции дентальных имплантатов у курящих пациентов

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

² Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

³ Клиника микроскопной стоматологии, 127081, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Цель исследования – изучение методов ранней диагностики воспаления тканей вокруг дентальных имплантатов в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Использован метод цитоморфометрии, который основывается на изучении соотношения клеток из импланто-десневой борозды с цитопатологиями. Цитоморфометрический метод основывается на использовании 2 индексов – деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивного (ВДИ), отражающих состояние периимплантатных тканей. Исследование проведено на клиническом материале с учетом нижеприведенных характеристик. В группе некурящих было 27 пациентов, а имплантатов – 97; в группе курящих было 15 пациентов, имплантатов – 41.

Сроки наблюдений: 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120, 180, 240, 720 сут. Сроки исчислялись в обеих группах от момента наложения формирователя десны или временной коронки.

Результаты. У курящих пациентов в симметричных точках наблюдений по сравнению с пациентами контрольной группы в сроки 25–120 сут имело место достоверное повышение ИД. Исследование показателей ВДИ выявило у курильщиков статистически значимое повышение значений в сроки 5–60 сут.

Заключение. Цитоморфометрический метод, использованный с целью оценки состояния тканевого комплекса периимплантационной зоны, позволяет судить о курении как патогенном факторе, осуществляющем свое воздействие через инициацию воспалительного процесса.

Ключевые слова: цитоморфометрия; индекс деструкции; воспалительно-деструктивный индекс; воспалительный процесс; дентальные имплантаты; ткани периимплантационной зоны

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Орлов А.А., Рыбалко А.С. Цитоморфометрическое исследование остеоинтеграции дентальных имплантатов у курящих пациентов // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-31-35>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.08.2023.

Orlov A.A.^{1, 2}, Rybalko A.S.³

Cytomorphometry of osseointegration dental implants smokers patients

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

² JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

³ Clinic of Microscopic Dentistry, 127081, Moscow, Russian Federation



Abstract

Aim of the study was to study of inflammatory process in implants dentistry.

Material and methods. The cytomorphometric method is based on the use of two indices, the Index of Destruction (ID) and the Inflammatory-Destructive Index (IDI). ID characterizes the state and quantitative relationships in the population of epithelial cells in imprints, including cells with signs of irritation (increased basophilia of the cytoplasm) and dystrophy (cytoplasmic vacuolation). IDI characterizes the manifestations of an inflammatory reaction in the tissues adjacent to the dental implant. It was used the method of cytomorphometry as way of assuming of state of periimplant tissues. The study was evaluated in a clinical material that included the following characteristics: non-smoking patients – 27, the number of implants – 97; smoking patients – 15, the number of implants – 41.

Observation terms in both groups (non-smokers and smokers): 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120, 180, 240, 720 days. Terms in both groups were taken from the moment of imposition of the gingival former or the temporal crone.

Results. It was shown that in group of Smokers in comparing with the patients of the other group, was noticed a significant increase of ID within 25–120 days. The study of IDI revealed a statistically significant increase in the values in group of smokers in terms of 5 to 60 days.

Conclusion. The cytomorphometric method used in this research for assessing of the state of the tissues of peri-implantation zone, allows to make the conclusion that smoking is a pathogenic factor that exerts its influence through the initiation of an inflammatory process.

Keywords: cytomorphometry; index of destruction; inflammatory-destructive index; inflammatory process; dental implants; tissues of peri-implantation zone

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Orlov A.A., Rybalko A.S. Cytomorphometry of osseointegration dental implants smokers patients. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 31–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-31-35> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.08.2023.

Введение

Курение – распространенная привычка, которая влияет на состояние мягких и твердых тканей.

Риски развития у курильщиков различных форм патологии ставят на повестку дня вопрос о разработке средств и методов профилактики заболеваний, связанных с курением.

Также серьезной проблемой курения является снижение эффективности дентальной имплантации и развитие осложнений имплантологических операций [2, 4].

Результаты динамических наблюдений за эффектами курения могут послужить моделью для разработки средств и методов контроля состояния тканей периимплантационной зоны, что и определило задачи настоящего исследования, в которые входила разработка:

- метода контроля состояния тканей периимплантационной зоны;
- метода, наделенного таким качеством, как неинвазивность;
- метода, позволяющего осуществлять динамические наблюдения состояния тканевого комплекса периимплантационной зоны,
- и, что важно, метода, не оказывающего повреждающего воздействия на исследуемые ткани, т.е. неинвазивного.

В литературе можно найти работы, свидетельствующие о попытках судить о состоянии тканей периимплантационной зоны по содержанию цитокинов в кревикулярной жидкости [3].

Однако метод цитоморфометрического исследования состояния тканей представляется более эффек-

тивным, поскольку опирается на результаты исследования качественных характеристик и количественных взаимоотношений клеточных элементов, представленных в отпечатках с поверхности исследуемых тканевых субстратов, выраженных посредством оцифрованных показателей, а именно двух индексов: индекса деструкции (ИД) и воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ) [8].

Материал и методы

Как указывалось выше, цитоморфометрический метод основывается на использовании индексов ИД и ВДИ.

Величина ИД определяется по формуле:

$$ИД = \frac{K \cdot (F_1 \cdot X_1 + \dots + F_i \cdot X_i + \dots + F_n \cdot X_n)}{\Sigma_{эп}}$$

где $X_1 \dots X_i \dots X_n$ – порядок (возрастающий) величин содержания эпителиальных клеток с явлениями различных форм цитопатологии; F_i – коэффициент сопряжения, показывающий рост вклада в величину показателя ИД каждого из X с увеличением сочетаний различных форм цитопатологии; K – коэффициент дисперсии, рассчитываемый по формуле $K=R/S_{эп}(\%)$; $\Sigma_{эп}$ – общее число эпителиальных клеток.

Активность воспалительно-инфильтративных проявлений в исследуемых тканях оценивается с помощью ВДИ. Его величину рассчитывают по формуле:

$$\text{ВДИ} = \frac{Л+Г+Ф}{М},$$

где $Л$ – количество сегментоядерных лейкоцитов; $Г$ – количество голаядерных мононуклеаров; $Ф$ – количество фибробластов (и эндотелиальных клеток); $М$ – количество неповрежденных мононуклеаров.

Ранее эти индексы были использованы для исследования состояния пародонта в норме и при его заболеваниях [1].

В цитируемой работе представлены результаты цикла исследований, благодаря которым были определены показатели ИД и ВДИ, соответствующие различным состояниям пародонта (норма, гингивит, пародонтит).

В норме: ИД = 20–650, ВДИ = 3,0–13,0; при гингивите: ИД = 700–1600, ВДИ = 13,5–>50; при пародонтите: ИД = 1700–>6000, ВДИ = 9,0–>5.

Принципы указанного выше метода в настоящей работе были впервые использованы для исследования состояния тканевого субстрата, прилежащего к дентальным имплантатам, а также для дифференциальной и ранней диагностики осложнений имплантологических операций.

В представленной статье результаты применения цитоморфометрии в группах курящих и некурящих пациентов рассматриваются в качестве модели, позволяющей решать задачи изучения эффективности применения цитоморфометрического метода как такового.

Клинический материал представлен данными сопоставлений показателей клеточных характеристик и количественных соотношений клеточных элементов в отпечатках из области контакта десны с дентальными имплантатами у курящих и некурящих пациентов, которым была произведена одноэтапная имплантация. В группы наблюдений были отобраны практически здоровые люди, т.е. не имеющие эндокринных и хронических соматических заболеваний, а также заболеваний опорно-суставных тканей.

Таким образом, в материал исследования в обеих группах (курящих и некурящих) вошли люди обоего пола, не имеющие соматических и эндокринных заболеваний, т.е. практически здоровые.

Курящие пациенты выкуривали в день 15–20 сигарет, некоторые из них до 25 (обычно пачку в день – 20 сигарет).

Сроки наблюдений: 1, 5, 15, 25, 30, 60, 120, 180, 240, 720 сут от начала наблюдений в обеих группах (от момента наложения формирователя десны).

Материал имплантатов – титан марки Grade 4 с поверхностью SLA.

Представленное исследование проведено с применением одноэтапной имплантации.

Дизайн исследования предусматривал сопоставление значений ИД и ВДИ, полученных у практически здоровых некурящих пациентов, с показателями, практически здоровых, но курящих пациентов. Всем пациентам была произведена одноэтапная имплантация.

Нормальность распределения в исследованных выборках была установлена посредством критерия Шапиро–Уилка W .

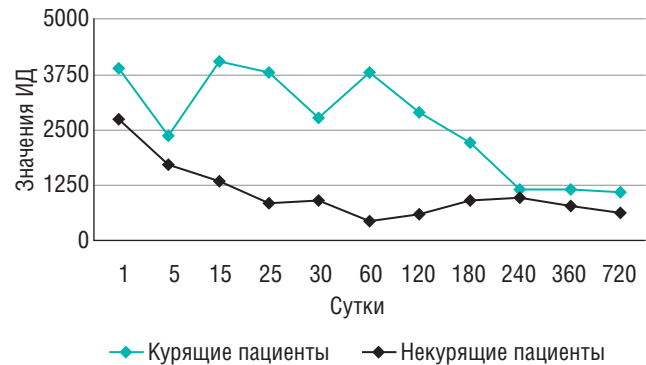


Рис. 1. Динамика средних значений индекса деструкции (ИД) у курящих и некурящих пациентов при одноэтапной имплантации (график демонстрирует очевидное повышение показателей ИД у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами)

Результаты

С помощью t -теста проводили сопоставление значимости различий статистических показателей у курящих и некурящих пациентов по срокам наблюдений. Ниже приведены результаты этого исследования.

Статистическая достоверность различия индекса деструкции по срокам наблюдений у курящих и некурящих пациентов (одноэтапная имплантация)

На рис. 1 приведена графическая картина соотношения показателей ИД у курящих и некурящих пациентов. При рассмотрении графиков создается впечатление видимого повышения значений ИД в сроки 15–180 сут. Однако на графике представлено соотношение средних показателей. Вопрос о весомости, а точнее статистической значимости этого повышения значений ИД оставался открытым. Данный вопрос решался посредством t -теста, проведенного при сопоставлении значений ИД у курящих и некурящих пациентов в симметричных временных точках.

Результаты t -теста по симметричным временным точкам наблюдений при сопоставлении ИД курящих и некурящих (практически здоровых) пациентов: 1 сут, $p=0,6$; 5 сут, $p=0,06$; 15 сут, $p=0,2$; 25 сут, $p\leq 0,0004$; 30 сут, $p\leq 0,00006$; 60 сут, $p\leq 0,000001$; 120 сут, $p\leq 0,003$; 180 сут, $p=0,5$; 240 сут, $p=0,6$; 360 сут, $p=0,8$.

Следовательно, при сопоставлении цитологических показателей у курящих пациентов по сравнению с некурящими в сроки 25–120 сут имело место достоверное повышение цитологических показателей.

Следует подчеркнуть, что пациенты находились под постоянным врачебным наблюдением и получали интенсивное по необходимости противовоспалительное лечение, направленное на предупреждение и лечение послеоперационных осложнений. Именно с этим связано снижение показателей ИД и ВДИ у пациентов в сроки 180–360 сут.

Таким образом, при рассмотрении и интерпретации результатов динамических наблюдений влияния

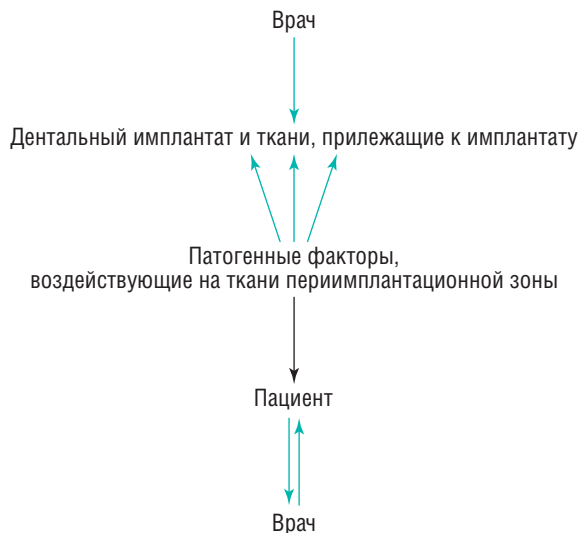


Рис. 2. Взаимодействие врача и пациента

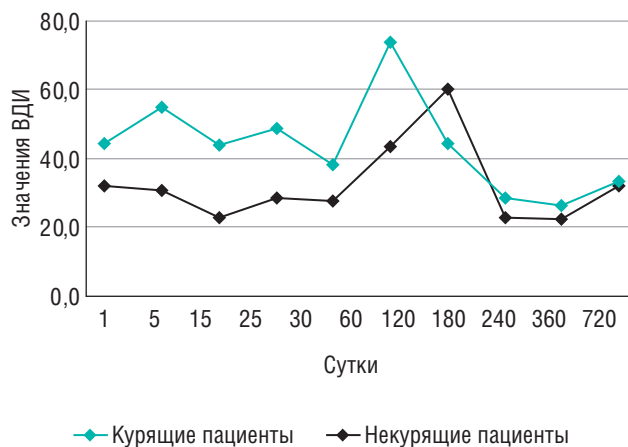


Рис. 3. Динамика средних значений воспалительно-деструктивного индекса (ВДИ) у курящих и некурящих пациентов при одноэтапной имплантации (график демонстрирует повышение показателей ВДИ у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами)

курения на состояние тканей в области дентальных имплантатов следует учитывать многокомпонентность воздействующих и результирующих эффектов курения (табачного дыма), поскольку пациенты находились под врачебным наблюдением и получали противовоспалительную терапию.

Мы располагаем наблюдением за пациенткой, которая категорически отказалась от профилактического приема антибиотиков перед постановкой дентальных имплантатов. Результатом явилось развитие в послеоперационном периоде хронического мукозита.

Этот пример приведен с тем, чтобы показать важность понимания сложных взаимодействий в системе, представленной на рис. 2.

Для лучшего понимания механизмов развития патологических изменений в тканях, прилежащих к имплантату, мы исследовали также динамику показателей ВДИ в области имплантации.

Сопоставление показателей воспалительно-деструктивного индекса по срокам наблюдений у курящих и некурящих пациентов

Исследование динамики было начато с рассмотрения соотношения средних значений ВДИ. На рис. 3 видно, что средние значения ВДИ у курильщиков в сроки от 1 до 60 сут заметно выше, чем у некурящих пациентов (пациентов контрольной группы). Вопрос заключался в том, насколько значимым было это превышение.

Исследование значимости различий значений ВДИ показало, что оно было неодинаковым в различных временных точках послеоперационного периода и отражало, по-видимому, интенсивность воспалительной компоненты реакции тканевого субстрата на травму, связанную с операцией постановки имплантатов, а также, что важно, с местным и системным воздействием табачного дыма.

Значимость различий значений ВДИ у курящих и некурящих практически здоровых пациентов: 1 сут, $p \leq 0,009$; 5 сут, $p \leq 0,0035$; 15 сут, $p \leq 0,0006$; 25 сут, $p \leq 0,00001$; 30 сут, $p \leq 0,00001$; 60 сут, $p \leq 0,00001$; 180 сут, $p = 0,5$; 240 сут, $p = 0,6$; 720 сут, $p = 0,8$.

Таким образом, начиная с 5-х и до 60-х суток различия показателей ВДИ у курящих и некурящих пациентов были статистически значимыми, а судя по графическому выражению соотношений показателей, значения ВДИ повышались именно у курящих пациентов и снижались на 180–720-е сутки под воздействием противовоспалительной терапии, которую они получали.

Заключение

Проведенное исследование показало, что цитоморфометрический метод, использованный с целью оценки состояния тканевого комплекса периимплантационной зоны, позволяет судить о курении (точнее, о табачном дыме) как патогенном факторе, осуществляющем свое воздействие через инициацию воспалительного процесса.

В целом, судя по результатам исследования, использованный в работе цитоморфометрический метод позволяет объективно оценить интенсивность патологических реакций, в основе которых лежит инициация воспалительного процесса, развивающегося в ответ на патогенное воздействие табачного дыма, что, по сути, является интерпретацией механизмов патогенеза указанных реакций.

Следует отметить, что в литературе имеется большое число публикаций о патогенном воздействии табачного дыма на ткани рта [5].

С другой стороны, результаты проведенного исследования и его дизайн могут рассматриваться как адекватная модель проведения исследований с применением цитоморфометрии, поскольку позволяет решать вопросы организации, формирования групп наблюдений и методов статистической обработки, обеспечивающих достоверность результатов исследования с применением метода цитоморфометрии как средства контроля состояния тканей, прилежащих к дентальным имплантатам.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлов Андрей Алексеевич (Andrey A. Orlov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы; врач – челюстно-лицевой хирург, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: doctororlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-2436-8278>

Рыбалко Алексей Сергеевич (Aleksey S. Rybalko) – стоматолог-имплантолог, главный врач Клиники микроскопной стоматологии, Москва, Российская Федерация

E-mail: Dr_rybalko@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. Заболевания пародонта. МИА, 2004. 320 с.
2. Bezerra Ferreira J.D., Rodrigues J.A., Piattelli A., Iezzi G., Gehrke S.A., Shibli J.A. The effect of cigarette smoking on early osseointegration of dental implants: a prospective controlled study // Clin. Oral Implants Res. 2016. Vol. 27, N 9. P. 1123–1128.
3. Duarte P.M., Serrão C.R., Miranda T.S., Zanatta L.C., Bastos M.F., Favari M. et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review // J. Periodontal Res. 2016. Vol. 51, N 6. P. 689–698.
4. Kasat V., Ladda R. Smoking and dental implants // J. Int. Soc. Prev. Community Dent. 2012. Vol. 2, N 2. P. 38–41. PMID: PMC3894084.
5. Malhotra R., Kapoor A., Grover V., Kaushal S. Nicotine and periodontal tissues // J. Indian Soc. Periodontol. 2010. Vol. 14, N 1. P. 72–79.
6. Stacchi C., Berton F., Perinetti G. et al. Risk factors for peri-implantitis: effect of history of periodontal disease and smoking habits. A systematic review and meta-analysis // J. Oral Maxillofac. Res. 2016. Vol. 7, N 3. P. e3.
7. Иванов С.Ю., Мураев А.А., Рукина Е.А., Бунёв А.А. Метод непосредственной дентальной имплантации // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 230–230.
8. Рыбалко А.С., Григорьян А.С., Орлов А.А. Цитоморфометрическая характеристика отпечатков из области контакта десны и дентального имплантата при одноэтапной имплантации // Патогенез. 2017. Т. 15, № 2. С. 77–82.

Кира Е.Ф., Тян А.Г., Фирстова С.В., Шамина И.В., Сенгирбекова С.И., Никифорович И.И., Абрамова С.Н.

Применение вагинальных свечей с дииндолилметаном при дисплазиях шейки матки в клинической практике

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Проблема генитальных инфекций, инициированная вирусом папилломы человека (ВПЧ), в настоящее время является актуальной в связи с высокой контагиозностью и способностью некоторых штаммов ВПЧ к запуску малигнизации. Наиболее перспективное и патогенетически обусловленное звено в борьбе с цервикальной интраэпителиальной дисплазией и раком шейки матки – выявление факторов риска и эпигенетический подход к лечению. В статье представлен собственный клинический опыт ведения пациенток с дисплазиями на основе комплексного эпигенетического подхода.

Ключевые слова: рак шейки матки; дисплазия шейки; эпигенетический подход к терапии; ВПЧ-ассоциированное цервикальное интраэпителиальное поражение; папилломавирусная инфекция; 3,3'-дииндолилметан

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кира Е.Ф., Тян А.Г., Фирстова С.В., Шамина И.В., Сенгирбекова С.И., Никифорович И.И., Абрамова С.Н. Применение вагинальных свечей с дииндолилметаном при дисплазиях шейки матки в клинической практике // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 36–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-36-39>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.08.2023.

Kira E.F., Tyan A.G., Firstova S.V., Shamina I.V., Sengirbekova S.I., Nikiforovich I.I., Abramova S.N.

The use of vaginal suppositories with diindolymethane for cervical dysplasia in clinical practice

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

The problem of genital infections initiated by the human papillomavirus is currently relevant due to the high contagiousness and ability of some HPV strains to trigger malignancy. The most promising and pathogenetically determined link in the fight against CIN and cervical cancer is the identification of risk factors and an epigenetic approach to treatment. The article presents our own clinical experience in managing patients with dysplasia based on an integrated epigenetic approach.

Keywords: cervical cancer; cervical dysplasia; epigenetic approach to therapy; HPV-associated cervical intraepithelial lesion; papillomavirus infection; 3,3'-diindolymethane

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kira E.F., Tyan A.G., Firstova S.V., Shamina I.V., Sengirbekova S.I., Nikiforovich I.I., Abramova S.N. The use of vaginal suppositories with diindolymethane for cervical dysplasia in clinical practice. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 36–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-36-39> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.08.2023.

Введение

Ежегодно раком шейки матки (РШМ) заболевают более 570 тыс. женщин во всем мире, что составляет 6,6% в общей структуре злокачественных опухолей. Это одна из наиболее распространенных форм рака у женщин и причина смерти более 311 тыс. человек в год [1]. Показатель заболеваемости в 2018 г. составил 22,57 на 100 тыс. женского населения. За последнее десятилетие наблюдается тенденция роста данного показателя на 4,47%, средний темп прироста составил около 2,19% в год. По сравнению с другими злокачественными новообразованиями (ЗНО) женской половой сферы (тела матки, яичника) пик заболеваемости раком шейки матки в 2018 г. определялся в более молодом возрасте – 40–49 лет (42,8 на 100 тыс. соответствующего населения) [2]. В России РШМ, так же как и в других странах, остается глобальной проблемой. В нашей стране наблюдаются неуклонный рост заболеваемости инвазивным РШМ и высокие показатели смертности. Общий прирост заболеваемости РШМ в 2005–2017 гг. составил 24,28%. Ежегодно регистрируется более 17 тыс. новых случаев РШМ (17 212 случаев в 2017 г.) со средним возрастом заболевших 52 года [1, 3].

РШМ относится к опухолям, доступным прямой визуализации, что способствует его обнаружению на ранних стадиях заболевания. Развитие РШМ происходит в течение 10–15 лет, и почти всегда этому предшествуют так называемые предраковые заболевания – дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN). При CIN наблюдаются диспластические изменения в эпителии, нарушения его слоистости. Ежегодно в мире диагностируется более 40 млн новых случаев дисплазий различной степени выраженности (CIN I–III). Распространенность поражений шейки матки различается в популяциях и составляет для низкой степени интраэпителиального поражения (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL) – 1,5–7,7%, для высокой степени интраэпителиального поражения (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL) – 0,4–1,5% [4]. Поскольку CIN – это динамический процесс, может наблюдаться как регрессия, так и прогрессия дисплазий. CIN I регрессирует в 90% случаев [2], тогда как CIN II и CIN III – только в 40 и 33% случаев соответственно. CIN II+ является истинным (облигатным) предраком шейки матки [5].

Причина развития РШМ – вирус папилломы человека (ВПЧ) онкогенных генотипов [6]. В России у большинства пациенток при РШМ обнаруживается ВПЧ 16-го и/или 18-го онкогенного генотипа. Исследование Л.И. Мальцевой и соавт., проведенное среди 245 пациенток, показало, что хронический цервицит с персистирующей ВПЧ-инфекцией (16-й, 18-й типы у каждой третьей женщины) сопровождается появлением CIN I и CIN II у 39% женщин [7].

В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов «барьерного» типа, курение, иммуносупрессия; обсуждается вопрос о влиянии различных инфекций, передаваемых половым путем [8–10].

К настоящему времени накоплено большое количество данных о существенной роли эпигенетических

нарушений при опухолевой трансформации цервикального эпителия, которые приводят к инактивации опухоли-супрессорных генов и, как следствие, к повышению риска малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток. К сожалению, с помощью терапии полностью устранить ВПЧ невозможно. Наиболее перспективное и патогенетически обусловленное звено в борьбе с CIN и РШМ – выявление факторов риска и эпигенетический подход к лечению дисплазий.

В этой связи представляет большой интерес применение дииндолилметана (продукт конденсации индол-3-карбинола) – вещества, способного одновременно блокировать множество молекулярных механизмов в ВПЧ-трансформированных клетках цервикального эпителия, опосредующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез, в том числе аномальные эпигенетические модификации и активность туморогенных опухолевых стволовых клеток. Противоопухолевая активность дииндолилметана в отношении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия шейки матки подтверждена в лабораторных экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях [11, 12]. В научной литературе дииндолилметан называют «терапевтическим чудом». В рандомизированном клиническом исследовании М.А. Zeligs и соавт. наблюдали высокую частоту клинически значимого улучшения при подтвержденных поражениях CIN II или CIN III при назначении дииндолилметана (ДИМ) перорально в дозе 2 мг/кг в сутки [13, 14]. Вагинальную форму дииндолилметана (Цервикон-ДИМ) отличает уникальная способность распознавать клетки с аномально измененным метаболизмом и действовать на клетки эпителия, инфицированные ВПЧ, независимо от места их локализации и степени опухолевой трансформации. Препарат проникает внутрь ВПЧ-инфицированных клеток и через активацию молекулярно-генетических механизмов запускает процесс их физиологической гибели – апоптоз.

Цель исследования – представить опыт лечения пациенток с LSIL, HSIL, цервицитом, ассоциированных с ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), на основе эпигенетического подхода к терапии.

Материал и методы

В Центре женского здоровья Клинико-диагностического центра на Красной Пресне АО ГК «МЕДСИ» в амбулаторных условиях в период с июня 2019 г. по июнь 2021 г. проведено проспективное наблюдательное клиническое исследование эффективности и безопасности применения вагинальных свечей с дииндолилметаном у 54 женщин с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением различной степени: LSIL/CIN I ($n=31$), CIN II p16-негатив ($n=6$); HSIL/CIN II p16-негатив ($n=9$), цервицитом, ассоциированным с ВПЧ [выявление морфологических признаков папилломавирусной инфекции (ПВИ) – койлоцитоза при цитологическом и гистологическом исследовании, $n=8$].

Обследование пациенток проводилось согласно приказу № 1130н от 20.10.2020 Минздрава России и Клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2021 г. [4].



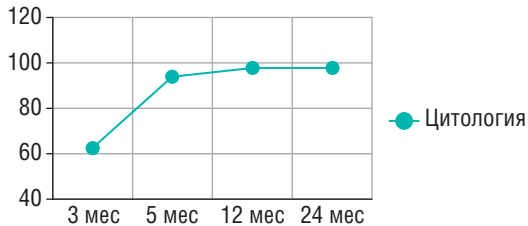


Рис. 1. Динамика восстановления нормальной кольпоскопической и цитологической картины в процессе терапии ($n=51$)

Все пациентки получали локальную терапию препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), по 1 суппозиторию (100 мг) 2 раза в сутки в течение 90 дней (3 мес) интравагинально. При отсутствии полной элиминации вируса лечение продолжалось до 6 мес. В случаях цервицита, ассоциированного с ВПЧ и LSIL (CIN I, CIN II и p16-негатив), тактика лечения пациенток была консервативной. В случаях HSIL (CIN II и p16-позитив) проводилось комбинированное лечение – деструкция шейки радиоволновым методом (аппарат «Сургитрон») в сочетании с дииндолилметаном (вагинальная форма Цервикон-ДИМ).

Эффективность лечения оценивалась по количеству больных с отсутствием клинических, кольпоскопических и цитопатологических проявлений LSIL, HSIL, снижению вирусной нагрузки ВПЧ высококанцерогенного риска (ВКР) через 3, 6 и 12, 18 и 24 мес после начала терапии.

Критерии включения в исследование: возраст 18–42 года; наличие верифицированного диагноза «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» – LSIL или HSIL; наличие верифицированного диагноза «цервицит, ассоциированный с ПВИ»; информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология и злокачественные новообразования; инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления; высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL–CIN III) или CIS (Cancer *in Situ*); положительные тесты на сифилис (RW) или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); беременность или кормление грудью.

Методы исследования: общеклиническое; цитологическое исследование мазков из экзо- и эндоцервикса с интерпретацией результатов по классификации Папаниколау (Pap-test); полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) на ВПЧ ВКР – количественное определение и дифференциация 12 генотипов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток составил 33,6 ($\pm 4,8$) года. Средний возраст менархе в группе 13,1 ($\pm 1,8$) года, полового дебюта – 16,8 ($\pm 1,5$) года, среднее время от менархе до полового дебюта – 4,1 ($\pm 0,9$) года. В браке состояли на момент исследования – 26/54 (48,1%). Имели одного постоянного полового партнера – 41/54 (75,9%), 2 партнеров и более – 7/54 (12,9%), не имели полового пар-

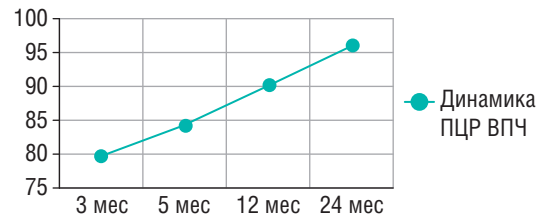


Рис. 2. Динамика полимеразной цепной реакции (ПЦР) при выявлении вируса папилломы человека (ВПЧ) в процессе терапии ($n=51$)

тера – 6/54 (11,2%). Анализ паритета женщин показал наличие беременностей у 42/54 (77,7%), родов – у 31/54 (57,4%) исследуемых.

Результаты ПЦР-скрининга показали, что в группе исследования клинически значимая (более 3 Lg) концентрация ДНК ВПЧ выявлена у 36/54 (66,6%) больных, из них средняя вирусная нагрузка >5 Lg-геномов ДНК ВПЧ – у 21/36 (58,3%), высокая вирусная нагрузка >7 Lg – у 15/36 (41,7%). Основными типами вируса, ответственными за появление цервикальной интраэпителиальной неоплазии у исследуемого контингента женщин, являлись следующие типы: 16 – выявлен у 26/54 (48,2%) пациенток и 31/33 – у 11/54 (20,3%) женщин. Достаточно часто обнаруживались ВПЧ ВКР 58-го типа – у 7/54 (12,9%) больных, 18-го типа – у 6/54 (11,1%) и 45-го типа – у 4/54 (7,4%) пациенток. При этом у 34 из 54 (62,9%) женщин обнаруживалось сочетание 2 типов ВПЧ и более. В течение последующего наблюдения 3 (5,5%) женщины были исключены из исследования по причине индивидуальной непереносимости препарата. Таким образом, исход лечения оценивался у 51 пациентки.

Эффективность лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной метаплазией препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (вагалищные свечи 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 или 6 мес), оценивалась по результатам кольпоскопического, цитологического и, при необходимости, гистологического исследования через 3, 6 и 12, 18 и 24 мес после начала лечения. Оценка динамики цитокольпоскопической картины у женщин с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением показала, что через 3 мес кольпоскопическая норма выявлена у 34/51 (62,9%) больных. Через 6 мес от начала терапии таких пациенток было 48/51 (94,1%), через 12 мес – 50/51 (98,0%). Количество пациенток с нормальной кольпоскопической картиной через 24 мес не изменилось и составило также 50/51 (98,0%) (рис. 1). Исследование, проведенное через 6 мес, выявило отсутствие клинически значимой концентрации ВПЧ у 43/51 (84,3%) пациенток. Через 12 и 24 мес после окончания терапии: 46/51 (90,2%) и 49/51 (96,1%) соответственно (рис. 2). Местные побочные реакции в виде умеренного зуда и дискомфорта в области половых органов отмечены у 10/54 (18,5%) пациенток, из них: обострение бактериального вагиноза или хронического вагинита имели 7/54 (12,9%) женщин, аллергическую реакцию – 3/54 (5,5%), при этом 51/54 (94,4%) пациентка продолжила проводимую терапию и 3/54 (5,5%) были сняты с исследования по причине индивидуальной непереносимости вагинальных свечей Цервикон-ДИМ. Других побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, полученные результаты лечения больных с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением (LSIL и HSIL) с применением препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), в качестве монотерапии пациенток с CIN I, CIN II и p16-негатив и цервицитом, ассоциированным с ПВИ, а также в качестве препарата в комплексной терапии у пациенток с CIN II и p16-позитив,

показали его высокую клиническую (нормализация кольпоцитологической картины и отсутствие патологической неоплазии в гистологических биоптатах у 98,0%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – 96,1% больных) эффективность. Результаты данного клинического исследования можно считать удовлетворительными. Представленные данные могут быть интересны практикующим гинекологам и другим специалистам.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация:

Кира Евгений Федорович (Evgeniy F. Kira) – заслуженный врач РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

E-mail: profkira33@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1376-7361>

Тянь Анатолий Геннадьевич (Anatoly G. Tyan) – кандидат медицинских наук, главный акушер-гинеколог

E-mail: doctortyan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1659-4256>

Фирстова Светлана Витальевна (Svetlana V. Firstova) – заведующий отделением акушерства и гинекологии

E-mail: firstova.sv@medsigroup.ru

Шамина Инна Васильевна (Inna V. Shamina) – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог отделения акушерства и гинекологии

E-mail: innadocsever@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9983-4296>

Сенгирбекова Саида Исаевна (Saida I. Sengerbekova) – врач – акушер-гинеколог отделения акушерства и гинекологии

E-mail: ssengirbekova@mail.ru

Никифорович Ирина Ивановна (Irina I. Nikifirovich) – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог отделения акушерства и гинекологии

E-mail: inikiforovich@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0006-2092-5344>

Абрамова Светлана Николаевна (Svetlana N. Abramova) – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог отделения акушерства и гинекологии

E-mail: 23011084008@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 32. С. 42–46. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259425>
3. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии (клиническая лекция) // Гинекология. 2007. Т. 9, № 1. С. 1–45.
4. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки – 2020-2021-2022 (31.05.2021). Утверждены Минздравом РФ. URL: <http://disuria.ru/>
5. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. Москва, 2017.
6. Naud P.S., Roteli-Martins C.M., De Carvalho N.S., Teixeira J.C., de Borja P.C., Sanchez N. et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years postvaccination // Hum. Vaccines Immunother. 2014. Vol. 10, N 8. P. 2147–2162. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.29532>
7. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита у женщин // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 127–134. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2017.6.127-34>
8. Белокриницкая Т.Е., Белокриницкая И.А., Золотарева А.А., Котельникова О.Ю., Мальцева Т.В., Фролова Н.И. Перспективная оценка эффективности лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2016. № 4. С. 86–93.
9. Sanad A.S., Kamel H.H., Hasan M.M. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Vol. 289, N 6. P. 1211–1217. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3109-0>
10. Benard V.B., Castle P.E., Jenison S.A., Hunt W.C., Kim J.J., Cuzick J. et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3, N 6. P. 833–837. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3609>
11. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2) // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 91–98.
12. Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C. et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116, N 6. P. 1373–1380.
13. Бебнева Т.И., Мальцева Л.И. Новые возможности консервативного ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки // Фарматека. 2020. Т. 27, № 6. С. 44–49.
14. Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Магай А.С., Горбулина А.А. Опыт клинического применения дииндолметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени // Медицинский совет. 2020. № 3. С. 25–31. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>

Юндин С.В., Касаткин Д.С., Сухих М.В.

Дисфония, дисфагия и повреждение возвратного гортанного нерва при операциях на шейном отделе позвоночника

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Несмотря на большой мировой опыт, высокий уровень технологий выполнения хирургических вмешательств в области переднего опорного комплекса, дисфагия, дисфония и повреждения возвратного гортанного нерва остаются одними из наиболее частых осложнений переднего шейного спондилодеза. Эти состояния крайне редко приводят к угрожающей жизни ситуации, однако снижают качество жизни больных в раннем послеоперационном периоде и удовлетворенность пациента результатом хирургического лечения. В работе описаны основные причины интраоперационного повреждения пищевода, гортани и возвратного гортанного нерва, методы профилактики дисфагии и дисфонии.

Ключевые слова: передний шейный спондилодез; дисфония; дисфагия; повреждение возвратного гортанного нерва

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юндин С.В., Касаткин Д.С., Сухих М.В. Дисфония, дисфагия и повреждение возвратного гортанного нерва при операциях на шейном отделе позвоночника // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 40–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-40-44>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.08.2023.

Yundin S.V., Kasatkin D.S., Sukhikh M.V.

Dysphonia, dysphagia and damage to the recurrent laryngeal nerve during operations on the cervical spine

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Dysphagia, dysphonia and injuries of the recurrent laryngeal nerve still remain the most frequent complications of anterior cervical spinal fusion despite rich world experience, high technological level of anterior supporting complex surgeries. These complications very seldom lead to life-threatening situations, but they reduce patients' quality of life during the early post-surgical period and patients' satisfaction with the results of the surgery. The main reasons of intraoperative damage of esophagus, larynx and recurrent laryngeal nerve, methods of dysphagia and dysphonia prevention are described in this work.

Keywords: anterior cervical spinal fusion; dysphonia; dysphagia; injury of recurrent laryngeal nerve

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Yundin S.V., Kasatkin D.S., Sukhikh M.V. Dysphonia, dysphagia and damage to the recurrent laryngeal nerve during operations on the cervical spine. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 40–4. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-40-44> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.08.2023.

Введение

Несмотря на большой мировой опыт, высокий уровень технологий выполнения хирургических вмешательств в области переднего опорного комплекса, дисфагия, дисфония и повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) остаются одними из наиболее частых осложнений переднего шейного спондилодеза (ПШС). Они крайне редко приводят к угрожающей жизни ситуации, однако значительно снижают качество жизни больных в раннем послеоперационном периоде и удовлетворенность пациента результатом хирургического лечения [5, 6, 12].

Цель исследования – определить факторы риска, частоту и механизмы развития дисфонии, дисфагии и повреждения ВГН при ПШС у пациентов с дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника на субаксиальном уровне.

Материал и методы

Работа основана на анализе хирургического лечения 28 пациентов с дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника (ШОП). У всех пациентов операция выполнялась впервые. Жалоб на нарушение фонации или глотания перед операцией не было ни у одного больного.

Мужчин было 16, женщин – 12, средний возраст больных на момент операции составил 50 ± 8 лет (min – 37, max – 62, $n=28$). Из 28 пациентов 16 были курящими.

Показаниями к операции послужили миелопатия и/или радикулопатия, сопровождавшиеся двигательными расстройствами либо нарушениями чувствительности и/или болевым синдромом, не поддающимся консервативной терапии.

Все вмешательства были выполнены из левостороннего доступа. Операция на одном позвоночно-двигательном сегменте (ПДС) была выполнена 12 пациентам, на двух – 10, на трех – 6 больным. Чаще всего вмешательство было произведено на межпозвонковом диске C_5-C_6 – у 14 пациентов. На уровне C_3-C_4 оно выполнено у 2, на уровнях C_4-C_5 и C_6-C_7 – у 6 и 2 больных соответственно. Дискэктомия и спондилодез титановым кейджем выполнены всем пациентам. Дополнительная фиксация ШОП вентральной пластиной произведена у 16 человек.

Продолжительность операции в среднем составила 203 ± 58 мин (min – 135, max – 310, $n=28$).

Всем больным во время операции мы проводили измерение давления в манжете оротрахеальной трубки манометром PORTEX сразу после интубации трахеи, после установки ранорасширителя и после снятия ранорасширителя. После каждого измерения проводили коррекцию давления в манжете оротрахеальной трубки до нормального значения – на уровне 30 см вод.ст.

Всем больным мы проводили клиническую количественную оценку выраженности дисфонии по шкале N. Yanagihara, дисфагии – по шкале оценки функции глотания (ШОФГ) на 1, 3 и 45-е сутки после операции. На 3-и сутки выполняли эндоскопическое исследование, которое включало оценку состояния голосовых связок, положение и функцию надгортанника, акта глотания

жидкой и твердой пищи. Всем больным после операции выполняли рентгенологический контроль положения фиксаторов.

Анализ данных и обработку материалов проводили на персональном компьютере в среде Windows с помощью программы STATISTICA-6 фирмы StatSoft@ Inc., USA. Оценивая связь между категориальными переменными, использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Дисфагия и/или дисфония являются наиболее частым осложнением ПШС. Однако жалобы пациентов выражены незначительно, и осложнения самостоятельно регрессируют в течение небольшого промежутка времени после операции, что подтверждают наши данные и сообщения большого числа исследователей [5–7, 12]. Так, изменение голоса сразу после операции и/или затруднение при глотании испытывали 11 человек (79% больных). Подавляющее большинство пациентов (20 человек) отмечали легкую охриплость голоса или его звучание стало более глухим (1–2 балла по шкале N. Yanagihara). Охриплость средней степени выраженности была только у 1 пациента. При клинической оценке функции глотания по ШОФГ на 1-е сутки после операции средний балл составил 31 ± 1 (min – 25, max – 35, $n=28$). Таким образом, определенные незначительные трудности при глотании сразу после операции испытывали 22 из 28 пациентов. При исследовании на предмет сохраняющейся дисфагии или дисфонии на 45-е сутки после операции только 2 человека отмечали легкую охриплость голоса (2 балла по шкале N. Yanagihara) и трудности при глотании (32 балла по ШОФГ). Причиной столь длительно сохраняющихся жалоб было повреждение ВГН, которое подтверждено эндоскопически.

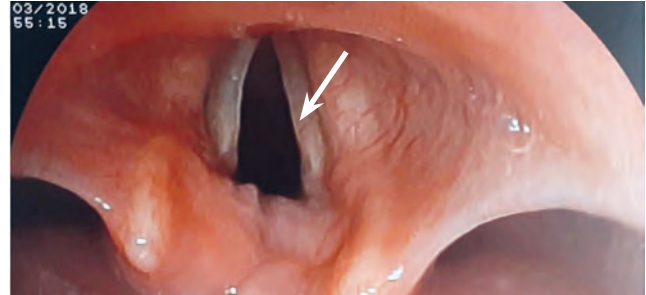
Несмотря на то что во время операций на ШОП мы используем известные эффективные методы профилактики повреждения ВГН (выполняем левосторонний доступ к ШОП, снижаем давление в манжете оротрахеальной трубки, избегаем длительной компрессии лопастями ранорасширителя пищевода и области трахеопищеводной борозды посредством его корректной установки и периодическим послаблением лопастей, используем пластинчатые крючки Фарабефа), одностороннее повреждение ВГН, которое подтверждено ларингоскопически, случилось у 4 пациентов (см. рисунок) [4, 8, 11, 13, 15]. При этом у 2 больных никаких клинических проявлений не было (0 баллов по шкале N. Yanagihara и 35 баллов по ШОФГ) – асимптомное повреждение.

Необходимо отметить, что значимой связи между тяжестью дисфагии, дисфонии и повреждением ВГН выявлено не было. Таким образом, основываясь на собственных данных и литературных источниках, можно однозначно сказать, что повреждение ВГН не является ведущей причиной развития послеоперационной дисфагии и дисфонии. Механизм возникновения этих осложнений у пациентов после ПШС – полифакторный. Он включает в себя нарушение иннервации мышц глотки и/или пищевода, прямую мышечную травму, интрамуральный отек или параэзофагеальную гематому, рас-





А



Б

Ларингоскопия. Левосторонний периферический парез гортани (на стороне оперативного доступа): А – голосовая щель смыкается не в полном объеме (стрелка); Б – левая голосовая складка отстаёт в движении (стрелка)

тяжение и травму голосовых связок интубационной трубкой, травму слизистой глотки, трахеи, микроциркуляторные расстройства в ней, сдавление пищевода вследствие послеоперационного отека мягких тканей шеи [1–3, 10, 14, 16].

Необходимо обратить внимание, что в ходе исследования мы выявили следующее: после постановки ранорасширителя давление в манжете оротрахеальной трубки увеличивается в среднем на 21 ± 7 мм рт.ст. С учетом того что повышение давления >30 мм рт.ст. может приводить к нарушениям микроциркуляции в слизистой трахеи и негативно сказывается на частоте развития послеоперационного пареза ВГН, корректировку давления до значений <30 мм рт.ст. мы проводили всем пациентам [9, 13]. После снятия ранорасширителя разгерметизация контура дыхательного аппарата произошла у 4 пациентов. Низкое давление в манжете эндотрахеальной трубки может стать причиной вентилятор-ассоциированной пневмонии [9]. Поэтому проводить контроль давления в манжете оротрахеальной трубки мы считаем необходимым всем больным (до постановки ранорасширителя, после постановки и после его удаления).

Статистически значимой связи повреждения ВГН, тяжести дисфагии или дисфонии с методом инструментальной фиксации (фиксация с вентральной пластиной или без нее), уровнем операции, возрастом пациента и табакокурением в анамнезе не выявлено. В нашей серии наблюдений риск повреждения ВГН достоверно увеличивался с количеством оперированных ПДС ($r=0,79$; $p<0,05$) и продолжительностью операции ($r=0,71$; $p<0,05$).

Считаем, что решающее значение в предотвращении прямой хирургической травмы ВГН, снижении частоты послеоперационной дисфонии и дисфагии имеют аккуратная эндотрахеальная интубация, контроль за давлением в манжете оротрахеальной трубки, тщательное тупое рассечение мягких тканей и прецизионная хирургическая техника, правильное размещение лопастей ранорасширителя под длинными мышцами шеи с охранением трахеопищеводной борозды и исключением чрезмерной ретракции операционной раны. При выполнении этих правил хирург может безопасно подойти к ШОП

с любой стороны (справа или слева) исходя из личных предпочтений и опыта, выполнить продолжительное многоуровневое вмешательство без обсуждаемых осложнений.

Выводы

1. Дисфагия и/или дисфония является наиболее частым осложнением ПШС. Она развивается у 79% оперированных больных. Дисфагия и дисфония выражена незначительно у подавляющего большинства пациентов, не требует специфического лечения и самостоятельно регрессирует у 90% больных к 6-й неделе после операции.

2. Повреждение ВГН не является ведущей причиной развития послеоперационной дисфагии и дисфонии. Механизм возникновения этих осложнений полифакторный. Также на частоту и тяжесть послеоперационной дисфагии и дисфонии не влияет метод инструментальной фиксации (стабилизация с использованием вентральной пластины или с применением только межтелового трансплантата).

3. Послеоперационный парез ВГН случается у 28% оперированных больных. У 25% пациентов с парезом ВГН клинических проявлений его повреждения не выявляется.

4. При планировании повторных вмешательств на ШОП или органах шеи всем больным показано проведение диагностической ларингоскопии, чтобы исключить скрытое повреждение ВГН. Если оно выявлено, доступ следует осуществить со стороны повреждения для предотвращения двустороннего повреждения с развитием опасных для жизни расстройств дыхания и глотания.

5. Во время операции на ШОП всем больным необходимо измерять давление в манжете оротрахеальной трубки не менее 3 раз – после интубации трахеи, после постановки ранорасширителя и после его удаления.

6. Риск повреждения ВГН достоверно увеличивается с количеством оперированных ПДС ($r=0,79$; $p<0,05$) и продолжительностью операции ($r=0,71$; $p<0,05$). Это следует учитывать при выполнении обширных вмешательств и уделить особое внимание методам профилактики данного осложнения в ходе операции.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юндин Сергей Викторович (Sergey V. Yundin) – кандидат медицинских наук, руководитель нейрохирургического отделения, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: yundin.sv@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6382-5622>

Касаткин Денис Сергеевич (Denis S. Kasatkin) – врач-нейрохирург, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: kasatkin.ds@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9759-396X>

Сухих Марьяна Викторовна (Maryana V. Sukhikh) – врач-эндоскопист, заведующий отделением, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: suhikh.mv@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0790-1816>

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.М., Лысенко В.А., Шушков П.В., Быданов В.А. Повреждения пищевода, вызванные инородными телами или инструментами // Вестник оториноларингологии. 2005. № 2. С. 55–60.
2. Бобров В.М. Дисфагия и дисфония, обусловленные болезнью Форестье // Российская оториноларингология. 2009. № 5. С. 164–166.
3. Григорьев Г.Н. О характере ЛОР-нарушений при шейном остеохондрозе // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1969. № 6. С. 59–66.
4. Шмакова Н.М. Типовые особенности возвратного гортанного нерва как факторы риска его интраоперационного повреждения : дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 153 с.
5. Яриков Д.Е., Басков А.В. Передний доступ для стабилизации шейного отдела позвоночника // Нейрохирургия. 2000. № 1. С. 32–38.
6. An H.S., Jenis L.G. (eds). Complications of Spine Surgery. Treatment and Preventions. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 11–17; 17–22; 23–31; 31–41; 79–81; 143–157.
7. Bazaz R., Lee M.J., Yoo J.U. Incidence of dysphagia after anterior cervical spine surgery: a prospective study // Spine (Phila. Pa, 1976). 2002. Vol. 27, N 22. P. 2453–2458.
8. Miscusiet M., Bellitti A., Peschillo S. et al. Does recurrent laryngeal nerve anatomy condition the choice of the side for approaching the anterior cervical spine? // J. Neurosurg. Sci. 2007. Vol. 51, N 2. P. 61–64.
9. Freebairn C.R., Monk M., Mehta A., Anderson A. Endotracheal cuff pressures in ventilated patients in intensive care // Crit. Care Shock. 2007. Vol. 10, N 4. P. 142–147.
10. Heeneman H. Vocal cord paralysis following approaches to the anterior cervical spine // Laryngoscope. 1973. Vol. 83, N 1. P. 17–21.
11. Kilburg C., Sullivan H.G., Mathiason M.A. Effect of approach side during anterior cervical discectomy and fusion on the incidence of recurrent laryngeal nerve injury // J. Neurosurg. Spine. 2006. Vol. 4, N 4. P. 273–277.
12. Smith J.S., Ramchandran S., Lafage V. et al. Prospective multi-center assessment of early complication rates associated with adult cervical deformity surgery in 78 patients // Neurosurgery. 2016. Vol. 79, N 3. P. 378–388.
13. Audu P., Artz G., Scheid S. et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after anterior cervical spine surgery: the impact of endotracheal tube cuff deflation, reinflation, and pressure adjustment // Anesthesiology. 2006. Vol. 105, N 5. P. 898–901.
14. Lesoin F., Bouasakao N., Clarisse J. et al. Results of surgical treatment of radiculomyelopathy caused by cervical arthrosis based on 1000 operations // Surg. Neurol. 1985. Vol. 23, N 4. P. 350–355.
15. Weisberg N.K., Spengler D.M., Netteville J.L. Stretch-induced nerve injury as a cause of paralysis secondary to the anterior cervical approach // Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997. Vol. 116, N 3. P. 317–326.
16. Yan B., Nie L. Clinical comparison of Zero-profile interbody fusion device and anterior cervical plate interbody fusion in treating cervical spondylosis // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8, N 8. P. 13 854–13 858.

Ваулина Л.В., Патрикеев А.В.

Острый инфаркт миокарда у беременных: современное состояние проблемы

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Экстрагенитальные заболевания играют ведущую роль среди причин материнской заболеваемости и смертности. За последние 2 десятилетия частота развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) выросла из-за увеличения материнского возраста, более высокой распространенности сердечно-сосудистых факторов риска среди беременных, а также повышения диагностической точности лабораторных и инструментальных методов исследований. Причины ОИМ при беременности разнообразны и требуют особых подходов для их диагностики и лечения. В данной статье приведен обзор физиологических изменений, факторов риска и этиологии, приводящих к ОИМ у беременных, а также способов диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; беременные; материнская заболеваемость; материнская смертность; диагностика

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ваулина Л.В., Патрикеев А.В. Острый инфаркт миокарда у беременных: современное состояние проблемы // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 44–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-44-50>

Статья поступила в редакцию 30.05.2023. **Принята в печать** 21.07.2023.

Vaulina L.V., Patrikeev A.V.

Acute myocardial infarction in pregnant women: current state of the problem

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Extragenital diseases play a leading role among the causes of maternal morbidity and mortality. Over the past 2 decades, the incidence of acute myocardial infarction (AMI) has increased due to an increase in maternal age, a higher prevalence of cardiovascular risk factors among pregnant women, and an increase in the diagnostic accuracy of laboratory and instrumental methods of research. The causes of AMI during pregnancy are diverse and require special approaches for their diagnosis and treatment. This article provides an overview of the physiological changes, risk factors and etiology leading to AMI in pregnant women, as well as methods for diagnosing this disease.

Keywords: acute myocardial infarction; pregnant women; maternal morbidity; maternal mortality; diagnosis

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Vaulina L.V., Patrikeev A.V. Acute myocardial infarction in pregnant women: current state of the problem. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 44–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-44-50> (in Russian)

Received 30.05.2023. **Accepted** 21.07.2023.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАГ – коронарография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОКС – острый коронарный синдром
СДКА – спонтанная диссекция коронарной артерии
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Ведение беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) – сложная задача, так как отсутствуют данные рандомизированных многоцентровых клинических исследований в этой популяции больных. Рекомендации по ведению патологии беременных основаны на данных популяционных исследований, реестров и мнении экспертов. Известно, что ССЗ играют ведущую роль среди экстрагенитальных причин материнской смертности. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) во время беременности связан с высокими показателями материнской и неонатальной смертности. Несмотря на то что это заболевание остается относительно редким, его частота оценивается в 3–10 случаев на 100 тыс. беременных.

Следует отметить, что число инфарктов выросло за последние 2 десятилетия из-за увеличения возраста матери и высокой распространенности сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), диабет, ожирение и курение. Кроме того, беременность сама по себе признана независимым фактором риска ОИМ, беременные имеют в 3–4 раза более высокий риск развития инфаркта, чем небеременные женщины того же возраста [10, 11, 21, 24]. Перестройка сердечно-сосудистой системы, происходящая в ходе беременности, может выявить предшествующие субклинические ССЗ.

Этиология ОИМ во время беременности разнообразна и включает в себя атеросклероз, спонтанную диссекцию коронарной артерии (СДКА), тромбоз *in situ*, а также спазм коронарной артерии.

По данным Минздрава России, в 2019 г. всего умерли 145 беременных, из них 59 (40,7%) – от экстрагенитальных заболеваний, в том числе 34 (23,4%) – от болезней системы кровообращения (9 – тромбозы, 8 – разрывы сосудистых аневризм, 5 – кардиомиопатии, 5 – пороки сердца, 2 – эндокардит, 5 – прочие заболевания, в том числе инфаркт миокарда) [2]. В когортном исследовании беременных, проведенном в США в 2006 г. [16], выявлено, что риск ОИМ, связанный с беременностью, составил 6,2 на 100 тыс. беременностей, смертность при этом – 5,1%. По данным других исследований, смертность от ОИМ у беременных составляет 3,78–11% [11, 21].

Детская смертность тесно связана с материнской и составляет около 9% [1, 24]. Общий вклад ОИМ в материнскую смертность невелик и составляет 0,1–0,29 случая на 100 тыс. беременных [6], однако отмечается непропорционально высокий риск осложнений ОИМ. Высокая натальная смертность, а также растущая частота ОИМ делают необходимым тщательное изучение причин ОИМ и выработку единой стратегии его ведения, лечения и профилактики.

Материнская и перинатальная смертность, связанная с ОИМ, может быть предотвращена с помощью своевременной диагностики болевого синдрома в грудной клетке и оптимизированного лечения.

Физиологическая адаптация сердечно-сосудистой системы во время беременности

Физиологические изменения, возникающие в сердечно-сосудистой, гематологической, нейрогуморальной и метаболической системах, могут предрасполагать к развитию ОИМ во время беременности.

Сердечно-сосудистые изменения

Беременность характеризуется увеличением сердечного выброса за счет снижения системного сосудистого сопротивления, увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений. Сердечный выброс увеличивается на 30–50% в первые 2 триместра за счет увеличения объема плазмы до 50%. Нарастание частоты сердечных сокращений также способствует увеличению сердечного выброса, особенно в III триместре. Системное сосудистое сопротивление падает к 20–26 нед на 30–40% из-за периферической вазодилатации эстрадиолом и прогестероном, которые стимулируют высвобождение вазоактивных веществ (оксида азота, простагландинов). Эта периферическая вазодилатация проявляется снижением среднего артериального давления [31].

Во время родов и родоразрешения сердечно-сосудистая система подвергается дальнейшим гемодинамическим изменениям; так, около 300–500 мл крови возвращается в большой круг кровообращения из маточно-плацентарного круга в связи с сокращением матки. Кроме того, такие факторы, как боль, физическое напряжение, натуживание (усилия Вальсальвы) и изменения положения тела, могут привести к увеличению частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса. Сразу после родов ударный объем и сердечный выброс также увеличиваются за счет аутоотрансфузии крови из маточно-плацентарного круга кровообращения, облегчения вено-кавальной компрессии и оттока жидкости из внесосудистого во внутрисосудистое пространство [10].

Вместе эти физиологические изменения увеличивают потребность миокарда в кислороде, что может привести к снижению коронарной перфузии. Перестройка сердечно-сосудистой системы может выявить предшествующие субклинические сердечно-сосудистые заболевания.



Гематологические изменения

Эритропоэз стимулируется плацентарными гормонами, что ведет к увеличению производства эритроцитов до 40%. Однако этого увеличения количества эритроцитов недостаточно в связи со значимым увеличением объема циркулирующей плазмы (ОЦП), что часто приводит к гемодилюции и анемии. В сочетании со снижением диастолического артериального давления и учащением пульса у пациентов из группы риска может наблюдаться снижение снабжения миокарда кислородом. Кроме того, беременность является физиологическим состоянием гиперкоагуляции. Проклагулянтные факторы постепенно повышаются и достигают своего наивысшего уровня с нарастанием срока беременности, тогда как уровни эндогенных антикоагулянтов и фибринолиз снижаются. Эти гемостатические изменения возвращаются к исходному уровню через 6–12 нед после родов [31].

В связи с венозным застоем, снижением подвижности и компрессией крупных вен в 4 раза повышается риск тромбоза. 75% тромботических событий во время беременности являются венозными, 20–25% – артериальными [10]. Таким образом, это физиологическое протромботическое состояние способствует повышению риска ОИМ во время беременности.

Нейрогуморальные изменения

Гормоны, вырабатываемые во время беременности, – эстрогены, прогестерон и релаксин, реконструируют эндотелий сосудов и нарушают структурную целостность коронарных артерий, увеличивая риск их диссекции. Прогестерон изменяет нормальную архитектуру эластических волокон и уменьшает выработку кислых мукополисахаридных веществ, а эстроген увеличивает высвобождение матриксных металлопротеиназ, тем самым ослабляя поддержку *vasa vasorum*. Эти гормональные и структурные сосудистые способы адаптации, наряду с резкими гемодинамическими изменениями во время беременности, делают эндотелий более склонным к разрыву и, таким образом, увеличивают риск коронарной диссекции, одной из основных причин ОИМ во время беременности [10].

Изменения метаболизма

Во время беременности может отмечаться более низкий уровень тощачковой глюкозы из-за ее повышенной периферической утилизации и поглощения плодом. Однако плацентарные гормоны, такие как плацентарный лактоген, а также кортизол, пролактин, гормон роста и прогестерон, вызывают повышение уровня инсулинорезистентности, что приводит к повышению уровня глюкозы и, возможно, к гестационному диабету [31].

Более того, II триместр сопровождается увеличением синтеза общего холестерина и триглицеридов, а также депонированием жира. Уровень холестерина в плазме повышается на 50% на протяжении всей беременности и достигает пика в III триместре. Липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) также увеличиваются на протяжении всей беременности. Связанная с беременностью резистентность к инсулину и нарушения метаболизма липидов могут способст-

вовать развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и, таким образом, предрасполагать к ОИМ у беременных с дополнительными факторами риска [10].

Факторы риска острого инфаркта миокарда при беременности

Демографические характеристики

Известно, что возраст старше 35 лет является мощным независимым предиктором риска развития ОИМ у беременных. Это связано с более высокой вероятностью наличия сопутствующих заболеваний и традиционных факторов риска ИБС, таких как ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, табакокурение и артериальная гипертензия [16, 20, 21, 24].

Кроме того, было выявлено влияние социально-экономического статуса: у беременных с высоким доходом отмечался более низкий риск ОИМ по сравнению с таковым в категории с низким доходом [35].

Заболеваемость ОИМ варьирует также в зависимости от этнической и расовой принадлежности. Так, у чернокожих женщин более высокий риск ОИМ (11,4 на 100 тыс. родов), чем у белых (7,6 на 100 тыс. родов) или латиноамериканских (4,2 на 100 тыс. родов) женщин, несмотря на поправки на традиционные факторы риска ИБС [16, 21].

Традиционные факторы риска ишемической болезни сердца

Табакокурение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиперлипидемия и ожирение связаны с более высокой частотой ОИМ во время беременности [10, 11, 21]. Важно отметить, что курение табака во время беременности еще больше усиливает риск ОИМ у женщин с ранее существовавшей ИБС. Кроме того, было обнаружено, что существовавшая ранее ИБС значительно увеличивает риск развития ОИМ во время беременности. Такие женщины чаще имели хроническую АГ или диабет, а также избыточную массу тела и чаще являлись курильщицами. Специфическими заболеваниями сердца, тесно связанными с возникновением ОИМ, были сердечная недостаточность, предшествующая замена клапана сердца и мерцательная аритмия [3].

Другие независимые факторы риска ОИМ при беременности включают тромбофилию, анемию, мигренозные головные боли, тромбоз глубоких вен, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ (особенно употребление алкоголя и кокаина), и наличие ОИМ у родственников [24].

Следует отметить, что в метаанализе, включающем более 41 000 участниц, получавших терапию бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение, внутриматочная инсеминация и фармакологическая терапия бесплодия, не повышали риск развития ОИМ при беременности [7].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) также сопряжена с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у беременных. Так, в когортном исследовании,

проведенном в США в 2021 г. [17], выявлено, что среди 6380 родивших женщин с COVID-19 частота инфарктов была выше, чем у беременных без COVID-19 (0,1 против 0,004%, $p < 0,001$), а также выше частота венозных тромбозов (0,2 против 0,1%, $p < 0,001$), преэклампсии (8,8 против 6,8%, $p < 0,001$) и общей смертности (141 случай против 5 на 100 тыс. беременных). Влияние COVID-19 на возникновение ССО связано, по всей видимости, с системным воспалением и коагулопатиями, возникающими при данном инфекционном заболевании.

Факторы риска, связанные с беременностью

Гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия в ряде популяционных исследований [3, 16, 20] были идентифицированы как потенциальные факторы риска ОИМ. Однако в когортном исследовании, проведенном в США [29], ассоциация между преэклампсией и ОИМ была связана с возрастом, АГ, диабетом и тромбофилией. Аналогичным образом в исследовании 859 пациенток с ОИМ связь между преэклампсией и ОИМ не сохранялась после корректировки данных факторов [16]. Это может быть связано с тем, что преэклампсия и ОИМ имеют общие факторы риска, включая ожирение, резистентность к инсулину, гипертоническую болезнь и дислипидемию.

Другие акушерские состояния, связанные с риском ОИМ, включают повторные роды, многоплодную беременность, послеродовые инфекции, острую кровопотерю, послеродовое кровотечение, отслойку плаценты и разрыв матки [16].

Сроки возникновения острого инфаркта миокарда во время беременности

ОИМ может возникнуть на любом сроке беременности, однако самая высокая заболеваемость приходится на III триместр и первые 6 нед послеродового периода, особенно первые 24 ч после родов [11, 21].

Частота ОИМ во время беременности составила 1,68 на 100 тыс., частота ОИМ во время родов – 1,1 на 100 тыс., ОИМ в послеродовом периоде – 1,11 на 100 тыс. Учитывая длительность описанных выше периодов (антенатальный – до 40 нед, перинатальный – 1–2 дня, постнатальный – 6 нед), ежедневный риск ОИМ наиболее высок в пери- и постнатальный периоды [10].

По данным когортного исследования [16], среди 13 801 499 выписанных беременных и рожениц было 859 инфарктов, из них 626 (73%) ОИМ произошли во время беременности, 233 (27%) возникли после родов и потребовали госпитализации в стационар.

Этиология острого инфаркта миокарда при беременности

Основную долю инфаркта миокарда составляет инфаркт без подъема сегмента ST (ИМбпST) – 57,6%, в то время как количество инфарктов с подъемом сегмента ST (ИМпST) составляет около 42,4% [27].

Наиболее распространенными причинами являются СДКА (27–43%) и атеросклероз (27–40%), за ними следуют тромбоз и эмболия коронарной артерии без

атеросклероза (8–17%), а также спазм коронарных артерий (2–5%). Примерно в 18% проведенных коронарографий коронарные артерии оказываются интактными. В I триместре большинство случаев ОИМ связано с атеросклерозом, в то время как в III триместре и послеродовом периоде большинство из них связано с СДКА. Наиболее часто (60–69%) поражаемыми участками являются передняя стенка левого желудочка (ЛЖ), значительно реже поражается нижняя стенка (15–27%) [11, 16, 21, 24, 27].

Спонтанная диссекция коронарной артерии, связанная с беременностью

СДКА определяется как неатрогенная, нетравматическая закупорка коронарной артерии, вызванная образованием интрамуральной гематомы в стенке коронарной артерии, что приводит к сдавлению истинного артериального просвета. Интрамуральная гематома возникает либо из-за разрыва интимы, приводящего к попаданию крови из истинного просвета и формированию ложного просвета коронарной артерии, либо из-за разрушения *vasa vasorum* в стенке артерии, приводящего к спонтанному кровоизлиянию в стенку сосуда. Патофизиология СДКА во время беременности остается до конца неясной, считается, что гормональные изменения, происходящие во время беременности, изменяют архитектуру артериальной стенки и предрасполагают к диссекции коронарных артерий. Накопление этих изменений в течение нескольких беременностей может объяснить повышенный риск СДКА при повторных беременностях.

Мощными факторами риска развития СДКА считаются фибромышечная дисплазия, повторные роды или многоплодная беременность и возраст матери старше 35 лет. Известны и другие ассоциированные состояния: наследственная артериопатия, заболевания соединительной ткани и прием экзогенных гормонов (например, комбинированные оральные контрацептивы).

Связь таких воспалительных заболеваний, как системная красная волчанка, болезнь Крона, язвенный колит, узелковый полиартериит, с возникновением СДКА недавно была опровергнута [18].

Причем у беременных с СДКА традиционные факторы риска ИБС были менее распространены по сравнению с небеременными пациентками с СДКА того же возраста. При наблюдении за беременными с острым коронарным синдромом (ОКС) [14], вызванным СДКА, чаще всего заболевание манифестировало клинической картиной инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с вовлечением передней нисходящей артерии (72%) и ствола левой коронарной артерии (36%), а в 40% случаев СДКА поражала сразу несколько коронарных бассейнов. При этом чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) оказалось успешным только в 50% случаев. В 37% случаев было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) по причине сложной коронарной анатомии, гемодинамической нестабильности или безуспешности ЧКВ.

Осложнения включали в себя кардиогенный шок (24% случаев), смерть матери в 4% случаев и смерть плода в 2,5% случаев.



Атеросклероз

Механизм ОКС может также включать в себя разрыв или эрозию атеросклеротической бляшки с образованием тромба. Интересно, что патогенетические механизмы разрыва и эрозии бляшки различаются. Эрозия бляшки чаще встречается у молодых женщин и составляет около 80% всех тромбозов у женщин до 50 лет. Гистологически поврежденная бляшка имеет тонкую стенку, она инфильтрирована макрофагами и содержит липидное ядро, которое контактирует с кровью при ее разрыве. Эрозированная же бляшка имеет толстую неповрежденную стенку и маленькое, а иногда и отсутствующее липидное ядро. Она имеет измененный субэндотелиальный матрикс, который содержит повышенное количество протеогликанов, гиалурона и гладкомышечные клетки. Контакт этого матрикса с тромбоцитами и факторами свертывания крови может привести к формированию тромба [20].

Хотя эрозия бляшки недостаточно изучена по сравнению с разрывом бляшки, потенциальные механизмы, участвующие в ее возникновении, хорошо известны и включают в себя: 1) эндотелиальную дисфункцию и апоптоз эндотелиальных клеток; 2) передачу сигналов Толл-подобных рецепторов (TLRs); 3) изменения внеклеточного матрикса; 4) изменения адгезии тромбоцитов [13].

Тромбоз коронарных артерий и эмболия без атеросклероза

Тромбоз коронарных артерий без атеросклеротического поражения встречается нечасто (8–17%). Причиной ОИМ во время беременности может быть несколько механизмов, включая гиперкоагуляционное состояние беременности, коронарные эмболы от протезов левых клапанов сердца и парадоксальные эмболы через открытое овальное окно. Табакокурение во время беременности еще больше увеличивает риск тромбоза за счет повышения агрегационной способности тромбоцитов.

Коронарный вазоспазм

Коронарный вазоспазм составляет 2–5% всех ОИМ при беременности и определяется как преходящее уменьшение диаметра просвета коронарных артерий из-за повышения вазомоторного тонуса, приводящее к ишемии и, возможно, происходящее из-за эндотелиальной дисфункции. Соответственно любая эндотелиальная дисфункция во время беременности (например, в условиях преэклампсии) может повышать сосудистый тонус и способствует индукции коронарного вазоспазма.

Дополнительным механизмом является повышенное высвобождение ренина и ангиотензина II. Наконец, повышенная реактивность сосудов на ангиотензин II и норадреналин дополнительно способствует повышению тонуса сосудов и приводит к стенозированию его просвета. Важно отметить, что сосудосуживающие агенты, используемые в акушерстве, такие как производные спорыньи и простагландины, могут вызвать спазм коронарных артерий [10, 22].

Преэклампсия

Под термином «преэклампсия» понимают гипертензивное расстройство, осложняющее около 1–5%

беременностей и характеризующееся повышением артериального давления, протеинурией, маточно-плацентарной дисфункцией, проявляющимися во второй половине беременности [4]. Преэклампсия является основной причиной материнской и внутриутробной заболеваемости и смертности, может напрямую влиять на здоровье матери в последующие годы. Наблюдательные исследования показывают, что женщины с преэклампсией в анамнезе имеют двукратный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующем, включая АГ, ИБС, фатальные сосудистые события [5], а преэклампсия с ранним началом (до 37-й недели) значительно увеличивает этот риск – до 3–8 раз [5, 22].

Сосудистый стресс, возникающий во время беременности, может привести к развитию эндотелиальной дисфункции, воспаления сосудов и затрудненного ремоделирования сосудов с недостаточным снабжением плаценты кислородом, которые характерны для преэклампсии [49]. Эндотелиальная дисфункция и ангиогенный дисбаланс являются первыми индикаторами повреждения сосудов у пациенток с преэклампсией. Эти факторы в сочетании с хроническим воспалительным состоянием могут привести к ускорению развития атеросклероза в последующем. Однако у женщин с преэклампсией в анамнезе более вероятно развитие ранних ССЗ [22, 26].

Выявление факторов риска преэклампсии, а также регулярное наблюдение и обследование беременных помогут предотвратить развитие этого серьезного осложнения и ССЗ в последующем.

Диагностические мероприятия

Электрокардиограмма

В норме во время беременности возникают изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), что связано с физиологическими особенностями: изменением пространственного положения органов грудной клетки и электрических свойств миокарда вследствие гормональных и симпатических изменений. Они включают в себя отклонение оси сердца влево, небольшие непатологические зубцы Q в нижних и переднебоковых отведениях, инверсии волн T в передних отведениях и отведении III, синусовую тахикардию с наличием наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

Следовательно, небольшие зубцы Q и незначительные неспецифические изменения сегмента ST и зубца T у беременных следует интерпретировать с осторожностью. Однако блокада левой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST либо изменение зубца T в области питания той или иной коронарной артерии требуют оперативного дообследования, так как высоковероятна их связь с ишемией.

Лабораторные методы исследования

Высокочувствительные сердечные тропонины I и T (hs-cTnI/hs-cTnT) являются наиболее чувствительными биомаркерами для выявления гибели кардиомиоцитов независимо от генеза. В отличие от креатининкиназы и ее изофермента MB, которые высвобождаются маткой и плацентой во время схваток, сердечные спе-

цифические тропонины не изменяются при нормальной беременности или родах и являются важными биохимическими маркерами для выявления ишемии миокарда. Надо отметить, что уровень hs-сТnI выше у пациенток с гестационной гипертензией и преэклампсией по сравнению с беременными без них. Тем не менее существующие пороговые значения остаются прежними как для беременных, так и небеременных женщин [9].

Методы визуализации

Трансторакальная эхокардиограмма (ЭхоКГ) является наиболее часто используемым методом визуализации сердца из-за его безопасности, доступности и отсутствия лучевой нагрузки. Сердечно-сосудистые физиологические изменения во время беременности могут привести к ремоделированию сердца, характеризующемуся увеличением конечно-диастолического объема левого желудочка, массы левого и правого желудочков, а также увеличением относительной толщины стенок и левого предсердия. Несмотря на вышеизложенное, наличие локальных нарушений сократимости левого желудочка убедительно свидетельствует об ишемии, в этом случае необходимо дальнейшее дообследование.

Компьютерная томографическая коронарография (КТ-КАГ) представляет собой неинвазивный метод визуализации сердца и коронарных артерий. Он широко доступен и не несет потенциальных процедурных рисков селективной коронарной ангиографии (КАГ), таких как распространение коронарной диссекции из-за механического воздействия диагностического катетера. Однако данный метод требует введения контрастного вещества, способного индуцировать нефропатию. К тому же КТ-КАГ имеет ряд аппаратных ограничений, в частности снижение качества визуализации при высокой частоте сердечных сокращений.

Лучевая нагрузка при КТ-КАГ составляет менее 50 мГр, что ниже принятой кумулятивной дозы [55], однако риск воздействия на плод зависит от сроков гестации и наиболее высок в первые 20 нед беременности [25].

Селективная КАГ – «золотой стандарт» диагностики ОКС. Однако проведение КАГ у беременных имеет ряд особенностей, связано с более высоким риском осложнений и требует определенной осторожности. Так, в связи с высоким риском ятрогенной коронарной диссекции рекомендуется ограничивать манипуляции с проводником, использовать меньшее количество контраста, вводимого под низким давлением, а также использовать методы внутрисосудистой визуализации, такие как внутрисосудистый ультразвук. Пациентке следует находиться либо в положении лежа на левом боку, либо иметь клиновидную опору для предотвращения аортокавальной компрессии [15].

Сомнение в отношении этого вмешательства может быть связано с предполагаемым риском для плода от

ионизирующего излучения. Диагностическая КАГ подвергает плод обучению примерно в 1,5 мГр, а ЧКВ повышает дозу облучения до 3 мГр, которая, тем не менее, остается допустимой для однократного облучения плода [28]. В этой связи целесообразно минимизировать облучение, в частности, использованием абдоминальной защиты, снижением частоты кадров (7,5 кадра в секунду), использованием низкодозовой рентгенографии и т.д. [15].

Однако несмотря на то что абдоминальное экранирование снижает дозу облучения плода, оно может увеличивать рассеянное излучение и не должно мешать оптимальному проведению вмешательства. Согласно Российским и Европейским рекомендациям по сердечно-сосудистым заболеваниям у беременных от 2018 г., КАГ и ЧКВ следует проводить беременным при наличии стандартных показаний [1, 23].

Использование йодсодержащих контрастных веществ потенциально опасно за счет возможности контраста проникать через плацентарный барьер, однако достоверных данных о наличии тератогенного эффекта контраста не получено. В качестве мониторинга после проведения КАГ рекомендуется проверять функцию щитовидной железы в течение 1 нед жизни новорожденного; дальнейший ее рутинный контроль не требуется [15].

Заключение

Данные литературы свидетельствуют, что частота выявленного ОИМ у беременных в последние годы увеличилась. Это может быть объяснено как объективными причинами (повышение возраста беременных, большая распространенность факторов риска), так и улучшением мониторинга, диагностики и большей выявляемостью ОИМ у данной группы пациенток. Адаптационные механизмы сердечно-сосудистой системы, возникающие во время беременности, могут проявить имеющееся субклиническое состояние или спровоцировать новое ССЗ. Сама по себе беременность несет факторы риска развития ОИМ. Хотя этиология ОИМ у беременных имеет свои особенности, диагностические и лечебные принципы основываются на общих рекомендациях по его ведению. Важно отметить, что беременные с возможным ОИМ должны иметь доступ к той же неотложной помощи и реваскуляризации, что и небеременные. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальных методов лечения СДКА у беременных, расширения знаний о безопасности и эффективности некоторых сердечно-сосудистых препаратов при беременности и грудном вскармливании, а также для улучшения первичной и вторичной профилактики ОИМ в этой популяции пациенток.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ваулина Любовь Валентиновна (Lubov V. Vaulina) – врач-кардиолог, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: vaulina.lv@medsigroup.ru

Патрикеев Александр Викторович (Alexander V. Patrikeev) – врач-кардиолог, главный специалист по направлению «Кардиология», АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: patrikeev.av@medsigroup.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8657-4184>



ЛИТЕРАТУРА

1. Стрюк Р.И. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации РКО 2018 г. // Российский кардиологический журнал 2018. № 3 (155). С. 91–134.
2. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 6-2. С. 8–26.
3. Balgobin C.A. et al. Risk factors and timing of acute myocardial infarction associated with pregnancy: insights from the national inpatient sample // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9, N 21. Article ID e016623.
4. Baumwell S. et al. Pre-Eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms // Nephron Clin. Pract. 2007. Vol. 106. P. c72–c81.
5. Bellamy L. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2007. Vol. 335, N 7627. P. 974.
6. D'Souza R.D. et al. Assessing cardiac risk in pregnant women with heart disease: how risk scores are created and their role in clinical practice // Can. J. Cardiol. 2020. Vol. 36, N 7. P. 1011–1021.
7. Dayan N. et al. Cardiovascular risk following fertility therapy: systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, N 10. P. 1203–1213.
8. De Jager S.C.A. et al. Preeclampsia and coronary plaque erosion: manifestations of endothelial dysfunction resulting in cardiovascular events in women // Eur. J. Pharmacol. 2017. Vol. 816. P. 129–137.
9. Furenas E., Eriksson F., Wennerholm U.B., Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T // Open Heart. 2020. Vol. 7, N 2. Article ID e001293.
10. Gedeon T. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy // Curr. Probl. Cardiol. 2022. Vol. 47, N 11. Article ID 101327.
11. Gibson P. et al. Incidence of myocardial infarction in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of population-based studies // Eur. Heart J. 2017. Vol. 3, N 3. P. 198–207.
12. Godfrey L.M. et al. Teratogenic risk of statins in pregnancy // Ann. Pharmacother. 2012. Vol. 46, N 10. P. 1419–1424.
13. Goulopoulou S. Toll-like receptors in the vascular system: sensing the dangers within // Pharmacol. Rev. 2016. Vol. 68. P. 142–167.
14. Havakuk O. et al. Pregnancy and the risk of spontaneous coronary artery dissection // Circ. Cardiovasc. Intervent. 2017. Vol. 10, N 3. Article ID e004941.
15. Ismail S. et al. ST-elevation acute myocardial infarction in pregnancy: 2016 update // Clin. Cardiol. 2017. Vol. 40, N 6. P. 399–406.
16. James A.H. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study // Circulation. 2006. Vol. 113, N 12. P. 1564–1571.
17. Jering K. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19 // JAMA Intern. Med. 2021. Vol. 181, N.5. P. 714–716.
18. Kronzer V.L. et al. Lack of association of spontaneous coronary artery dissection with autoimmune disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 76, N 19. P. 2226–2234.
19. Kusters D.M. et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012. Vol. 10, N 3. P. 363–378.
20. Ladner H.E. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105, N 3. P. 480–484.
21. O'Kelly A. et al. Acute coronary syndrome in pregnancy and the post-partum period // J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022. Vol. 9. P. 198.
22. Powe C. et al. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease // Circulation. 2011. Vol. 123, N 24. P. 2856–2869.
23. Regitz-Zagrosek V. et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, N 34. P. 3165–3241.
24. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, N 3. P. 171–180.
25. Santis M.D. et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature // Intern. Med. 2011. Vol. 50, N 16. P. 1769–1773.
26. Sattar N., Greer I. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening // BMJ. 2002. Vol. 325. P. 157–160.
27. Smilowitz N. et al. Acute Myocardial Infarction during pregnancy and puerperium in the United States // Mayo Clin. Proc. 2018. Vol. 93, N 10. P. 1404–1414.
28. Tremblay E. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation // Radiographics. 2012. Vol. 32, N 3. P. 897–911.
29. Tripathi B. et al. Trends in incidence and outcomes of pregnancy-related acute myocardial infarction (from a nationwide inpatient sample database) // Am. J. Cardiol. 2019. Vol. 123, N 8. P. 1220–1227.
30. Van Welie N. et al. Iodine contrast prior to or during pregnancy and neonatal thyroid function: a systematic review // Eur. J. Endocrinol. 2021. Vol. 184, N 1. P. 189–198.
31. Windram J. et al. Canadian Cardiovascular Society: clinical practice update on cardiovascular management of the pregnant patient // Can. J. Cardiol. 2021. Vol. 37, N 12. P. 1886–1901.

Григорьевская А.С., Платонов Д.А., Селюцкий С.И., Гребнева О.С., Патрикеев А.В.

Отдаленные последствия пандемии COVID-19: манифестация метаболического синдрома

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Наличие у пациентов коморбидной патологии является значимым предиктором неблагоприятного течения коронавирусной инфекции COVID-19. Наиболее часто фиксируется тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с присутствием в соматическом статусе компонентов метаболического синдрома: артериальной гипертензии, ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена. Несмотря на то что большинство пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, выздоравливают в течение нескольких недель после заражения, у части людей возникают явления постковидного синдрома. Отдаленные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы крайне важны, так как они могут существенно влиять на долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. В данном литературном обзоре мы представляем актуальные данные, касающиеся отдаленных эффектов COVID-19 в части впервые возникших компонентов метаболического синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром; long COVID-19; коморбидность; метаболический синдром; сахарный диабет; артериальная гипертензия; избыточная масса тела; ожирение; дислипидемия

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Для цитирования: Григорьевская А.С., Платонов Д.А., Селюцкий С.И., Гребнева О.С., Патрикеев А.В. Отдаленные последствия пандемии COVID-19: манифестация метаболического синдрома // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 33, № 1. С. 51–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-51-56>

Статья поступила в редакцию 25.07.2023. **Принята в печать** 25.09.2023.

Grigorievskaya A.S., Platonov D.A., Selyutsky S.I., Grebneva O.S., Patrikeev A.V.

Long-term consequences of the COVID-19 pandemic: manifestation of metabolic syndrome

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

The presence of comorbid pathology in patients is a significant predictor of the unfavorable course of coronavirus infection COVID-19. Most often, a severe course of coronavirus infection is recorded in patients with the presence of metabolic syndrome components in their somatic status. Although most patients infected with the SARS-CoV-2 virus recover within a few weeks of infection, some people experience post-COVID-19 syndrome. Long-term consequences from the cardiovascular system are extremely important, as they can significantly affect the long-term prognosis and quality of life of patients who have had COVID-19 coronavirus infection. In this literature review, we present current data regarding the long-term effects of COVID-19 in terms of new-onset components of the metabolic syndrome.

Keywords: post-COVID-19 syndrome; long COVID-19; comorbidity; metabolic syndrome; diabetes; arterial hypertension; excess body weight; dyslipidemia

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.



Contribution. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All authors took part in developing the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

For citation: Grigorievskaya A.S., Platonov D.A., Selyutsky S.I., Grebneva O.S., Patrikeev A.V. Long-term consequences of the COVID-19 pandemic: manifestation of metabolic syndrome. MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 51–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-51-56> (in Russian)

Received 25.07.2023. **Accepted** 25.09.2023.

Введение

5 мая 2023 г. Всемирная организация здравоохранения объявила об отмене глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения в связи с пандемией COVID-19. По официальным данным, за время пандемии в мире было зафиксировано 765 млн случаев заражения коронавирусной инфекцией и 6,9 млн смертей от осложнений [1]. По истечении последних 3 лет, посвященных борьбе с коронавирусной инфекцией, у мирового медицинского сообщества не остается сомнений в том, что коморбидная патология является значимым предиктором неблагоприятного течения COVID-19. При этом, в соответствии с данными литературы [2], наиболее часто фиксируется тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с наличием в соматическом статусе компонентов метаболического синдрома (МС): артериальной гипертензии (АГ), ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена.

Безусловно, МС является самостоятельным фактором риска развития неблагоприятных исходов, вплоть до летального, но не следует исключать факты впервые возникших случаев сахарного диабета (СД), АГ, избыточной массы тела и дислипидемий как последствий инфекции COVID-19, отягощающих течение постковидного синдрома и являющихся его проявлением.

По данным С. Steenblock и соавт., до 50% умерших от COVID-19 имели метаболические и сосудистые нарушения. Однако не только пациенты с имеющимися метаболическими нарушениями подвергаются повышенному риску развития тяжелых форм COVID-19, инфицирование SARS-CoV-2 тоже может привести к возникновению СД, избыточной массы тела, АГ и прогрессированию ранее существовавших метаболических нарушений [3].

Цель данной публикации – представление актуальных данных, касающихся последствий COVID-19 в части впервые возникших компонентов МС.

Материал и методы

В течение последних нескольких лет человечество столкнулось с одновременным течением двух эпидемий: неинфекционной эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний и эпидемии COVID-19. Патология сердечно-сосудистой системы – одно из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 [4]. Метаанализ 6 клинических исследований, в который были включены 1527 случаев заболевания коронавирусной инфекцией, обозначил наличие АГ у 17,1% пациентов, ишемической болезни сердца и/или цереброваскулярной болезни – у 16,4%, СД 2-го типа – у 9,7% пациентов [5]. При этом большинство наи-

более тяжелых пациентов, поступавших в отделения интенсивной терапии, характеризовались наличием сопутствующей патологии.

В данном контексте МС вводится как общий знаменатель этих сопутствующих заболеваний, поскольку он определяется как совокупность метаболических нарушений, включающих инсулинорезистентность, дислипидемию, ожирение и АГ, которые являются факторами риска развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Несмотря на то что большинство пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, выздоравливают в течение нескольких недель после заражения, у части людей возникают явления постковидного синдрома.

Термин «постковидный синдром» (синонимы «длительный COVID-19» или «long COVID-19») употребляется для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых пациентов после перенесенного COVID-19. Испытывающие постковидный синдром иногда говорят о себе как о страдающих «затяжным COVID-19» [8].

Эти симптомы могут сохраняться с периода первоначального заболевания или развиваться после выздоровления; они могут появляться, исчезать или рецидивировать со временем.

К самым распространенным симптомам постковидного синдрома относятся утомляемость, одышка и когнитивная дисфункция (например, спутанность сознания, забывчивость или неспособность сосредоточиться и ясно мыслить), однако многогранный долгосрочный клинический эффект последствий COVID-19 в значительной степени до сих пор неясен [9, 10].

Отдаленные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы крайне важны, так как они могут существенно влиять на долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Из-за наличия ассоциации вируса SARS-CoV-2 с нарушениями регуляции липидного и углеводного обмена, а также учитывая хроническое повреждающее действие этого вирусного агента на сердечно-сосудистую систему [11], нельзя упускать из внимания влияние перенесенной инфекционной патологии на возникновение и/или усугубление имеющихся метаболических нарушений. Вынужденные социальная изоляция и гиподинамия в условиях карантинных противоэпидемических мероприятий также могли создавать для этого неблагоприятный фон [12].

Впервые возникший сахарный диабет

Несмотря на очевидное клиническое улучшение при выписке после первичной инфекции COVID-19, у многих пациентов сохраняются остаточные симптомы и персистирующая гипергликемия при обследовании через несколько месяцев [13]. Значительно повышенный уро-

вень С-пептида натошак через 6 мес после выздоровления от COVID-19 свидетельствует о том, что COVID-19 может увеличить риск развития инсулинорезистентности [14].

Исследование 354 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 показало, что у 10 человек без выявленных ранее сопутствующих заболеваний в анамнезе после выздоровления от COVID-19 при последующем 3-месячном наблюдении после выписки впервые был диагностирован СД 2-го типа [15]. Схожие результаты продемонстрированы в крупном ретроспективном когортном исследовании, где период наблюдения после окончания стационарного лечения составил 140 дней: случаи вновь диагностированного СД 2-го типа были значительно выше у пациентов, с лабораторно подтвержденным вирусом SARS-CoV-2 ($p=0,001$), а не у пациентов с отсутствием идентификации [16]. Аналогичные результаты когортного исследования 1733 человек с COVID-19, выписанных из стационара в Китае, показали, что у 58 пациентов, не сообщавших о ранее существовавшем СД 2-го типа в анамнезе, заболевание было впервые диагностировано при последующем наблюдении в течение 6 мес после выздоровления от коронавирусной инфекции [17].

Впервые возникшая артериальная гипертензия

Когортное исследование, проведенное М. Акрек и соавт., показало, что систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) у пациентов было значительно выше через 1 мес после заражения COVID-19 по сравнению с периодом стационарного лечения по поводу этого заболевания [18]. Другое когортное исследование также показало, что у 40 (21,6%) выписанных пациентов наблюдалась неконтролируемая АГ, требующая применения гипотензивной терапии, позднее чем через 3 нед после выписки из стационара, где пациенты наблюдались по поводу COVID-19 [19]. Исследование типа «случай–контроль» в Египте, в котором сравнивали клинические проявления и лабораторные изменения у 120 выживших пациентов после COVID-19 со 120 здоровыми участниками без наличия в анамнезе COVID-19, показало, что систолическое АД было значительно повышено у выживших после COVID-19 [20]. В исследовании 354 выздоровевших пациентов с COVID-19 было отмечено, что через 3 мес после выздоровления у 5 человек развилась гипертензия, и 51% этих людей сообщили об общих симптомах усталости и постоянного кашля, что являлось статистически значимым ($p=0,027$) [15].

Впервые возникшая дислипидемия

В проспективном обсервационном когортном исследовании А. Dennis и соавт. сопоставлялись пациенты, госпитализированные по причине тяжелого течения COVID-19, и пациенты, проходящие лечение от COVID-19 на амбулаторном этапе. Исследование показало значительно более высокие уровни триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности через 4 мес после выписки у прошедших стационарный этап лечения по сравнению с негоспитализированными пациентами [21]. Аналогичные результаты представлены в ретроспективном

когортном исследовании через 6 мес после выписки из госпиталя: общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности были значительно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19, чем у перенесших заболевание в более легкой форме [22]. Результаты исследования М.А. Gameil и соавт. показали, что среди других биохимических изменений уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности были значительно выше ($p=0,001$) через 3 мес после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2, чем у их сверстников из контрольной группы без наличия в анамнезе COVID-19 [20].

Обсуждение

Недавний метаанализ, объединивший результаты 4 обсервационных исследований, показал, что риск развития СД в периоде, следующем за выздоровлением от COVID-19, выше на 59% [23]. Отдельные исследования, оценивающие впервые возникшую АГ у выживших после COVID-19, продемонстрировали повышение систолического АД и минимальные изменения диастолического АД через 1–3 мес после выздоровления [15, 18–20]. Исследования липидного профиля, включенные в этот обзор, выявили значительное повышение уровней триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина у пациентов через 3–6 мес после выписки из стационара по сравнению с теми, кто не нуждался в госпитализации или имел более легкое течение COVID-19 [20–22].

SARS-CoV-2 и сахарный диабет

Было предложено несколько гипотез для объяснения связи между впервые возникшим СД и COVID-19. Возможным механизмом изменения метаболизма является повреждение SARS-CoV-2 поджелудочной железы. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) играет решающую роль в гомеостазе глюкозы и секреции инсулина, регулируя физиологию β -клеток. В поджелудочной железе ACE2 экспрессируется в островках Лангерганса [24, 25], в свою очередь, мембранный белок ACE2 облегчает прикрепление и проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева [26]. Учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать клетки поджелудочной железы человека, есть веские основания полагать, что SARS-CoV-2 может проникать в поджелудочную железу, напрямую вызывая ее повреждение и возникновение СД, перепрограммируя клетки на выработку глюкагона, а не инсулина [27].

Также SARS-CoV-2 вызывает опосредованный макрофагами «цитокиновый шторм», при котором повышенный уровень циркулирующих цитокинов и гиперактивация иммунных клеток приводят к избыточному воспалению, способствующему увеличению резистентности к инсулину и гиперстимуляции β -клеток. SARS-CoV-2 индуцирует снижение фермента SETDB2 в макрофагах, вызывая усиление транскрипции воспалительных цитокинов, что тоже приводит к повреждению ткани поджелудочной железы [28]. Патоморфологическое исследование тканей пациентов, умерших от COVID-19, выявило локальное воспаление, вызванное вирусом SARS-CoV-2, являющееся следствием некроптолитической гибели клеток в островках и вызывающей их повреждение [29].

Недавнее Кохрановское исследование показало, что системные глюкокортикоиды, вероятно, снижают смертность от всех причин у людей, госпитализированных из-за систематического COVID-19 [30], однако глюкокортикоиды повышают резистентность тканей к инсулину, усиливают глюконеогенез и вызывают выраженную гипергликемию.

К сожалению, использование иррационально высоких доз стероидов при лечении пациентов с COVID-19 может привести к транзиторной гипергликемии, вызванной глюкокортикоидами.

Как правило, транзиторная гипергликемия является временной проблемой, которая решается после прекращения приема глюкокортикоидов, но в настоящее время данные показывают, что СД, возникший на фоне приема стероидов, может сохраняться и усугублять ранее существовавшие метаболические нарушения [31].

SARS-CoV-2 и артериальная гипертензия

АГ является основным фактором риска инсульта, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов, поэтому ее ранняя диагностика и своевременное вмешательство имеют решающее значение для предотвращения этих осложнений. Возможные механизмы, объясняющие развитие впервые возникшей АГ из-за инфекции SARS-CoV-2, включают нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2 через его шиповидный (S) белок, временно подавляя ACE2 и приводя к нарушению регуляции передачи сигналов РААС [27].

ACE2 способствует расщеплению ангиотензина II и противодействует РААС, приводя к локальному накоплению ангиотензина II [32]. Ангиотензин II приводит к неблагоприятным эффектам, включая вазоконстрикцию [33], регулирует активность НАДФН-оксидазы, что приводит к увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), дополнительно повреждая эндотелий и в конечном итоге приводя к повреждению органов [32]. Кроме того, данный дисбаланс подавляет кардиопротективные факторы ангиотензина 1–7 РААС [34].

SARS-CoV-2 и дислипидемия

Измерение липидов и липопротеинов плазмы имеет решающее значение в управлении риском сердечно-сосудистых заболеваний. Существует несколько возможных механизмов, которые могут объяснить, почему у пациентов впервые возникает дислипидемия после заражения COVID-19.

Во-первых, SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, а это означает, что его окружает двойной липидный слой, следовательно, метаболизм липидов играет решающую роль в жизненном цикле вируса [34]. Вирус использует свою липидную оболочку для инвазии и нацелен на синтез липидов и сигнальную модификацию клеток-хозяев, чтобы генерировать липиды для своей оболочки [35].

Во-вторых, липиды играют решающую роль в модуляции иммунной системы. SARS-CoV-2 вызывает «цитокиновый шторм» из-за чрезмерной активации иммунных клеток, вызывающей иммунопосредованную воспалительную дислипидотемию и нарушение регу-

ляции выработки липидов иммунными клетками [36]. Низкий уровень липопротеинов высокой плотности препятствует способности связывать и нейтрализовать липиды, ассоциированные с патогенами, которые опосредуют чрезмерную иммунную активацию, приводящую к хроническому воспалению [35]. Наконец, печень играет жизненно важную роль в метаболизме липидов. Повреждения печени, вызванные SARS-CoV-2 через печеночный рецептор ACE2/DPP-4, обычно проявляются снижением уровня альбумина и повышением уровней аминотрансфераз и билирубина [37].

Стойкие патофизиологические и клинические изменения после заражения SARS-CoV-2 привлекают внимание к важности разработки стратегий смягчения последствий COVID-19. Крупное обсервационное исследование в Италии среди вакцинированных и невакцинированных медицинских работников, инфицированных SARS-CoV-2, показало более низкую необходимость в госпитализации по поводу COVID среди вакцинированных [38].

Кроме вышеперечисленных причин неблагоприятного воздействия COVID-19 на течение имеющейся коморбидной патологии и возникновение метаболических нарушений в периоде реконвалесценции, следует отметить немаловажный социальный фактор, с которым столкнулись многие пациенты в период пандемии. Пациенты с хроническими заболеваниями были особо уязвимы из-за ограниченного доступа к медицинской помощи и карантинных мер. По всему миру доступ к лечению СД был ограничен, а сами пациенты старались не обращаться за медицинской помощью из-за боязни заразиться вирусом SARS-CoV-2.

Один из опросов медицинских работников показал, что лечение СД и гипертонической болезни во время пандемии часто прерывалось [39]. Дополнительные осложнения также возникли в результате значительного снижения физической активности, изменения пищевых привычек и связанного с этим увеличения массы тела. В целом физическая активность была ниже у взрослых с СД 2-го типа во время карантина, особенно у женщин, пожилых людей, людей с ожирением и представителей этнических меньшинств [40]. При этом, несмотря на ожидаемое негативное влияние карантина, ретроспективный анализ не выявил ухудшения контроля уровня глюкозы в связи с изменением образа жизни [41].

Заключение

При анализе данных пациентов, выживших после тяжелого острого респираторного синдрома в период эпидемии атипичной пневмонии в 2003 г., спустя 12 лет после выздоровления у них наблюдались долгосрочные метаболические нарушения, которые включали вновь возникшие инсулинорезистентность, дислипидемию и АГ [42, 43]. Кроме того, наблюдалась длительная постинфекционная астения, характеризующаяся синдромом хронической усталости, миалгическим энцефаломиелитом, депрессией и нарушениями сна [44]. Аналогичные долгосрочные последствия COVID-19, называемые постковидным синдромом, фиксируются у пациентов, перенесших COVID-19 [45].

В дополнение к другим симптомам, характерным для постковидного синдрома, пациенты подверга-

ются повышенному риску развития новых случаев СД, АГ, избыточной массы тела и дислипидемии через несколько месяцев после выздоровления от COVID-19.

Необходимо разработать клинические рекомендации по диагностике и лечению постковидного синдрома, в которых бы учитывались факторы риска метаболических изменений, таких как возникновение ранее отсутствовавших СД, АГ, гиперлипидемии и ожирения, чтобы обеспечить оказание комплексной медицинской

помощи пациентам, входящим в группу риска по МС, с их последующим наблюдением и мониторингом после выздоровления от COVID-19. Необходимо проведение дальнейших исследований с многофакторным анализом долгосрочных последствий после излечения от COVID-19.

Не исключено, что постковидный синдром может стать социально значимой проблемой общественного здравоохранения в ближайшем будущем.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Александра Сергеевна (Aleksandra S. Grigorievskaya) – руководитель КДЦ, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: dr.grigorievskaya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>

Платонов Дмитрий Александрович (Dmitry A. Platonov) – врач-терапевт, аллерголог-иммунолог, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: platonov.da@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3011-0385>

Селюцкий Станислав Игоревич (Stanislav I. Selyutsky) – врач-терапевт, пульмонолог, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: selyuckij.si@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0009-0001-9023-5369>

Гребнева Ольга Сергеевна (Olga S. Grebneva) – кандидат медицинских наук, главный специалист по направлению «Терапия», АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: grebneva.os@medsigroup.ru

Патрикеев Александр Викторович (Aleksander V. Patrikeev) – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, главный специалист по направлению «Кардиология», АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: patrikeev.av@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8657-4184>

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> (accessed 10.05.2023)
2. Chocair P.R., Neves P.D.M.M., Pereira L.V.B., Mohrbacher S., Oliveira E.S., Nardotto L.L., Bales A.M., Sato V.A.H., Ferreira B.M.C., Cuvello Neto A.L. COVID-19 and Metabolic Syndrome // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020. Vol. 66 (7). P. 871–875. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.871>
3. Steenblock C., Schwarz P.E.H., Ludwig B., Linkermann A., Zimmel P., Kulebyakin K., Tkachuk V.A., Markov A.G., Lehnert H., de Angelis M.H., Rietzsch H., Rodionov R.N., Khunti K., Hopkins D., Birkenfeld A.L., Boehm B., Holt R.I.G., Skyler J.S., DeVries J.H., Renard E., Eckel R.H., Alberti K.G.M.M., Geloneze B., Chan J.C., Mbanya J.C., Onyegbutulem H.C., Ramachandran A., Basit A., Hassanein M., Bewick G., Spinass G.A., Beuschlein F., Landgraf R., Rubino F., Mingrone G., Bornstein S.R. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9 (11). P. 786–798. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)
4. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G. et al Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
5. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Yu. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* 2020. Vol. 109. P. 531–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
6. Neto J.C.G.L., Oliveira J.F.S.F., Souza M.A., Araújo F.M., Damasceno M.M.C., Freitas R.W.J.F. Prevalência da síndrome metabólica e de seus componentes em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 // *Texto Contexto Enferm.* 2018; Vol. 27 (3).
7. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. (8). P. 215–225. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
8. [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
9. NHS Long-Term Effects of Coronavirus (Long COVID). NHS Choices [(accessed on 10 March 2022)]. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-COVID-19/long-term-effects-of-coronavirus-long-covid>
10. World Health Organisation. (n.d.) Coronavirus Disease (COVID-19): Post COVID-19 Condition. World Health Organisation [(accessed on 10 March 2022)]. Available online: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-post-covid-19-condition)
11. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nature Reviews Cardiology.* 2020. Mar 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
12. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Vol. 9 (2). P. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
13. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., Lorelli C., Rossi A., Pastore I., Daniele G., Abdelsalam A., Maestroni A., Dell'Acqua M. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // *Nat. Metab.* 2021. Vol. 3. P. 774–785. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>
14. Chen M., Zhu B., Chen D., Hu X., Xu X., Shen W.J., Hu C., Li J., Qu S. COVID-19 may increase the risk of insulin resistance in adult patients without diabetes: A 6-Month prospec-

- tive study // *Endocr. Pract.* 2021. Vol. 27. P. 834–841. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.004>
15. Nesan G., Keerthana D., Yamini R., Jain T., Kumar D., Eashwer A., Maiya G.R. 3-month symptom-based ambidirectional follow-up study among recovered COVID-19 patients from a tertiary care hospital using telehealth in Chennai, India // *Inq. J. Med. Care Organ. Provis. Financ.* 2021. Vol. 58. 469580211060165. DOI: <https://doi.org/10.1177/00469580211060165>
 16. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: Retrospective cohort study // *BMJ.* 2021. Vol. 372. P. 693. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
 17. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X. et al. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021. Vol. 397. P. 220–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 18. Akpek M. Does COVID-19 cause hypertension? *Angiology.* 2022. Vol. 73 (7). P. 682–687. DOI: <https://doi.org/10.1177/00033197211053903>
 19. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., Roveri L., Mazza M.G., Brioni E., Giacalone G., Canti V., Sofia V., et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study // *PLoS ONE.* 2020. Vol. 15. P. e0239570. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>
 20. Gameil M.A., Marzouk R.E., Elsebaie A.H., Rozaik S.E., Journal E.L. Long-Term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery// *Egypt Liver J.* 2021. Vol. 11. P. 74. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00144-1>
 21. Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D., Crooks M., Gabbay M., Brady M., Hishmeh L., et al. Multiorgan impairment in low-Risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-Based study. *BMJ Open.* 2021;11:e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
 22. Li W., Moore M.J., Vaslieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. Angiotensin-Converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454. doi: 10.1038/nature02145.
 23. Banerjee M., Pal R., Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: A systematic review and meta-Analysis. *Prim. Care Diabetes.* 2022. Vol. 16. 591–593. DOI: 10.1016/j.pcd.2022.05.009
 24. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 18. P. 2128–2130.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
 25. Wu J., Mackie S.L., Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-Dependent risk of type 2 diabetes in six immune-Mediated inflammatory diseases: A population-based cohort analysis. *BMJ. Open. Diabetes // Res. Care.* 2020. Vol. 8. P. e001220. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001220>
 26. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M. SARS-Coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *Eur. J. Clin. Investig.* 2009. Vol. 39. P. 618–625. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
 27. Shaharuddin S.H., Wang V., Santos R.S., Gross A., Wang Y., Jawanda H., Zhang Y., Hasan W., Garcia G., Jr., Arumugaswami V., et al. Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 678482. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.678482>
 28. Melvin W.J., Audu C.O., Davis F.M., Sharma S.B., Joshi A., DenDekker A., Wolf S., Barrett E., Mangum K., Zhou X. et al. Coronavirus induces diabetic macrophage-Mediated inflammation via SETDB2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021. Vol. 118. P. e2101071118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2101071118>
 29. Steenblock C., Richter S., Berger I., Barovic M., Schmid J., Schubert U., Jarzebska N., von Mässenhausen A., Linkermann A., Schürmann A. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. P. 3534. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23886-3>
 30. Steenblock C., Schwarz P., Ludwig B., Linkermann A., Zimmer P., Kulebyakin K., Tkachuk V.A., Markov A.G., Lehnert H., de Angelis M.H., et al. COVID-19 and metabolic disease: Mechanisms and clinical management // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9. P. 786–798. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)
 31. Kirchdoerfer R.N., Cottrell C.A., Wang N., Pallesen J., Yasmine H.M., Turner H.L., Corbett K.S., Graham B.S., McLellan J.S., Ward A.B. Pre-Fusion structure of a human coronavirus spike // *Protein. Nat.* 2016. Vol. 531. P. 118–121. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17200>
 32. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1653–1659. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
 33. Annweiler Z., Cao Y., Faucon S., Mouhat H., Kovacic J., Sabatier M. Counter-regulatory ‘renin-Angiotensin’ system-Based candidate drugs to treat COVID-19 diseases in SARS-CoV-2-Infected patients. *Infect. Disord.-Drug Targets.* 2020; 20:407–408.
 34. Martínez-Martínez A.B., Torres-Perez E., Devanney N., del Moral R., Johnson L.A., Arbones-Mainar J.M. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE. *Neurobiol. Dis.* 2020;138:104809. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104809.
 35. Baker J., Ayenew W., Quick H., Hullsiek K.H., Tracy R., Henry K. High-Density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2010;201:285–292. doi: 10.1086/649560.
 36. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H., Freeman L., Kotani K., Remaley A.T. COVID-19-Associated dyslipidaemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2020;34:9843–9853. doi: 10.1096/fj.202001451.
 37. Kaji H. High-Density lipoproteins and the immune system. *J. Lipids.* 2013;2013:684903. doi: 10.1155/2013/684903.
 38. Azzolini E., Levi R., Sarti R., Pozzi C., Mollura M., Mantovani A., Rescigno M. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers // *JAMA.* 2022. Vol. 328. P. 676–678. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11691>
 39. Chudasama Y.V., Gillies C.L., Zaccardi F. et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: a global survey of views from healthcare professionals // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. P. 965–967.
 40. Rowlands A.V., Henson J.J., Coull N.A. et al. The impact of COVID-19 restrictions on accelerometer-assessed physical activity and sleep in individuals with type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2021. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/dme.14549>
 41. Gregg E.W., Sophiea M.K., Weldegiorgis M. Diabetes and COVID-19: population impact 18 months into the pandemic // *Diabetes Care.* 2021. Vol. 44. P. 1916–1923.
 42. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7.
 43. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // *Acta Diabetol.* 2010. Vol. 47. P. 193–199.
 44. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // *BMC Neurol.* 2011. Vol. 11. P. 37.
 45. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? // *Med. Hypotheses.* 2021. Vol. 146. P. 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469

Трубилин А.В., Крупина Е.А., Киселе А.С., Яворовская А.А., Маслова Е.В., Василькина О.В.

Факоэмульсификация катаракты у пациентки с впервые выявленным кератоконусом (клиническое наблюдение)

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

В настоящее время катаракта является одной из лидирующих причин слабовидения в мире, численность людей с данной патологией активно растет. Современные технологии позволяют безопасно и эффективно проводить хирургическое лечение даже при наличии сопутствующей патологии, одной из которых может выступать кератоконус. Тактика лечения пациентов с сочетанием катаракты и кератоконуса вызывает ряд сложностей при определении плана лечения и проведении расчета интраокулярной линзы (ИОЛ) ввиду высокого риска погрешностей измерений. **Цель** нашей работы – представить клиническое наблюдение и продемонстрировать возможности расчета ИОЛ при наличии катаракты, осложненной кератоконусом.

Ключевые слова: катаракта; кератоконус; факоэмульсификация катаракты; торическая интраокулярная линза

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трубилин А.В., Крупина Е.А., Киселе А.С., Яворовская А.А., Маслова Е.В., Василькина О.В. Факоэмульсификация катаракты у пациентки с впервые выявленным кератоконусом (клиническое наблюдение) // Вестник МЕДСИ. 2023. Т. 10, № 1. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-57-61>

Статья поступила в редакцию 30.08.2023. **Принята в печать** 14.09.2023.

Trubilin A.V., Krupina E.A., Kisele A.S., Yavorovskaya A.A., Maslova E.V., Vasilkina O.V.

Cataract phacoemulsification in a patient with newly diagnosed keratoconus (clinical observation)

JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Currently, cataracts are one of the leading causes of low vision in the world, the number of people with this pathology is growing inexorably. Modern technologies make it possible to safely and effectively carry out surgical treatment, even in the presence of concomitant pathology, one of which can be keratoconus. The tactics of treating patients with a combination of cataracts and keratoconus cause a number of difficulties in determining the treatment plan and calculating the IOL, due to the high risk of measurement errors. The purpose of our work is to present a clinical case and show the possibility of calculating IOL in the presence of cataracts complicated by keratoconus.

Keywords: cataract; keratoconus; cataract phacoemulsification; toric intraocular lens

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Trubilin A.V., Krupina E.A., Kisele A.S., Yavorovskaya A.A., Maslova E.V., Vasilkina O.V. Cataract phacoemulsification in a patient with newly diagnosed keratoconus (clinical observation). MEDSI Bulletin. 2023; 10 (1): 57–61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2949-4613-2023-10-1-57-61> (in Russian)

Received 30.08.2023. **Accepted** 14.09.2023.

Актуальность

В настоящее время катаракта является одной из лидирующих причин слабости зрения в мире, встречается у каждого шестого человека в возрасте старше 40 лет. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует увеличение численности людей в возрасте 60 лет, страдающих катарактой [1]. Начиная с 2020 г. увеличивается число случаев выявляемой катаракты у пациентов молодого возраста после активного лечения системными глюкокортикоидными препаратами по поводу COVID-19.

Стандартом современной хирургии катаракты на сегодняшний день остается метод ультразвуковой факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с последующей имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Благодаря современному высокотехнологичному оборудованию, возможности подбора индивидуальных параметров ультразвука, вакуума, гидродинамики и расходных материалов повышается эффективность методики и безопасность ее использования в нестандартных и сложных случаях, в том числе при сочетанной патологии [2–4], одной из которых может выступать кератоконус.

Кератоконус – это прогрессирующая дистрофия роговицы, характеризующаяся конусовидной деформацией ее поверхности. Она затрагивает все слои роговицы и приводит к ее истончению, растяжению и нарушению прозрачности; как следствие формируются миопическая рефракция глаза, неправильный астигматизм, стойкое снижение зрения [5]. Частота встречаемости кератоконуса среди населения, по данным некоторых авторов, варьирует от 1:250 до 1:250 000 и на сегодняшний день выявляется на ранних стадиях благодаря методам современной диагностики [6]. Как правило, кератоконус впервые выявляется у пациентов молодого возраста благодаря проведению комплексного обследования перед лазерной коррекцией зрения ввиду прицельного изучения состояния роговицы.

Тактика лечения пациентов с сочетанием катаракты и кератоконуса вызывает ряд сложностей [7]. С одной стороны, необходима последовательность лечения

и решения вопроса о предварительном проведении процедуры кроссликинга, с другой – расчет ИОЛ. Описанные выше изменения, вызванные кератоконусом, вносят высокую погрешность в расчет ИОЛ с использованием стандартных параметров.

Цель – представить клиническое наблюдение факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической ИОЛ (тИОЛ) у пациента с впервые выявленным кератоконусом с демонстрацией алгоритма расчета ИОЛ.

Клиническое наблюдение

В Центр офтальмологии «МЕДСИ» обратилась женщина, 73 года, с жалобами на низкое зрение обоих глаз вдаль и нечеткое зрение вблизи, пелену перед обоими глазами, слезотечение справа. В течение последнего года жалобы беспокоят активно. Со слов, миопия с детства. Высокой остроты зрения не было никогда. Очковую коррекцию не использует. Травмы и операции на глазах отрицает. Наблюдается у челюстно-лицевого хирурга, онколога по поводу аденокарциномы (многократное хирургическое лечение, отсутствие нижней стенки орбиты справа, индуцированный выворот века).

Некорригированная острота зрения (НКОЗ) вдаль: OD = 0,05. OS = 0,4.

Максимальная коррекция остроты зрения (МКОЗ) вдаль: OD = со sph -7,75 cyl -8,25 ax 37 = 0,2. OS = со sph -2,75 cyl -1,75 ax 24 = 0,5.

Авторефрактометрия: OD = sph -7,75 cyl -8,25 ax 37. OS = sph -2,75 cyl -1,75 ax 134.

Кератометрия: OD = 47.5/52.75. OS = 41.25/43.5.

Офтальмотонометрия по данным прибора CORVIS-ST: OD = 16,2 мм рт.ст. OS = 13,5 мм рт.ст.

Внешний осмотр: глазная щель OD>OS. Подвижность глазных яблок в полном объеме. Конвергенция удовлетворительная.

Биомикроскопия. OD: эктропион нижнего века вследствие рубцовых изменений, нижняя слезная точка смещена, ротирована кпереди. Конъюнктива бледно-розовая, гладкая, выделений нет. Роговица прозрачная, влажная, *arcus senilis*. Влага передней камеры про-

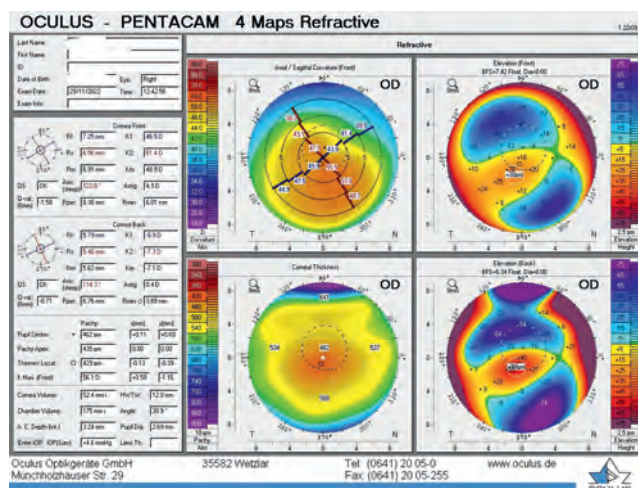


Рис. 1. Протокол «4 рефракционные карты» (правый глаз)

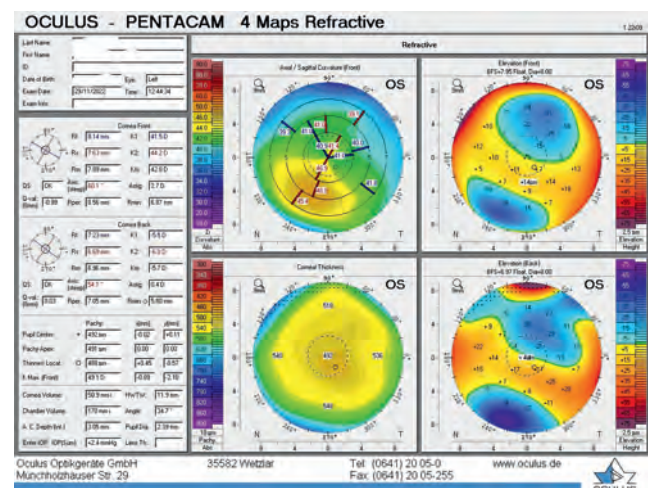


Рис. 2. Протокол «4 рефракционные карты» (левый глаз)

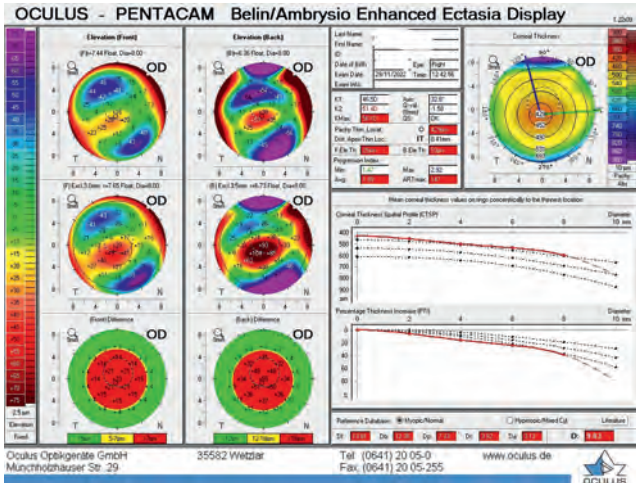


Рис. 3. Протокол Belin/Ambrosio (расширенное изображение анализа эктазии) (правый глаз)

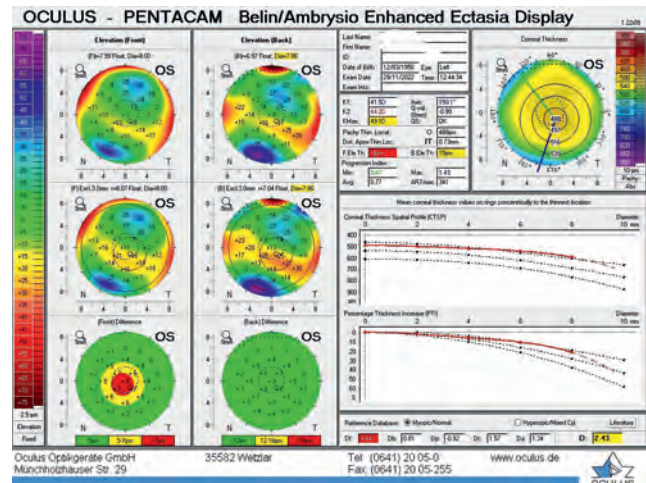


Рис. 4. Протокол Belin/Ambrosio (расширенное изображение анализа эктазии) (левый глаз)

зрачная. Передняя камера средней глубины, равномерная. В хрусталике помутнения во всех слоях с бурым оттенком. В витреальной полости стекловидное тело прозрачное, кольцо Вейса в зоне проекции диска зрительного нерва. Макулярная зона без очаговой патологии, по нижнесосудистой аркаде плоский пигментированный невус хориоидеи. Диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими контурами, миопическая стафилома. Ход сосудов извитой, вены расширены, сосуды сужены.

OS: веки не изменены. Конъюнктива бледно-розовая, гладкая, выделений нет. Роговица прозрачная, влажная, *arcus senilis*, ниже оптической зоны горизонтальное полупрозрачное помутнение с бурым оттенком. Влага передней камеры прозрачная. Передняя камера средней глубины, равномерная. В хрусталике помутнения во всех слоях с бурым оттенком. В витреальной полости стекловидное тело прозрачное, кольцо Вейса в зоне проекции диска зрительного нерва. Макулярная зона без очаговой патологии. Диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими контурами, миопическая стафилома. Ход сосудов извитой, вены расширены, сосуды сужены. Глазное дно OU: на периферии без особенностей.

По данным ИОЛ-Мастер OU: AL = 27,54 мм/27,15 мм; $K_1/K_2 = 46,78, 51,94/41,11, 43,33$; ACD = 3,66 мм/3,52 мм; LT = 4,26 мм/4,35 мм.

В связи с выявленным астигматизмом по данным авторефрактометрии и оптической биометрии пациентке была выполнена кератотопография передней и задней поверхности роговицы обоих глаз на оптическом топографе Pentacam. По данным протокола «4 рефракционные карты» была выявлена патологическая элевация передней поверхности роговицы до 56,1 D и 49,1 D соответственно. Пахиметрия (min) составила: OD = 429 мкм; OS = 488 мкм (рис. 1, 2). Помимо вышеперечисленных исследований, была проведена оценка состояния биомеханических свойств роговицы с учетом топографии по данным прибора CORVIS-ST в сочетании с Pentacam.

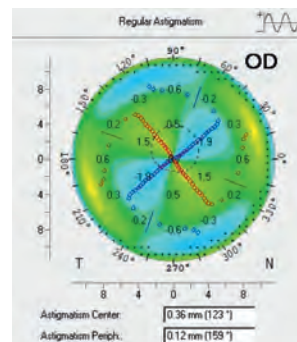


Рис. 5. Карта Фурье (анализ регулярности астигматизма) (правый глаз)

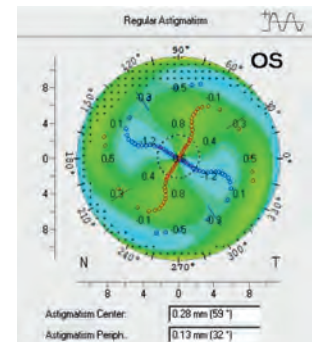


Рис. 6. Карта Фурье (анализ регулярности астигматизма) (левый глаз)

Протокол Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia предоставляет возможность проведения автоматического анализа полученных снимков для ранней диагностики кератоконуса. Согласно данным протокола, имеются отклонения от нормы по всем анализируемым параметрам. Индекс BAD для правого глаза составил 9,83, для левого – 2,43 (рис. 3, 4).

С учетом жалоб, анамнеза и данных объективного осмотра был выставлен диагноз: OU – начальная возрастная катаракта, миопия высокой степени (осевая), сложный миопический астигматизм. OD – кератоконус II стадии по Amsler-Krumeich. OS – кератоконус I стадии по Amsler-Krumeich.

Пациентке было предложено проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ с расчетом на остаточную миопию на обоих глазах. Учитывая относительно регулярный астигматизм (рис. 5, 6), было принято решение об имплантации тИОЛ. Опираясь на данные зарубежных исследований и собственный клинический опыт, было принято решение о нецелесообразности выполнения УФ-кроссликинга ввиду отсутствия прогрессии кератоконуса после 40–50 лет [8].

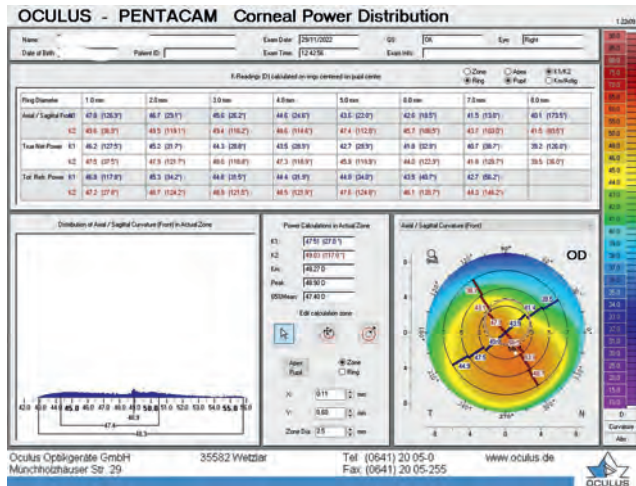


Рис. 7. Карта «распределения кератометрии роговицы» (правый глаз)

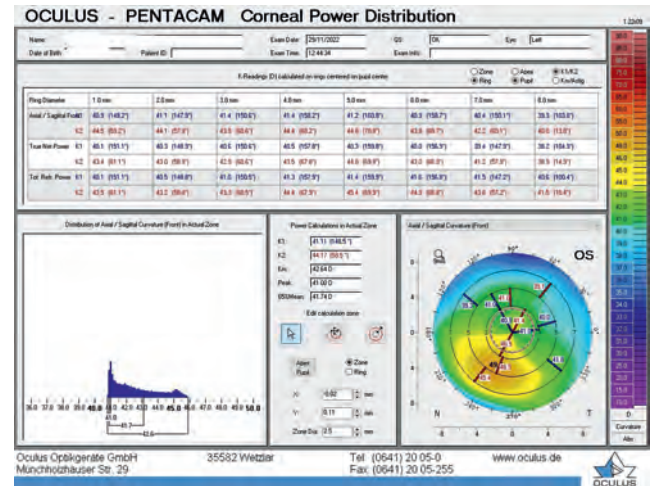


Рис. 8. Карта «распределения силы роговицы» (левый глаз)

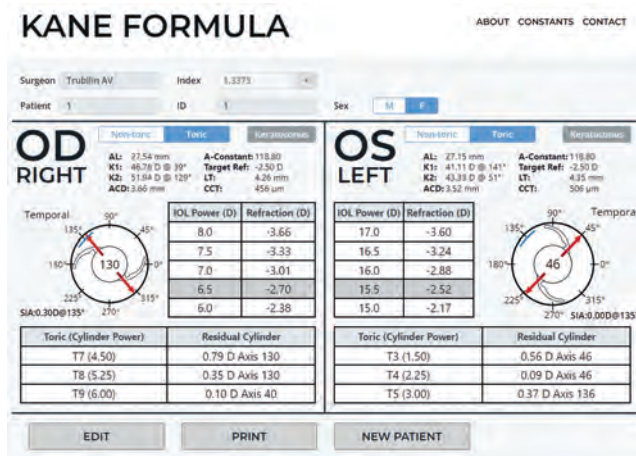


Рис. 9. Онлайн-калькулятор KANE для расчета торической интраокулярной линзы

Для расчета тИОЛ использовались показатели кератометрии TCRP зоны зрачка в диаметре от 3,0 до 4,0 мм (рис. 7, 8).

В качестве формулы расчета оптической силы ИОЛ использовался онлайн-калькулятор KANE (рис. 9).

Операция на обоих глазах выполнена стандартно, без осложнений (рис. 10). В послеоперационном периоде пациентка получала терапию, которая включала инстилляцию противовоспалительных и антибактериальных капель.

Острота зрения через 1 мес после операции

НКОЗ вдаль: OD = 0,1 OS = 0,5.

МКОЗ вдаль: OD = со sph -3,5 cyl -1,5 ax 51 = 0,5. OS = со sph -2,75 cyl -1,75 ax 86 = 0,7.

Авторефрактометрия: OD = sph -3,5 cyl -1,5 ax 51. OS = sph 2,75 cyl 1,75 ax 86.

Пациентка отмечает возможность чтения вблизи на комфортном расстоянии без очков, увеличение контрастности и яркости изображений, очки для дали использует при крайней необходимости.

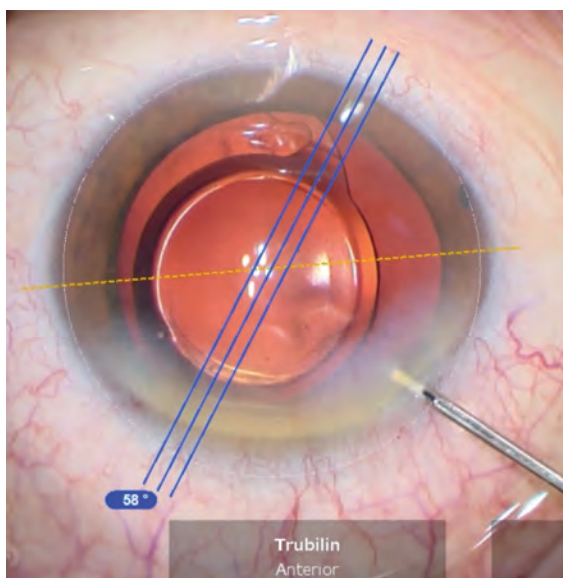


Рис. 10. Интраоперационное фото позиционирования торической интраокулярной линзы по меткам цифровой навигации левого глаза

Заключение

ФЭК при наличии кератоконуса сопряжена с рядом трудностей, что делает тщательное предоперационное планирование важным для достижения высоких рефракционных результатов операции. Использование современных методов диагностики позволяет выявить ранее не диагностированные патологии и корректно определить дальнейшую тактику лечения. Благодаря мультимодальному подходу и возможностям современной офтальмохирургии пациенты могут получить значительное улучшение остроты зрения и качества жизни.

Детальный анализ кератометрических параметров позволяет успешно рассчитывать тИОЛ, даже при наличии кератоконуса, а система интраоперационной навигации обеспечивает максимально точную имплантацию.

Таким образом, представленный нами клинический случай с демонстрацией алгоритма расчета тИОЛ показал высокую эффективность и безопасность.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Центр офтальмологии, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация:

Трубилин Александр Владимирович (Alexsander V. Trubilin) – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, офтальмохирург

E-mail: trubilin.av@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0009-0003-5112-5321>

Крупина Евгения Александровна (Evgenia A. Krupina) – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, офтальмохирург, руководитель

E-mail: krupina.ea@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0099-4549>

Киселе Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Kisele) – врач-офтальмолог, офтальмохирург

E-mail: kisele.as@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0009-0002-4138-0495>

Яворовская Александра Александровна (Alexsandra A. Yavorovskaya) – врач-офтальмолог, офтальмохирург

E-mail: yavorovskaya.aa@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0009-0002-3356-3152>

Маслова Екатерина Владимировна (Ekaterina V. Maslova) – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, офтальмохирург

E-mail: maslova.ev@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0009-0003-6587-6329>

Василькина Ольга Владимировна (Olga V. Vasilkina) – врач-офтальмолог

E-mail: vasilkina.ov@medsigroup.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1511-8234>

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Исрафилова Г.З., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Якупова Э.М. Катаракта как причина нарушения зрения: эпидемиология и организация хирургической помощи (по данным исследования «Ural Eye and Medical Study») // Здоровье населения и среда обитания. 2022. № 1 (1). С. 7–13.
2. Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г. Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения // Клиническая офтальмология. 2020. № 20 (3) С. 42–147. DOI: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147>
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. Под ред. ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». Москва: Офтальмология, 2015.
4. Chang D.F. Advanced IOL Fixation: Techniques Strategies for Compromised or Missing Capsular Support. NJ (USA): SLACK Incorporated, 2019.
5. Трубилин В.Н., Беликова Е.И., Сологубов А.А. Клинический случай факоэмульсификации катаракты с имплантацией мультифокальной интраокулярной линзы у пациента с задним кератоконусом // Офтальмология. 2023. № 20 (1). С. 185–190. DOI: doi.org/10.18008/1816-5095-2023-1-185-190
6. Абдулалиева Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах // Вестник офтальмологии. 2018. № 134 (1). С. 104–106.
7. Bozorg S., Roberto Pineda R. Cataract and keratoconus: minimizing complications in intraocular lens calculations // Semin Ophthalmol. 2014. Vol. 29 (5–6). P. 376–379. DOI: <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.959193>
8. Rabinowitz Y.S. Keratoconus // Surv. Ophthalmol. 1998. Vol. 42 (4). P. 297–319. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7)

ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК МЕДСИ», И ПРАВИЛА ИХ РАССМОТРЕНИЯ

1. Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации; они регулируют взаимоотношения между редакцией «Вестника МЕДСИ» и автором, в дальнейшей именуемым Автор, передавшим свою статью для публикации в журнале.

2. Для публикации в журнале «Вестник МЕДСИ» предлагаемый материал должен отвечать следующим условиям:

- отражать тематику журнала «Вестник МЕДСИ»;
- носить научно-практический характер;
- не быть ранее опубликованным в других печатных или электронных изданиях;
- при использовании Автором материалов из различных источников должны быть сделаны ссылки на эти издания в списке используемой литературы;
- авторский материал должен быть набран в текстовом редакторе Word (одной из последних версий программы) и представлен на адрес электронной почты журнала;
- рисунки и графики должны быть высланы отдельными файлами в редактируемом формате Microsoft Excel, Tiff или Jpeg (разрешение 600 dpi). По тексту статьи рисунки должны быть расставлены (в качестве, достаточном для просмотра), подписи к ним обязательны. Кроме того, таблицы и рисунки должны быть пронумерованы. Издание печатается в одну краску, использование цветных рисунков и графиков допускается.

3. Требования к структуре текста должны включать следующие обязательные элементы:

- постановка задачи (вопрос, на который дается ответ в статье);
- обзор научной литературы, целью которой является введение в проблему;
- исследовательская часть;
- система доказательств и научная аргументация;
- результаты исследования;
- научный аппарат и библиография.

4. Рекомендуемый объем текста – от 18 до 40 тыс. знаков с пробелами, шрифт Times New Roman, размер шрифта основного текста – 14, интервал 1,5, сноски (только в конце статьи) печатаются через 1 интервал, поля: слева – 3 см, сверху, справа и снизу – 2 см.

5. Первая страница текста должна содержать следующую информацию:

- фамилия, имя, отчество автора, контакты (телефон и адрес электронной почты) хотя бы одного из авторов;
- краткие сведения об авторе (ученая степень, звания, место работы, должность);
- заглавие статьи;
- аннотации к статье (не более 500 знаков);

- требование к оригинальности работы – не менее 80%;
- ключевые слова.

6. Аннотация должна носить структурированный характер, следовать логике описания результатов и содержать следующие пункты: освещение проблемы, материалы и методы исследования, результаты, дискуссия.

7. Необходимо предоставить на английском языке аннотацию, ключевые слова, название статьи и ФИО автора.

8. Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия и аннотации, использовать термины из текста статьи, а также слова, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

9. В конце статьи приводится список используемой литературы в алфавитном порядке (сначала литература на русском языке, затем на иностранных языках), оформленный в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

10. Статья направляется с сопроводительным письмом по форме согласно Приложению № 1.

При направлении статьи/другого материала, подготовленного в рамках НИР, необходима ссылка с указанием шифра и наименования научно-исследовательской работы.

При направлении доклада необходимо указание даты, места проведения и названия конференции, семинара, наименования и статуса (пленарный, секционный доклад).

При направлении аналитических материалов по заказам органов исполнительной власти необходимо указание на дату подготовки, наименование (поручение, план), заказчика.

11. К статье должна прилагаться авторская карточка по форме согласно Приложению № 2.

12. В некоторых случаях по требованию редакции журнала составляется лицензионный договор с автором на право использования произведения/научной статьи.

Статьи, направленные без соблюдения данных требований, редакцией не рассматриваются.

13. Редакция журнала «Вестник МЕДСИ», в соответствии со ст. 42 Закона РФ «О средствах массовой информации», вправе отклонить публикацию статьи, если она не отвечает требованиям, изложенным в настоящих Правилах. Никто не вправе обязать редакцию опубликовать отклоненное ею произведение, письмо, другое сообщение или материал, если иное не предусмотрено законом.

14. Редакция в обязательном порядке осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих тематике, с целью их экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

15. Решение об отклонении или принятии материала к публикации принимается редакцией в течение 60 дней после поступления материала и направляется авторам на электронную почту.

16. Редакция оставляет за собой право публиковать статьи после редакторской правки в том случае, если автор в течение 7 календарных дней (с момента отправки статьи на согласование) не сообщил письменно о своем согласии или несогласии с замечаниями по тексту.

17. Редакция не несет ответственности за ошибки (фактические и программные) в представленных для опубликования материалах.

Редакция не взимает плату за публикацию рукописей.

Приложение № 1

Сопроводительное письмо для публикации в журнале «Вестник МЕДСИ» (заполненное автором от руки и заверенное личной подписью)

Я [фамилия, имя, отчество; ученая степень; паспорт (серия номер, кем выдан, дата выдачи, код подразделения); дата и место рождения; зарегистрирован по адресу: (индекс, почтовый адрес); контактный телефон (мобильный), контактный e-mail] направляю подготовленную мной статью «Название» для рассмотрения и публикации в рубрике «Название» журнала «Вестник МЕДСИ».

С условиями публикации согласен(а). Передаю журналу «Вестник МЕДСИ» исключительные права на мою рукопись (статью). Статья ранее не публиковалась. Против воспроизведения данной статьи в других средствах массовой информации (включая электронные) не возражаю.

Дополнительно прилагается:

1. Электронный вариант статьи на __ страницах.
2. Рецензия (если имеется).
3. Авторская карточка на публикацию авторских материалов в журнале «Вестник МЕДСИ».
4. В некоторых случаях по требованию редакции журнала составляется лицензионный договор с автором на право использования произведения/научной статьи.

Автор: _____ подпись

Приложение № 2

Авторская карточка на публикацию авторских материалов в журнале «Вестник МЕДСИ»

_____ (фамилия, имя, отчество)

Даю согласие редакции журнала «Вестник МЕДСИ» на право использования моего авторского материала _____

_____ (название материала)

Сообщаю о себе следующие сведения:

паспорт: серия _____ № _____ выдан _____ «_____» г.

дата рождения: _____ г.

место рождения: _____

адрес регистрации: _____

адрес электронной почты _____,

телефон для контактов _____,

ученая степень _____,

ученое звание _____,

должность _____

место работы, учебы _____

адрес организации _____

Материал ранее не издавался и не направлялся для публикации в другое издание (издательство).

На используемые в материале объекты авторского права все необходимые разрешения мною получены.

Дата _____

Фамилия, имя, отчество _____ подпись

Внимание! Направляя авторскую карточку в журнал «Вестник МЕДСИ», авторы статьи подтверждают свое согласие с условиями публикации материалов, размещенными на сайте Группы компаний «МЕДСИ», а также дают согласие на обработку своих персональных данных, указанных в сопроводительном письме.



ВЕБИНАРЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- ▶ БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ
- ▶ НАЧИСЛЕНИЕ БАЛЛОВ НМО
- ▶ ВИДЕОЗАПИСИ ЛЕКЦИЙ
НА НАШЕМ САЙТЕ



Консультант врача
Электронная медицинская библиотека