



ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ





ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Сычев Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдрахманов М. Ж., к. м. н., Алматы, Казахстан
Аметов А. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Арабидзе Г. Г., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Арутюнян Л. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Бараташвили Т. К., к. биол. н., Ярославль, Россия
Благовестнов Д. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Варданыан А. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вечорко В. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Герасименко М. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демидова Т. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демикова Н. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Замерград М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Заплатников А. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Застрожин М. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Захаренко А. Г., к. м. н., доцент, Минск, Беларусь
Захарова И. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зиганшина Л. Е., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зыков В. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зурдинова А. А., д. м. н., проф., доцент, Бишкек, Кыргызстан
Иващенко Д. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ильин М. В., д. м. н., проф., доцент, Ярославль, Россия
Карпова Е. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Кицул И. С., д. м. н., проф., РАН, Иркутск, Россия
Куликов С. В., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Кюрегян К. К., д. биол. н., проф., РАН, Москва, Россия
Лаврентьева Л. И., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Левин О. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Литвинов И. И., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Ломакин Н. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лоранская И. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Любошевский П. А., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Лядов В. К., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Мазанкова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Максимов М. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Малинникова Е. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Маскова Г. С., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Маслюков П. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Матвеев А. В., к. м. н., доцент, Москва, Россия
Милованова О. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Мирзаев К. Б., д. м. н., Москва, Россия
Митьков В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Михайлов М. К., д. м. н., проф., Казань, Россия
Мосолов С. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Некоркина О. А., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Ненашева Н. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Никитин Е. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Николенко В. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Омельяновский В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Остроумова О. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Подзолкова Н. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Потапов М. П., к. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Пыков М. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ройтман А. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Рыжкин С. А., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Сафина А. И., д. м. н., проф., Казань, Россия
Сидоров А. В., д. м. н., Ярославль, Россия
Синицина И. И., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия

Ситников И. Г., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Ситникова Е. П., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Соколов Ю. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сон И. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Староверов И. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Торопыгин С. Г., д. м. н., проф., Тверь, Россия
Тюрин И. Е., д. м. н., Москва, Россия
Ушаков Р. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Филиппов И. В., д. б. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Холодова И. Н., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Чеботарёва Т. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Челнокова О. Г., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Чжан Цзыцян, Москва, Россия
Шагинян Г. Г., д. м. н., проф., Москва, Россия
Шкрёбо А. Н., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шорманов И. С., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шутов Е. В., д. м. н., проф., Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абакаров С. И., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Бровкина А. Ф., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Лоран О. Б., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Мошкетова Л. К., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Новиков Ю. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия
Пискунов Г. З., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Поддубная И. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ревিশвили А. Ш., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Франк Г. А., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Хасанов Р. Ш., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Казань, Россия
Шабунин А. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Выпускающий редактор:

Белюсов Дмитрий Юрьевич
Генеральный директор
ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
✉ clinvest@mail.ru; ☎ + 7 (926) 568-17-35

Ответственный за выпуск:

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
🌐 www.Izdat-Oki.ru; ☎ + 7 (916) 986-04-65; ✉ eva88@list.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

Учредители:

Ярославский государственный медицинский университет;
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования;
ООО «Издательство ОКИ».

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 29 декабря 2022 г.
№ Эл № ФС77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).
Выпуск № 2(1) 2023 г. подписан в печать: 31.05.2023.
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка
сайта www.Patient-Oriented.ru на платформе PKP OJS.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения
редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность
информации, содержащейся в рекламных материалах.

ДРУГИЕ ПРОЕКТЫ ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

САЙТЫ

clinvest.ru
pharmacokinetica.ru
pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru
myrwd.ru
antibiotics-chemotherapy.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика: данные и доказательства
Антибиотики и химиотерапия

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ХИРУРГИЯ

Формирование показаний для выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы

Александров Ю. К., Пампутис С. Н., Патрунов Ю. Н., Мозутов М. С., Беляков И. Е. 1

О степени эффективности хирургического пособия при механической желтухе

Рыбачков В. В., Майоров М. М., Дряженков И. Г., Дубровина Д. Е. 8

Критерии отбора пациентов для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии

Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н., Беляков И. Е., Лопатникова Е. Н. 15

МЕДИЦИНСКАЯ КИБЕРНЕТИКА

Цифровая культура в учреждениях здравоохранения

Габидуллина Л. Ф. 21

ПСИХОТЕРАПИЯ

Психодинамическая психотерапия в диагностике и лечении гендерной дисфории

Тор Ю. Н., Сапич Р., Русина Н. А. 31

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы

Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В. 36

ПЕДИАТРИЯ

Характеристика биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных новорождённых детей

Костров С. А., Кулибина О. В., Дашичев К. В. 45

Ребёнок с расстройством аутистического спектра на приёме у участкового педиатра.

Красные флаги

Салова А. Л., Мозжухина Л. И., Козут Т. А., Коробкина Е. А. 51

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Когнитивный статус госпитализированных терапевтических больных пожилого возраста

Красивина И. Г., Евгеньева А. В., Жомова М. В., Лаврухина А. А., Бойцова Н. М.,

Осипова Ю. А. 55

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований

Хохлов А. Л., Горелов К. В., Рыбачкова Ю. В. 63

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ

Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. 75

УРОЛОГИЯ

Простые кисты паренхимы яичка: обзор литературы

Шорманов И. С., Рыжков А. И., Соколова С. Ю. 85

CONTENTS

SURGERY

Creation of indications for interstitial laser photocoagulation of thyroid nodules
Aleksandrov Yu. K., Pamputis S. N., Patrunov Yu. N., Mogutov M. S., Belyakov I. E. 1

On the degree of effectiveness of surgical aids for mechanical jaundice
Rybachkov V. V., Mayorov M. M., Dryazhenkov I. G., Dubrovina D. E. 8

Criteria for selecting patients to perform a staged parathyroidectomy
Pamputis S. N., Aleksandrov Yu. K., Patrunov Y. N., Belyakov I. E., Lopatnicova E. N. 15

MEDICAL CYBERNETICS

Digital culture in health facilities
Gabidullina L. F. 21

PSYCHOTHERAPY

Psychodynamic psychotherapy in the diagnosis and treatment of gender dysphoria
Tor Yu. N., Sapich R., Rusina N. A. 31

PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

Stress response during exercise, gut-brain axis, gut microbiota in athletes: a review of the literature
Margazin V. A., Gansburgskiy M. A., Koromylov A. V. 36

PEDIATRICS

Characteristics of bioelectric processes in the myocardia of premature newborn children
Kostrov S. A., Kulibina O. V., Dashichev K. V. 45

A child with an autism spectrum disorder at the reception of a pediatrician. Red flags.
Salova A. L., Mozhukhina L. I., Kogut T. A., Korobkina E. A. 51

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Cognitive status of hospitalized therapeutic elderly patients
Krasivina I. G., Evgenyeva A. V., Zhomova M. V., Lavrukhina A. A., Boitsova N. M., Osipova Yu. A. 55

DRUGS SAFETY

Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials
Khokhlov A. L., Gorelov K. V., Rybachkova J. V. 65

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis
Belousov D. Yu., Cheberda A. E. 75

UROLOGY

Simple intratesticular cysts: literature review
Shormanov I. S., Ryzhkov A. I., Sokolova S. Yu. 85

Формирование показаний для выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы

Александров Ю. К.¹ , Пампутис С. Н.¹ , Патрунов Ю. Н.² , Могутов М. С.¹, Беляков И. Е.¹ 

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - ЧУЗ Клиническая больница на ст. Ярославль ОАО РЖД, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ являются перспективным методом лечения узлов щитовидной железы с доказанным клиническим эффектом. Показания для использования малоинвазивных методов постоянно меняются и дополняются. Представляет практический интерес расширение показаний для интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы по мере накопления опыта. **Цель исследования:** изучить изменения показаний для выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы за 15 лет. **Материалы и методы.** На основании опыта лечения 876 пациентов с коллоидным зобом с применением интерстициальной лазерной фотокоагуляции изучена динамика показаний к данной методике. Анализировались данные лечения в двух временных группах: 1-я группа — начальный этап внедрения методики; 2-я группа — этап широкого применения методики. По мере накопления опыта проводилась корректировка режимов фотокоагуляции и ультразвукового сопровождения. Контроль за лечением оценивали в динамике по уменьшению объемов узлов. **Результаты и выводы.** В ходе исследования было установлено, что в обеих группах пациентов удалось добиться регресса и уменьшения размера узлов в зависимости от характера патологии и размеров узлов. Это позволило расширить показания за счёт пациентов с большими узлами (более 30 мм в диаметре). При рецидивном узловом зобе также получены хорошие результаты. Установлено, что интерстициальная лазерная фотокоагуляция является безопасным, прогнозируемым методом лечения с возможностью подбора индивидуальных режимов, хорошо переносится пациентами. Показания к применению метода широки и устанавливаются индивидуально на основе прогнозируемого соотношения «риск/эффективность». Метод не влияет отрицательно на качество жизни пациентов. При отборе пациентов должно учитываться мнение как врача, так и пациента.

Ключевые слова: узловой зоб; интерстициальная лазерная фотокоагуляция; показания; реальная клиническая практика; ретроспективное исследование

Для цитирования: Александров Ю. К., Пампутис С. Н., Патрунов Ю. Н., Могутов М. С., Беляков И. Е. Формирование показаний для выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0007>

Поступила: 13 марта 2023 г. **Принята:** 14 марта 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Creation of indications for interstitial laser photocoagulation of thyroid nodules

Aleksandrov Yu. K.¹ , Pamputis S. N.¹ , Patrunov Yu. N.² , Mogutov M. S.¹, Belyakov I. E.¹ 

¹ - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² - Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of Yaroslavl

Abstract

Relevance. Minimally invasive interventions under ultrasound control are a promising method for treating thyroid nodules with proven clinical effects. Indications for the use of minimally invasive methods are constantly changing and being supplemented. It is of practical interest to expand the indications for interstitial laser photocoagulation of thyroid nodes as experience accumulates. **The purpose of the study:** to study the changes in indications for performing interstitial laser photocoagulation of thyroid nodes over 15 years. **Materials and methods.** Based on the experience of treating 876 patients with colloidal goiter using interstitial laser photocoagulation, the dynamics of indications for this technique were studied. The treatment data were analyzed in two-time groups: group 1 — the initial stage of the introduction of the technique, and group 2 — the stage of widespread use of the technique. With the accumulation of experience, the adjustment of photocoagulation and ultrasound modes was carried out. The control of the treatment was evaluated in dynamics by reducing the volume of nodes. **Results and conclusions.** During the study, it was found that in both groups of patients, it was possible to achieve regression and decrease in the size of the nodes, depending on the pathology and size of the nodes. This made it possible to expand the indications at the expense of patients with large nodes (more than 30 mm in diameter). With recurrent nodular goiter, good results were also

obtained. It has been established that interstitial laser photocoagulation is a safe, predictable method of treatment with the possibility of selecting individual regimens, well tolerated by patients. Indications for the use of the method are wide and are set individually based on the predicted risk/effectiveness ratio. The method does not negatively affect the quality of life of patients. When selecting patients, the opinion of both the doctor and patient should be taken into account.

Keywords: nodular goiter; interstitial laser photocoagulation; indications; real clinical practice; retrospective study

For citation: Aleksandrov YuK, Pamputis SN, Patrunov YuN, Mogutov MS, Belyakov IE. Creation of indications for interstitial laser photocoagulation of thyroid nodules. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):1–7. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0007>

Received: March 13, 2023. **Accepted:** March 14, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

В последние годы всё большую популярность приобретают малоинвазивные методы хирургического лечения (ММХЛ) различных заболеваний внутренних органов [1]. Основаниями для разработки ММХЛ узлов щитовидной железы (ЩЖ) являются отсутствие эффективных препаратов и методов консервативной терапии этой патологии, а также тот факт, что традиционные хирургические вмешательства стали менее привлекательны как для пациентов, так и для хирургов. В связи с этим всё более широко внедряются видеоассистированные и роботизированные операции [2]. Использование ММХЛ позволяет с минимальной травмой для пациента (как психологической, так и физической) и для самой ЩЖ одномоментно или отсроченно полностью разрушить или существенно уменьшить узлы в ЩЖ. В отличие от видеоассистированных и традиционных операций, при ММХЛ повреждение тканей в зоне доступа и самой ЩЖ отсутствует, а вероятность осложнений минимальна. Одним из наиболее перспективных ММХЛ является интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ) узлов ЩЖ, предложенная Приваловым В. А. [3] и включённая в перечень альтернативных методов лечения узлов ЩЖ спустя 30 лет [4]. За счёт активного лазерного воздействия на патологический очаг (узел в ЩЖ), выполняемого под непосредственным УЗИ-контролем, происходит избирательное разрушение ткани узла при сохранении здоровой гормонопродуцирующей паренхимы ЩЖ. Аспекты техники выполнения ИЛФ, особенностей УЗИ-контроля, оценка ближайших и отдалённых результатов использования ИЛФ узлов ЩЖ в настоящее время активно обсуждаются в современной научной медицинской литературе [5] и дополняются новыми данными. Вместе с тем не менее важным является формулировка показаний для выполнения ИЛФ, отбор пациентов с позиции ожидаемого результата, возможность прогнозирования исходов. Несомненно, для развития данной технологии оценка и специалистов, и самих пациентов является важной. В последние годы существенно расширились показания для выполнения ИЛФ и есть перспективы для дальнейшего внедрения ММХЛ. В связи с этим представляет интерес процесс формирования показаний для вы-

полнения ИЛФ не только с учётом мнения врачей, но и со стороны пациентов.

Цель исследования. Изучить изменения показаний для выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции узлов щитовидной железы за 15 лет.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное прямое исследование на основании данных за 2005–2023 гг. Проанализированы результаты обследования и лечения 876 человек с выявленными узловыми образованиями ЩЖ в 2005–2023 гг. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение обследования согласно требованиям этического комитета. Длительность заболевания до выполнения ИЛФ составила 1–25 лет. До выполнения обследования и лечения все пациенты находились под наблюдением эндокринологов, неоднократно проходили УЗИ. Предварительное ультразвуковое исследование ЩЖ и отбор пациентов для ИЛФ проводились на аппаратах Acuson 128XP/10, Philips EnVisor, Mindray DC-8 и GE Logiq P9 с линейными датчиками 7,5–12 МГц с использованием В-режима, цветового доплеровского и энергетического картирования. С 2010 года при оценке УЗИ-картины завершающим было заключение по градации Thyroid Image Reporting and Data System (TIRADS) [6]. Всем пациентам была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Цитологические заключения формулировали в соответствии с системой The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (TBSRTC) [7].

Размеры узлов ЩЖ были в диапазоне от 9 до 55 мм по максимальному диаметру (в среднем — $22,8 \pm 4,01$ мм). Объём узлов вычислялся путём измерения в двух проекциях (поперечной, продольной) согласно стандартной расчётной формуле.

$$V_{\text{nod}} = (\text{рд} \times \text{рш} \times \text{рв}) \times 0,479, \text{ где}$$

рд — диаметр, обозначаемый условно как длина;
рш — второй из диаметров, обозначаемый как ширина;
рв — третий из диаметров, обозначаемый как высота.



УЗИ выполнялось на нескольких этапах. При предварительном исследовании на диагностическом этапе проводился отбор пациентов для ИЛФ. Во второй раз УЗИ было контролирующим методом в момент проведения ИЛФ. По итогам ИЛФ также выполнялось УЗИ, в последующем проводился мониторинг через 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Предметом данного сообщения является оценка изменения тактики врачей на предварительном этапе — при отборе больных с учётом комплекса исходных данных, отдалённых результатов и мнения самих пациентов.

Результаты и их обсуждение

Исследование обобщает ретроспективный опыт лечения 876 человек, которых эндокринологи направили на ИЛФ. Большинство больных длительное время наблюдались в поликлиниках, часть из них проходили курсы лечения препаратами гормонов ЩЖ и йода без эффекта. Формально во всех случаях показанием для проведения ИЛФ явились растущие узлы ЩЖ и невозможность проведения консервативного лечения. На основании ретроспективной оценки технических особенностей выполнения ИЛФ, отдалённых результатов, литературных данных, а также мнения самих пациентов формулировали показания к применению ИЛФ. Условно в работе выделены два этапа, демонстрирующие изменение показаний по мере накопления фактического материала.

На первом этапе (2005–2010 гг.) показанием для выполнения ИЛФ был узловый эутиреоидный зоб. Диагноз ставился на основании выполнения УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием. До 2010 года ориентировались на описательную картину УЗИ ЩЖ, цитологическое заключение до 2010 года также давалось в описательной форме.

При выполнении УЗИ ЩЖ акцентировали внимание на описании следующих параметров: расположение ЩЖ, её размеры, анатомическая форма и строение, эхогенность, структура, наличие объёмных образований, а также состояние регионарных лимфатических узлов шеи и окружающих тканей (в первую очередь элементов сосудистых пучков шеи). Изучение расположения ЩЖ считали важным моментом. При традиционном расположении ЩЖ полностью доступна для УЗИ и манипуляций на узлах. При низком расположении выполнение ИЛФ на узлах ЩЖ в нижних полюсах долей и визуальная оценка за её проведением затруднены. При оценке объёмных образований ЩЖ внимание обращалось на их число, размеры (при множественных узлах указывали диапазон от наименьшего до самого большого по размерам образования),

эхогенность, структуру, локализацию (передняя или задняя поверхность ЩЖ; нижняя, средняя, верхняя треть), соотношение с капсулой органа, соотношение с окружающими тканями.

Объёмные образования ЩЖ с точки зрения ультразвуковой картины условно разделили на несколько групп:

- 1) одиночные и множественные узлы без изменений объёма и структуры ЩЖ;
- 2) одиночные и множественные узлы на фоне диффузного увеличения и структурных изменений ЩЖ;
- 3) одиночные и множественные объёмные образования при уменьшении объёма ЩЖ или полном её отсутствии (рецидивный зоб).

На первом этапе отдавалось предпочтение пациентам с узлами 1-й группы. Наиболее удобными для проведения ИЛФ считали единичные узлы (с цитологическим заключением о наличии коллоидного зоба) без изменения окружающей ткани ЩЖ. С диагнозами «узловой эутиреоидный зоб» и «многочисленный узловый эутиреоидный зоб» за 2005–2010 гг. были пролечены 236 человек (258 узлов) в возрасте от 17 до 73 лет (средний возраст — $45,39 \pm 7,04$ года, из них: женщины — 209 (88,6%), мужчины — 27 (11,4%)). Предпочтение отдавалось узлам (с рд от 10 до 30 мм (в среднем — $18,7 \pm 3,92$ мм)). При формулировании показаний мнение хирурга считалось основным, пациенты своё мнение выражали через подпись информированного согласия на проведение лечения. В ходе работы было установлено, что при преобладании в узле жидкостного компонента эффективность ИЛФ падает. Выявление в структуре узла ЩЖ гиперэхогенных участков и кальцификации говорило о проявлениях фиброза, при обычных режимах ИЛФ значимого уменьшения размеров узлов не происходило, а выбор более жёстких режимов приводил к ухудшению самочувствия больных. При множественных узлах, образующих конгломераты, ИЛФ не проводили, так как при одномоментном воздействии на множественные узлы разрушался значительный объём ткани, что сказывалось на самочувствии больного. Также имелись сложности визуализации при ИЛФ и при последующем мониторинге. Также ИЛФ не выполняли у пациентов 2-й и 3-й групп (при диффузных структурных изменениях ЩЖ и при малом объёме здоровой ткани, являющейся «прослойкой» между узлом ЩЖ и другими органами и тканями (пищеводом, трахеей, сосудисто-нервным пучком)). С целью безопасности и профилактики осложнений на начальном этапе узлы, располагающиеся в потенциально «опасных» зонах, ИЛФ не подвергали. В этом плане важным условием при отборе являлась локализация узла. В первую очередь оценивалось наличие прослойки здоровой ткани между



узлом и органами шеи. В случаях, когда узел располагался латерально (паравазально), от выполнения ИЛФ воздерживались. При паразофагеальном, паратрахеальном и подкапсульном расположении узлов ЩЖ небольших размеров от ИЛФ воздерживались. Результаты лечения пациентов 1-й группы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ относительного уменьшения объема узла после ИЛФ на 1-м этапе в зависимости от его исходного объема (M±sd)

Показатели узла	Исходный объем узла, см ³			
	≤ 1,0 (n = 123)	1–2 (n = 43)	2–3 (n = 37)	> 3 (n = 33)
Относительное уменьшение объема (ΔV%)	38,3±27,3	34,1±27,2*	30,9±20,1**	27,4±23,0***

Примечания: * – p (I-II) = 0,031, ** – p (I-III) = 0,047, *** – p (I-IV) = 0,053.

На 2-м этапе (2010–2023 гг.) на основании накопленного опыта были расширены показания для выполнения ИЛФ. С 2010 года за основу оценки УЗИ-картины была взята система стратификации рисков TIRADS. На проведение ИЛФ отбирали пациентов с УЗИ-паттерном TIRADS2. Данные цитологического исследования с 2010 г. трактовались согласно системе Bethesda. ИЛФ проводилась у пациентов с заключением BethesdaII. На 2-м этапе были пролечены 620 человек в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст — 42,13±8,32 года): женщины — 562 (90,6%), мужчины — 58 (9,4%). Предпочтение отдавалось узлам с рд от 10 до 30 мм (в среднем 25,3±4,13 мм), однако опыт повторного применения ИЛФ позволил проводить лечение при желании пациентов с узлами большего размера (до рд = 55 мм), тем самым проводя разрушение узла ЩЖ за несколько сеансов, что позволяло при необходимости выполнять открытые хирургические вмешательства из мини-доступа. ИЛФ не может заменить классическое оперативное пособие при наличии показаний к операции. Однако ИЛФ позволяет уменьшить размеры и остановить рост узлов ЩЖ. Также за счёт этапного выполнения нескольких процедур ИЛФ возникла возможность лечения пациентов с многоузловым зобом. С учётом собственных наблюдений и литературных данных [8] ИЛФ использовали у пациентов 3-й группы (37 человек с рецидивным узловым зобом) при наличии достаточного объема ткани ЩЖ. Выполнение ИЛФ позволило добиться хороших результатов (в том числе и полного излечения) в течение 6 месяцев, причём при рецидивном узловом зобе результаты были лучше, чем при впервые выявленных узлах ЩЖ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ относительного уменьшения объема узла при рецидивном зобе после ИЛФ в зависимости от его исходного объема (M±sd)

Показатели узла	Узловой зоб, диффузно-узловой зоб (n = 583)	Рецидивный узловой зоб (n = 37)	p
Относительное уменьшение объема (ΔV%)	33,1±29,0	63,6±24,5	0,011

При узлах, располагающихся в потенциально «опасных» зонах, стали использовать методику безопасного доступа, при котором световод проводился в участки узла ЩЖ, максимально удалённые от сосудов, трахеи и пищевода, сам узел смещался иглой в безопасную зону. Для достижения эффекта стали моделировать различные варианты доступов, выбора мощности, режимов и продолжительности процедур, что позволило реализовать возможности ИЛФ при узлах большего размера. При исследовании было отмечено, что проведение ИЛФ наиболее оптимально при солидных узлах и узлах с небольшим количеством коллоида и кистозной жидкости (TIRADS2). Функциональная активность, васкуляризация, локализация, структура, число узлов на проведение ИЛФ влияния не оказывали. Также в 3 случаях ИЛФ использовали в качестве паллиативного и дополнительного воздействия при неоперабельном раке ЩЖ. Также одним из показаний к ИЛФ считаем категорический отказ пациента от операции или невозможность оперативного лечения в силу общего тяжёлого соматического состояния больного. В этой ситуации ИЛФ является единственным вариантом лечения, что особенно важно для пациентов с явлениями компрессии органов шеи. Не всегда целесообразно всеми силами добиваться полного исчезновения узла ЩЖ, в ряде случаев бывает достаточно добиться его уменьшения в объёме с замещением соединительной тканью, что предотвратит его дальнейший рост и функциональную автономию. Результаты лечения пациентов 2-й группы представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ относительного уменьшения объема узла после ИЛФ на 2-м этапе в зависимости от его исходного объема (M±sd)

Показатели узла	Исходный объем узла, см ³				
	≤ 0,5 (n = 88)	1,0–2,0 (n = 177)	2,0–3,0 (n = 243)	3,0–4,0 (n = 63)	> 4,0 (n = 49)
Относительное уменьшение объема (ΔV%)	39,2±24,4	35,2±15,3*	27,9±23,4	33,5±22,8	31,4±19,0*

Примечание: * – P < 0,05

По данным литературы [9], нет абсолютных противопоказаний к использованию данного метода лечения. Относительными противопоказаниями являются острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и лёгких, заболевания системы крови (лейкозы, гемофилия, выраженная тромбоцитопения), поражения паренхиматозных органов в стадии обострения, психические заболевания и пограничные состояния.

Заключение

Метод ИЛФ основан на необратимом локальном повреждении патологических тканей и отсутствии таковых повреждений со стороны здоровой окружающей ткани. Преимущества метода: избирательность воздействия, прогнозируемость хода процедуры и объёма разрушенной ткани, возможность подбора индивидуальных режимов и обработки глубоколежащих образований, хорошая переносимость пациентами — делают его практически безопасным, а при правильном выборе режимов высокоэффективным методом лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Александров Ю. К. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Пампутис С. Н. — набор материала, написание текста, редактирование; Патрунов Ю. Н. — набор материала, статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи; Беляков И. Е. — обработка фактического материала, статистическая обработка данных, редактирование; Могутов М. С. — набор и обработка материала, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александров Юрий Константинович — д. м. н., проф., зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: yka2000@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

РИНЦ Author ID: 507940

Поэтому показания к применению ИЛФ широки, устанавливаются индивидуально и основываются на целесообразности использования данного метода и оценке прогнозируемого соотношения «риск/эффективность». В условиях страховой медицины ИЛФ, не влияющая отрицательно на качество жизни пациентов, постепенно будет использоваться всё активнее. По степени воздействия ИЛФ приближается к оперативным вмешательствам, так как позволяет частично или полностью прицельно разрушить опухолевую ткань. С другой стороны, ИЛФ является ММХЛ, так как проводится без традиционных широких хирургических доступов с минимальным повреждением близлежащих тканей. При правильном выполнении ИЛФ фактически исключается повреждение сосудов, нервов, трахеи, пищевода.

Наиболее сложным и обсуждаемым вопросом ИЛФ помимо совершенствования техники выполнения операции остаётся отбор пациентов с узлами ЦЖ, поскольку решение принимается как врачом, так и пациентом.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Alexandrov Yu. K. — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Pamputis S. N. — typing, writing, editing; Patrunov Yu. N. — collection of material, statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Belyakov I. E. — processing of factual material, statistical data processing, editing; Mogutov M. S. — typing and processing of material, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandrov Yu. K. — Doctor of Medical Sciences, Prof., head. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: yka2000@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

RSCI Author ID: 507940



Пампутис С. Н. — д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: pamputis@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

РИНЦ Author ID: 828589

Патрунов Ю. Н. — к. м. н., зав. отделением ультразвуковой диагностики ЧУЗ Клиническая больница на ст. Ярославль ОАО РЖД

e-mail: unipatr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

РИНЦ Author ID: 938096

Могутов М. С. — д. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mogmikhail@mail.ru

РИНЦ Author ID: 100878

Беляков И. Е. — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: belyakovdoc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

РИНЦ Author ID: 507940

Литература/References

1. Салтыкова В. Г., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н. Отбор пациентов для малоинвазивных вмешательств на узлах щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;(2):187–94. [Saltykova VG, Aleksandrov YuK, Patrunov YuN. Selection of patients for minimally invasive interventions on thyroid nodes. *Tauride medico-biological Bulletin*. 2020;(2):187–94. (In Russ.)]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-187-194
2. Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С. и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;(S1):101–5. [Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, etc. Modern diagnostic and minimally invasive technologies in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(S1):101–5. (In Russ.)].
3. Привалов В. А., Козель А. И., Ревель-Муроз Ж. А. и др. Способ лечения узловых форм заболе-

Pamputis S. N. — Doctor of Medical Sciences, Prof. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: pamputis@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

RSCI Author ID: 828589

Patrunov Yu. N. — Candidate of Medical Sciences, head of Department of ultrasound diagnostic of Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of Yaroslavl, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: unipatr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

RSCI Author ID: 938096

Mogutov M. S. — Doctor of Medical Sciences, assistant prof. Department of radiation diagnostics and radiation therapy of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mogmikhail@mail.ru

RSCI Author ID: 100878

Belyakov I. E. — Candidate of Medical Sciences, assistant prof. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: belyakovdoc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

RSCI Author ID: 507940

ваний щитовидной железы. Патент на изобретение RU 2143933 C1, 10.01.2000. Заявка № 98104998/14 от 25.03.1998. [Privalov VA, Kozel AI, Revel-Muroz JA and others. A method of treating nodular forms of thyroid diseases. Patent for the invention RU 2143933 C1, 10.01.2000. Application No. 98104998/14 dated 03/25/1998. (In Russ.)].

4. Lu Zhang, Wei Zhou, Jian Qiao Zhou, Qian Shi, Teresa Rago, Giovanni Gambelunghe, Da Zhong Zou, Jun Gu, Man Lu, Fen Chen, Jie Ren, Wen Cheng, Ping Zhou, Stefano Spiezia, Enrico Papini & Wei Wei Zhan. 2022 Expert consensus on the use of laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2022;39:1, 1254–63. doi: 10.1080/02656736.2022.2122596
5. Петров В. Г., Созонов А. И., Бакшеев Е. Г. и др. Лазериндуцированная термотерапия узлов щитовидной железы с абляцией сосудов, питающих узел: методическое пособие для врачей-эндокринологов, врачей-хирургов,



- врачей ультразвуковой диагностики. — Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2022. — 84 с. [Petrov VG, Sozonov AI, Baksheev EG et. al. Laser-induced thermotherapy of thyroid nodules with ablation of vessels feeding the node. Methodical manual for endocrinologists, surgeons, ultrasound specialists. — Tyumen: RIC «Ivex», 2022. — 84 p. (In Russ.)].
6. Timofeeva LA, Sencha EA, Aleksandrov YuK et al. TIRADS Classification as a Malignancy Risk Stratification System // *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. — Cham: Springer Verlag, 2019. — P. 131–145. — EDN HZDWLD. ISBN 978-3-030-14450-0. — https://doi.org/10.1007/978-3-030-14451-7_7.
 7. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19:1159–65.
 8. Привалов В. А., Селиверстов О. В., Ревель-Муроз Ж. А. и др. Чрескожная лазериндуцированная термотерапия узлового зоба. *Хирургия*. 2001;4:10–3. [Privalov VA, Seliverstov OV, Revel-Muroz ZhA et al. Percutaneous laser-induced thermotherapy of nodular goiter. *Surgery*. 2001;4:10–3. (In Russ.)].
 9. Mauri G, Nicosia L, Della Vigna P et al. Percutaneous laser ablation for benign and malignant thyroid diseases. *Ultrasonography*. 2019 Jan;38(1):25–36. doi: 10.14366/usg.18034. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30440161; PMCID: PMC6323312.

О степени эффективности хирургического пособия при механической желтухе

Рыбачков В. В. , Майоров М. М. , Дряженков И. Г. , Дубровина Д. Е. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Проблема механической желтухи является одной из самых актуальных в абдоминальной хирургии. Это связано, прежде всего, с тем, что частота данной патологии неуклонно возрастает, а уровень летальности не имеет отчётливой тенденции к снижению. Хирургическая тактика при механической желтухе остаётся многовариантной, необходим дифференцированный подход в лечении данного контингента больных, который является определяющим в улучшении результатов хирургического пособия. **Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с механической желтухой калькулёзной этиологии. **Материалы и методы.** Проведён анализ результатов лечения и специально проведённых исследований у 554 больных с механической желтухой калькулёзной этиологии. Больным выполнялось ультразвуковое исследование, КТ, МРТ. Определяли концентрацию адреналина, норадреналина, дофамина, 11-оксикортикостероидов, гистамина и серотонина, а также токсических продуктов метаболизма. Состояние вегетативной нервной системы оценивали путём определения вегетативного индекса и математического анализа сердечного ритма при помощи вариационной пульсометрии. **Результаты.** Были оперированы все больные. Приоритетной являлась этапная хирургическая тактика, сочетающая эндоскопическую декомпрессию желчевыводящих путей с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии в ранние сроки госпитализации и открытое оперативное лечение после купирования клиники механической желтухи. Отмечено увеличение количества эндоскопических вмешательств в 3 раза. Летальность за весь период уменьшилась в 2,1 раза. Одной из причин полученных результатов является степень травматичности операции. Выполнено определение показателей сердечно-сосудистой, вегетативной нервной и симпатoadреналовой системы у больных, разделённых на три группы. В первой группе выполнена первичная открытая операция на желчных путях, во второй — эндоскопическая папиллосфинктеротомия и полостная операция на желчных путях, в третьей — только эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии оказывало наиболее щадящее действие на функционирование сердечно-сосудистой системы и нормализацию вегетативного гомеостаза. Объём оперативного пособия при механической желтухе оказывает влияние на содержание в плазме крови показателей симпатoadреналовой системы и биологически активных веществ. При выполнении полостных операций по сравнению с малоинвазивными в крови концентрация адреналина, норадреналина, серотонина, гистамина и 11-оксикортикостероидов возрастает в 1,5–2,5 раза. **Выводы.** Подтверждена эффективность и приоритет малоинвазивных операций при лечении механической желтухи. Применение эндоскопического разрешения билиарной гипертензии позволяет уменьшить уровень летальности на фоне устойчивой тенденции к нормализации показателей симпатoadреналовой системы и вариационной пульсометрии.

Ключевые слова: холедохолитиаз; механическая желтуха; эндоскопическая папиллосфинктеротомия; результаты лечения

Для цитирования: Рыбачков В. В., Майоров М. М., Дряженков И. Г., Дубровина Д. Е. О степени эффективности хирургического пособия при механической желтухе. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):8–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0008>

Поступила: 22 марта 2023 г. **Принята:** 24 марта 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

On the degree of effectiveness of surgical aids for mechanical jaundice

Rybachkov V. V. , Mayorov M. M. , Dryazhenkov I. G. , Dubrovina D. E. 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. The problem of mechanical jaundice is the most urgent in abdominal surgery. This is primarily because the frequency of this pathology is steadily increasing, and the mortality rate does not have a distinct downward trend. Surgical tactics in case of mechanical jaundice remains multivariate, and a differentiated approach is needed for treating this contingent of patients, which is decisive in improving the results of surgical aids. **The aim of the study.** To improve the results of treatment of patients with mechanical jaundice of calculous etiology. **Materials and methods.** The analysis of the results of treatment and specially conducted studies in 554 patients with mechanical jaundice of calculous etiology was carried out. The patients underwent ultrasound, CT, and MRI. The concentration of adrenaline, norepinephrine, dopamine, 11-oxycorticosteroids, histamine, and serotonin, as well

as toxic metabolic products were determined. The state of the autonomic nervous system was assessed by determining the autonomic index and mathematical analysis of the heart rate using variational pulsometry. **Results.** All the patients were operated on. Priority was given to stage-by-stage surgical tactics combining endoscopic decompression of the biliary tract with endoscopic papillosphincterotomy in the early stages of hospitalization and open surgical treatment after cupping the clinic of mechanical jaundice. There was a 3-fold increase in the number of endoscopic interventions. The mortality rate for the entire period decreased by 2.1 times. The reason for the results obtained is the degree of trauma of the operation. The parameters of the musculoskeletal, autonomic nervous, and sympathoadrenal systems were determined in patients divided into three groups. In the first group, primary open surgery on the biliary tract was performed, in the second — endoscopic papillosphincterotomy and abdominal surgery on the biliary tract, in the third — only endoscopic papillosphincterotomy. Endoscopic papillosphincterotomy had the most sparing effect on the functioning of the cardiovascular system and normalization of vegetative homeostasis. The volume of the surgical aid for mechanical jaundice affects the content of the sympathoadrenal system and biologically active substances in the blood plasma. When performing abdominal operations, compared with minimally invasive ones, the concentration of adrenaline, norepinephrine, serotonin, histamine, and 11-oxy corticosteroids in the blood increased by 1.5–2.5 times. **Conclusion.** The effectiveness and priority of minimally invasive operations for treating mechanical jaundice have been confirmed. The use of endoscopic resolution of biliary hypertension makes it possible to reduce the mortality rate against the background of a steady trend toward normalization of the indicators of the sympathoadrenal system and variational pulsometry.

Key words: choledocholithiasis; mechanical jaundice; endoscopic papillosphincterotomy; treatment results

For citation: Rybachkov VV, Mayorov MM, Dryazhenkov IG, Dubrovina DE. On the degree of effectiveness of surgical aids for mechanical jaundice. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):8–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0008>

Received: March 22, 2023. **Accepted:** March 24, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Актуальность

Проблема механической желтухи, бесспорно, является одной из самых актуальных в абдоминальной хирургии [1–3]. Это связано прежде всего с тем, что частота данной патологии неуклонно возрастает, а уровень летальности не имеет отчётливой тенденции к снижению. Не случайно появилось выражение, что это болезнь XX века. В настоящее время можно утверждать, что в XXI веке причины, приводящие к механической желтухе, остаются доминирующими и не позволяют снять остроту проблемы. Ежегодно в мире по поводу данного заболевания оперируются более 1 млн человек, и эта тенденция достаточно стабильна [4–8]. С внедрением в клиническую практику малоинвазивных технологий появились новые варианты лечения доброкачественной механической желтухи. Их эффективность, а также выбор оптимального пособия при механической желтухе на фоне острого холецистита и холангита, хронического холецистита, билиарного панкреатита, патологии дистального отдела холедоха и его ятрогенных повреждений в каждом случае требует отдельного рассмотрения [9–12]. Этиология механической желтухи поливалентна. Среди причин её появления преобладают доброкачественные факторы, которые в основном и определяют разнообразие течения механической желтухи с признаками самостоятельного заболевания. Именно поэтому в этих случаях необходим дифференцированный подход в лечении данного контингента больных, который является определяющим в улучшении результатов хирургического пособия [13–19]. Изложенные моменты явились отправными для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с механической желтухой калькулёзной этиологии.

Материалы и методы

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведённые исследования у 554 больных с механической желтухой калькулёзной этиологии, которые находились на лечении в клинике госпитальной хирургии Ярославского государственного медицинского университета за 18 лет. Среди них было 425 женщин (76,7%) и 129 мужчин (23,3%), возраст которых в 72,3% случаев превысил 60 лет и составил в среднем $63,8 \pm 7,8$ года.

С целью более полной динамической оценки основных количественных характеристик сроки наблюдения были разделены на три равных 6-летних периода с последующим сравнительным анализом распределения больных по полу и возрасту, вариантам клинического течения механической желтухи и особенностям хирургической тактики. В первом периоде было 177 больных, во втором периоде — 190, в третьем — 187.

При оценке клинической симптоматики в 91% случаев имел место выраженный болевой синдром, в 64,5% холангит на фоне лихорадки. В 9,3% наблюдений холедохолитиаз сочетался со стриктурой большого дуоденального соска, в 51,4% с острым холециститом. У 77% больных (27,1%) выявлен деструктивный холецистит, у 154 пациентов (27,9%) хроническое воспаление желчного пузыря. В 17,5% наблюдений (97 больных) желтуха развивалась после ранее выполненной холецистэктомии. Дилатация холедоха, по данным УЗИ, колебалась от 9 до 35 мм. В 21,9% наблюдений (121 больной) количество камней в холедохе колебалось от 2 до 5: в основном от 1 до 1,5 см в диаметре (71,5%). В 30% случаев уровень общего билирубина превышал норму более чем в 10 раз.

На фоне прогрессирования желтухи в плазме крови нарастала концентрация токсических соединений промежуточного метаболизма (метод хромато-масс-спектрометрии). Уровень диэтиламина превысил норму в 3,6 раза, нормального масляного альдегида более чем в 1000 раз, изовалерианового альдегида в 54 раза, изопропанола в 5,5 раза, метилизоцианида в 3,7 раза, триметиламина в 230 раз, этанола в 2,4 раза и этаннитрила в 4,4 раза. Нарастание эндогенной интоксикации сочеталось с повышением активности симпатоадреналовой системы. При этом на момент оперативного лечения концентрация адреналина в плазме крови по отношению к норме увеличилась на 285%, норадреналина на 108%, при снижении уровня дофамина более чем в 1,5 раза. На этом фоне уровень фактора некроза опухоли в плазме крови повышался в 5,6 раза. Есть все основания предполагать, что увеличение цитокиновой активности при механической желтухе является одним из пусковых моментов, ведущих к нарушению процессов биологического окисления со всеми вытекающими последствиями.

Результаты и обсуждение

Все обследованные больные были оперированы. Оперативное лечение сводилось к устранению причины желтухи. Приоритетной являлась этапная хирургическая тактика, сочетающая эндоскопическую

декомпрессию желчевыводящих путей с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в ранние сроки госпитализации и открытое оперативное лечение в более позднем периоде, после купирования клиники механической желтухи (табл. 1).

В общей сложности ЭПСТ была выполнена 368 больным (66,4% наблюдений). Из них у 234 пациентов (63,6%) она стала окончательным методом хирургической коррекции. Остальным 134 больным (36,4%), после эндоскопической ликвидации или снижения уровня механической желтухи, было выполнено открытое оперативное вмешательство на желчевыводящих путях.

186 (33,6%) больным ввиду прогрессирующей деструкции желчного пузыря либо при отсутствии технических возможностей выполнения ЭПСТ применялись различные виды первичных оперативных вмешательств через лапаротомный доступ. Холедохолитомия выполнена в общей сложности у 309 больных, холедоходуоденоанастомоз — у 10, холедохоеюноанастомоз — у 1.

В третий период число первичных открытых операций при механической желтухе сократилось в 3,5 раза, по сравнению с первым периодом, а эндоскопических выросло до 60,4%, т. е. в 3 раза. Это подтверждает эффективность и приоритет малоинвазивных хирургических технологий на современном этапе.

Таблица 1. Объем хирургических вмешательств и уровень летальности при механической желтухе

Объем операции	Периоды			Всего
	Первый	Второй	Третий	
Первичная открытая операция на желчных путях	61,6% / 8,3%	24,2% / 15,2%	12,9% / 3,7%	33,6% / 5,7%
ЭПСТ + операция на желчных путях	16,9% / 6,7%	32,1% / 1,6%	23% / 2,3%	24,2% / 3%
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	21,5% / 7,9%	43,7% / 3,6%	60,4% / 1,8%	42,2% / 3,4%

Примечания: числитель — количество оперированных больных в % (всего 554 пациента); знаменатель — уровень летальности в % к количеству больных в данном периоде.

Наиболее оптимальные условия для эффективного выполнения ЭПСТ — это единичные камни, размером до 15 мм. При камнях холедоха до 10 мм эффективность ЭПСТ составила 88,8%, при камнях от 10 мм до 15 мм — 60,2%, при конкрементах свыше 16 мм — 23,8%.

Осложнения после ЭПСТ возникли у 18 (4,9%) больных. У 4 (0,7%) пациентов было клинически значимое кровотечение, у 12 (2,2%) острый панкреатит, при этом у 3 (0,6%) развилась деструкция железы. У 2 (0,4%) больных вмешательство на большом дуоденальном сосочке осложнилось перфорацией задней стенки двенадцатиперстной кишки, у одного из них был парапапиллярный дивертикул. Обе пациентки были оперированы в первые сутки,

выполнено ушивание перфорации стенки двенадцатиперстной кишки, наружное дренирование холедоха и ретродуоденального пространства.

Наиболее оптимальные условия для эффективного выполнения ЭПСТ — это единичные камни, размером до 15 мм. При камнях холедоха до 10 мм эффективность ЭПСТ составила 88,8%, при камнях от 10 мм до 15 мм — 60,2%, при конкрементах свыше 16 мм — 23,8%.

Осложнения после ЭПСТ возникли у 18 (4,9%) больных. У 4 (0,7%) пациентов было клинически значимое кровотечение, у 12 (2,2%) острый панкреатит, при этом у 3 (0,6%) развилась деструкция железы. У 2 (0,4%) больных вмешательство на большом дуоденальном сосочке осложнилось перфо-

рацией задней стенки двенадцатиперстной кишки, у одного из них был парапапиллярный дивертикул. Обе пациентки были оперированы в первые сутки, выполнено ушивание перфорации стенки двенадцатиперстной кишки, наружное дренирование холедоха и ретродуоденального пространства.

В общей сложности из 554 больных с механической желтухой неблагоприятные исходы лечения имели место в 32 случаях (5,7%). В 24 наблюдениях (75,0%) это были пациенты с холедохолитиазом, осложнённым гнойным холангитом. Уровень летальности у пациентов старше 75 лет составил 7,7%. Максимальная летальность наблюдалась при остром холецистите (7,4%). При отсутствии острого воспаления желчного пузыря и у больных, ранее перенёвших холецистэктомию, частота неблагоприятных исходов была ниже в 2,1 и 1,5 раза. Наличие деструктивного холецистита у больных с механической желтухой увеличивало вероятность летального исхода в 2,5 раза. У больных, поступивших в первые трое суток, летальность составила менее 2,0%, более 8 суток — показатель летально-

сти увеличивался в 6 раз (11,8%). При уровне общего билирубина меньше 100 мкмоль/л летальность не превышала 3,6%, до 200–299 мкмоль/л летальность увеличивалась до 16,7% (в 4,6 раза), более 300 мкмоль/л — до 46,2%. Самой частой причиной летальности (43,8%) стала прогрессирующая печёчно-почечная недостаточность на фоне длительно существующей механической желтухи и острая коронарная недостаточность (25,0%). После эндоскопической папиллосфинктеротомии летальные исходы имели место у 4 больных и были связаны с развитием панкреонекроза, кровотечением и абдоминальной флегмоной.

Мониторинг общей летальности в течение периода наблюдения сводился к постепенному её снижению с 7,9 до 3,7%. В целом летальность за весь период наблюдения уменьшилась в 2,1 раза. Это свидетельствует, по-видимому, об оптимизации общего подхода в лечении больных с механической желтухой калькулёзной этиологии с приоритетным использованием малоинвазивной этапной хирургической тактики.

Таблица 2. Влияние степени травматичности операции на показатели нейругуморального статуса при механической желтухе

Показатели	Объём операции					
	ЭПСТ (n=40)		ЭПСТ + открытая операция (n=34)		Открытая операция (n=26)	
	До операции	1–3-и сутки	До операции	1–3-и сутки	До операции	1–3-и сутки
Гистамин (мкг/мл)	0,172±0,018	0,087±0,013*	0,145±0,017	0,198±0,021**	0,193±0,021	0,236±0,040**
Серотонин (мкг/мл)	0,212±0,023	0,144±0,013*	0,189±0,020	0,240±0,028	0,244±0,024	0,287±0,029**
аМо (ед./с)	63,6±4,4	52,5±4,8	67,6±8,4	72,2±6,7	65,7±4,3	81,4±7,4*
ΔX (с)	0,10±0,01	0,16±0,02	0,11±0,02	0,10±0,01*	0,10±0,01	0,08±0,01*
ИН (ед.)	320±25	165±18	310±32	365±52*	331±41	501±62*
ВИ	– 9,71±2,23	– 6,07±1,15	– 10,02±2,26	– 11,24±3,06	– 14,12±4,20	– 11,87±3,12
Адреналин (мкг/мл)	0,201±0,015	0,124±0,012*	0,172±0,015	0,215±0,019**	0,190±0,015	0,246±0,020*/**
Норадреналин (мкг/мл)	0,231±0,019	0,175±0,017*	0,202±0,017	0,312±0,025 */**	0,190±0,015	0,246±0,020*/**
Дофамин (мкг/мл)	0,054±0,005*	0,078±0,009*	0,057±0,006	0,047±0,006**	0,049±0,006	0,040±0,007**
11-ОКС (мкг/мл)	1,84±0,31	1,43±0,28	1,67±0,26	2,15±0,33	1,99±0,38	2,41±0,52

Примечания: * — достоверная разница с исходным состоянием при $p < 0,05$; ** — достоверная разница 2-й и 3-й групп с группой 1 (ЭПСТ) при $p < 0,05$.

Вероятно, одной из причин полученных результатов может являться степень травматичности операции. В этой связи были проведены специальные

исследования в клинике у 100 пациентов, разделённых на три группы по характеру выполненного оперативного вмешательства. В первой группе боль-

ным выполнена только эндоскопическая папиллосфинктеротомия, во второй — ЭПСТ и полостная операция на желчных путях, в третьей — только полостная операция на желчных путях.

В результате установлено, что оперативное пособие с низким уровнем хирургической агрессии сопровождалось степенью нормализации в раннем послеоперационном периоде в плазме крови адреналина, норадреналина, дофамина, 11-оксипролина, гистамина, серотонина, а также индекса напряжения (данные вариационной пульсометрии) и вегетативного индекса (табл. 2). При повышении травматичности операции на 3-и сутки послеоперационного периода тенденция к нормализации перечисленных показателей гомеостаза заметно снижается.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В. В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Майоров М. М. — набор материала, написание текста, редактирование; Дряженков И. Г. — набор материала, статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи; Дубровина Д. Е. — обработка фактического материала, статистическая обработка данных, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

Майоров Михаил Михайлович — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: MuXail-10@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0007-8595-7248>

РИНЦ Author ID: 796441

Выводы

Приоритетным направлением при хирургическом лечении механической желтухи являются малоинвазивные операции, направленные на восстановление желчеоттока естественным путём. Их частота выросла в 3 раза и в 63,8% случаев является методом выбора.

Частота летальности при механической желтухе определяется степенью травматичности оперативного пособия. Это сопровождается снижением неблагоприятных исходов более чем в 2 раза, на фоне нормализации симпатоадреналовой системы и концентрации биологически активных веществ.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Mayorov MM — typing, writing, editing; Dryazhenkov IG — collection of material, statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article; Dubrovina DE — processing of factual material, statistical data processing, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Rybachkov Vladimir V. — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

RSCI Author ID: 568940

Mayorov Mikhail M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: MuXail-10@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0007-8595-7248>

RSCI Author ID: 796441

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

РИНЦ Author ID: 315018

Дубровина Дина Евгеньевна — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dinusya2004@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-0251-7545>

РИНЦ Author ID: 789638

Dryazhenkov Igor G. — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

RSCI Author ID: 315018

Dubrovina Dina E. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dinusya2004@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-0251-7545>

RSCI Author ID: 789638

Литература/References

1. Брискин Б. С., Дибиров М. Д., Рыбаков Г. С. и др. Хирургическая тактика при остром холецистите и холедохолитиазе, осложнённом механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008;(3):15–9. [Briskin BS, Dibirov MD, Rybakov GS i dr. Khirurgicheskaya taktika pri ostrom kholetsistite i kholedokholitiazе, oslozhenennom mekhanicheskoy zheltukhoy u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2008;(3):15–9. (In Russ.)].
2. Ветшев П. С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция). *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;16(3):50–7. [Vetshev PS. Mekhanicheskaya zheltukha: prichiny i diagnosticheskiye podkhody (lektsiya). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011;16(3):50–7. (In Russ.)].
3. Harju J, Kokki H, Pääkkönen M, et. al. Feasibility of minilaparotomy versus laparoscopic cholecystectomy for day surgery: a prospective randomised study. *Scand. J. Surg.* 2010;99(3):132–6. doi: 10.1177/145749691009900306
4. Луцевич О. Э., Гордеев С. А., Прохоров Ю. А. Эндохирургические методики в лечении больных желчнокаменной болезнью. *Хирургия*. 2007;(7):16–20. [Lutsevich OE, Gordeyev SA, Prokhorov YuA. Endokhirurgicheskiye metodiki v lechenii bolnykh zhelchnokamennoy boleznyu. *Khirurgiya*. 2007;(7):16–20. (In Russ.)].
5. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Стойко Ю. М. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008;13(4):96–105. [Shevchenko YuL, Vetshev PS, Stoyko YuM. Diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri sindrome mekhanicheskoy zheltukhi. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2008;13(4):96–105. (In Russ.)].
6. Стойко Ю. М., Левчук А. Л., Бардаков В. Г., и др. Возможности современных методов диагностики и обоснования хирургической тактики при механической желтухе. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2009;(2):24–32. [Stoyko YuM, Levchuk AL, Bardakov VG, i dr. Vozmozhnosti sovremennykh metodov diagnostiki i obosnovaniya khirurgicheskoy taktiki pri mekhanicheskoy zheltukhe. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2009;(2):24–32. (In Russ.)].
7. Jing Kong, Shuo-Dong Wu, Guo-Zhe Xian, et al. Complications Analysis with Postoperative Cholechoscopy for Residual Bile Duct Stones. *World Journal of Surgery*. 2010;34(3):574–80. doi: 10.1007/s00268-009-0352-4
8. Samardzic J, Latic F, Kraljic D, et. al. Treatment of common bile duct stones, is the role of ERCP changed in era of minimally invasive surgery? *Med Arh.* 2010;64(3):187–8. PMID: 20645517.
9. Гальперин Э. И., Момунова О. Н. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2014;(2):5–9. [Galperin EI, Momunova ON. Klassifikatsiya tyazhesti mekhanicheskoy zheltukhi. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2014;(2):5–9. (In Russ.)].
10. Рыбачков В. В., Дряженков И. Г., Гужков О. Н. и др. Механическая желтуха. — Ярославль: Изд. дом ЯГТУ, 2015. — С. 197. [Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Guzhkov ON i dr. Mekhanicheskaya zheltukha. Yaroslavl: Izd. dom YaGTU, 2015. P. 197. (In Russ.)].
11. Фёдоров В. Э., Гусев К. А. Индивидуализация тактики ведения больных механической жел-



- тухой при остром калькулёзном холецистите. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1):618–22. [Fedorov VE, Gusev KA. Individualizatsiya taktiki vedeniya bolnykh mekhanicheskoy zhel-tukhoi pri ostrom kalkuleznom kholetsistite. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2015;(1):618–22. (In Russ.)].
12. Lu Y, Zhang BY, Zhao C, et al. Effect of obstructive jaundice on hemodynamics in the liver and its clinical significance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;(8):494–7. PMID: 19822492.
13. Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. — М.: Видар-М, 2006. — 568 с. [Galperin EI, Vetshev PS. *Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putey*. М.: Vi-dar-M, 2006. 568 p. (In Russ.)].
14. Дряженков Г. И., Дряженков И. Г. Хирургия печёчных протоков. — Ярославль: ОАО «Рыбинский дом печати», 2009. 230 с. [Dryazhenkov GI, Dryazhenkov IG. *Khirurgiya pechenochnykh protokov*. Yaroslavl: ОАО Rybinskiy dom pechaty, 2009. 230 p. (In Russ.)].
15. Шаповальянц С. Г., Ардасенов Т. Б., Фёдоров Е. Д. и др. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза, осложнённого механической желтухой, у больных с изменённой анатомией билиодуоденальной области. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2011;(10):35–8. [Shapoval'yants SG, Ardasenov TB, Fedorov ED et al. The surgical tactics of treatment of the choledocholithiasis, complicated by the obstructive jaundice, in patients with the altered bilioduodenal anatomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2011;(10):35–8. (In Russ.)].
16. Прудков М. И., Ковалевский А. Д., Натрошвили И. Г. Эндоскопические, чрезфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;18(1):42–53. [Prudkov MI, Kovalevskiy AD, Natroshvili IG. Endoskopicheskiye, chrezfistulnyye i transabdominalnyye vmeshatelstva pri kholangiolitiae. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013;18(1):42–53. (In Russ.)].
17. Панченков Д. Н., Иванов Ю. В., Сазонов Д. В. и др. Новые подходы к профилактике острого постманипуляционного панкреатита при эндоскопических вмешательствах на общем желчном протоке. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(6):32–40. [Panchenkov DN, Ivanov YuV, Sazonov DV i dr. Novyye podkhody k profilaktike ostrogo postmanipulyatsionnogo pankreatita pri endoskopicheskikh vmeshatelstvakh na obshchem zhelchnom protoke. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2016;22(6):32–40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/endoskop201622632-40>.
18. Chan HH, Lai KH, Lin CK, et al. Impact of food on hepatic clearance of patients after endoscopic sphincterotomy. *J. Chin. Med. Assoc.* 2009;72(1):10–4. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70013-9
19. Yoo KS, Lehman GA. Endoscopic management of biliary ductal stones. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010;39(2):209–27. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.0

Критерии отбора пациентов для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии

Пампутис С. Н.¹ , Александров Ю. К.¹ , Патрунов Ю. Н.² , Беляков И. Е.¹ , Лопатникова Е. Н.¹ 

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² – ЧУЗ Клиническая больница на ст. Ярославль ОАО РЖД, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Малоинвазивные ультразвук-контролируемые вмешательства являются перспективными методами лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с доказанным клиническим эффектом. При наличии объективных преимуществ минимально инвазивной ультразвук-контролируемой поэтапной паратиреоидэктомии, не полностью сформированы показания к её выполнению и отсутствует единое мнение о критериях отбора пациентов. Целью исследования явилось формирование критериев отбора пациентов с ПГПТ для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии. За 2012–2020 гг. поэтапная паратиреоидэктомия была выполнена 61 пациенту. Выполняли поэтапную паратиреоидэктомию согласно оригинальной методике (патент RU № 2392898 «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза»). Показания к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза определяли используя российские клинические рекомендации. По результатам, полученным в отдалённом послеоперационном периоде, эффективность поэтапной паратиреоидэктомии составила 90,2%. Такой показатель достигнут в результате в том числе строгого отбора пациентов. На основе анализа полученных результатов сформированы критерии отбора пациентов и противопоказания для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз; лазерная абляция; поэтапная паратиреоидэктомия; околощитовидная железа

Для цитирования: Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н., Беляков И. Е., Лопатникова Е. Н. Критерии отбора пациентов для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):15–20. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0009>

Поступила: 28 марта 2023 г. **Принята:** 29 марта 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Criteria for selecting patients to perform staged parathyroidectomy

Pamputis S. N.¹ , Aleksandrov Yu. K.¹ , Patrunov Y. N.² , Belyakov I. E.¹ , Lopatnicova E. N.¹ 

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of Yaroslavl, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Low-invasive ultrasound-controlled interventions are promising methods for treating primary hyperparathyroidism (PHPT) with proven clinical effects. In the presence of objective advantages of low-invasive ultrasound-controlled staged parathyroidectomy, indications for its implementation are not fully formed, and there is no consensus on the criteria for selecting patients. The study formed the criteria for selecting patients with primary hyperparathyroidism to perform staged parathyroidectomy. In 2012–2020, staged parathyroidectomy was performed in 61 patients. Staged parathyroidectomy was performed according to the original technique (patent RU No. 2392898 "Method of treatment of primary and secondary hyperparathyroidism"). Indications for the surgical treatment of PHPT were determined using Russian clinical guidelines. According to the results obtained during the long-term postoperative period, the effectiveness of staged parathyroidectomy was 90.2%. This indicator was achieved because of other things and strict selection of patients. Based on the analysis of the results obtained, the criteria for selecting patients and contraindications for performing staged parathyroidectomy were formed.

Keywords: hyperparathyroidism; laser ablation; staged parathyroidectomy; parathyroid gland

For citation: Pamputis SN, Aleksandrov YuK, Patrunov YN, Belyakov IE, Lopatnicova EN. Criteria for selecting patients to perform staged parathyroidectomy. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):15–20. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0009>

Received: March 28, 2023. **Accepted:** March 29, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Минимально инвазивные вмешательства в хирургии с течением времени вызывают всё больший интерес, что способствует появлению и разработке новых технологий. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), радикальным лечением которого является только хирургическое, не является исключением. Для малоинвазивного хирургического лечения этого заболевания разработан целый ряд малоинвазивных ультразвук-контролируемых методик. К ним относятся инъекции кальцийтриола и склерозантов в ткань околощитовидной железы (ОЩЖ), радиочастотная, микроволновая и лазерная абляция [1, 2]. Одной из наиболее перспективных методик является чрескожная лазерная абляция (ЧЛА).

Паратиреоидэктомия, выполняемая скальпелем или с помощью эндоскопического оборудования, подразумевает одномоментное удаление увеличенной ОЩЖ (одномоментная паратиреоидэктомия). В отличие от неё, минимально инвазивная ультразвук-контролируемая паратиреоидэктомия с использованием ЧЛА предполагает прицельное поэтапное удаление (поэтапная паратиреоидэктомия) увеличенной железы без ущерба окружающей ткани [3, 4].

В научной литературе, посвящённой применению данных малоинвазивных методик, немало встречается работ, указывающих на их эффективность. Так, *Jiang T et al.*, *Пампутис С. Н. с соавт.* и *Xiao-Jing Cao et al.* [5–7] указывают на эффективность ЧЛА, в результате которой происходит снижение основных лабораторных показателей (уровней паратиреоидного гормона и ионизированного кальция). Авторы *Zhao J et al.* и *Haoyang Ma et al.* [8, 9] считают, что микроволновая абляция (МВА) является эффективным способом лечения ПГПТ с техническим успехом в 100% и клиническим успехом в 89,4% случаев [10, 11]. При этом результаты одномоментной паратиреоидэктомии и МВА считаются сопоставимыми [12], но МВА приводит к значительно меньшей кровопотере, значительно меньшим временным затратам и значительно меньшему косметическому дефекту на шее [13].

На фоне положительных оценок малоинвазивных ультразвук-контролируемых методик, встречаются исследования, указывающие на больший риск развития персистенции заболевания по сравнению с одномоментной паратиреоидэктомией. Причина, по мнению авторов, заключается в том, что при одномоментной паратиреоидэктомии удаление ОЩЖ происходит под прямым визуальным наблюдением, а при поэтапной паратиреоидэктомии только при УЗ-наблюдении [14].

При наличии объективных преимуществ минимально инвазивной поэтапной паратиреоидэктомии

под УЗ-навигацией не сформированы чёткие показания к её выполнению и отсутствует единое мнение о её эффективности, что говорит о необходимости проведения дальнейших целенаправленных исследований [15].

Несмотря на это, хирурги, владеющие поэтапной минимально инвазивной УЗ-контролируемой паратиреоидэктомией, считают её безопасным и эффективным способом устранения причины ПГПТ [16, 17].

Цель исследования. Формирование критериев отбора пациентов с первичным гиперпаратиреозом для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии.

Материалы и методы

По результатам прямого ретроспективного исследования данных за 2012–2020 гг., в клинике хирургических болезней Ярославского государственного медицинского университета было выполнено оперативное лечение в виде поэтапной паратиреоидэктомии 61 пациенту с первичным гиперпаратиреозом. Средний возраст в исследуемой группе составил $57,12 \pm 12,3$ года. Согласно требованиям этического комитета от всех пациентов получено информированное согласие на выполнение обследования.

Для подтверждения диагноза ПГПТ использовали лабораторную диагностику: определение уровней паратиреоидного гормона (ПТГ) и ионизированного кальция (Ca^{++}), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора (Р) и витамина Д; в суточной моче определяли экскрецию кальция ($\text{Ca}_{\text{сут. м.}}$). В качестве топической диагностики использовали УЗИ околощитовидных желёз (УЗИ ОЩЖ), тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с определением уровня ПТГ (ТАПБ/ПТГ).

В качестве хирургического лечения использовали ультразвук-контролируемую поэтапную паратиреоидэктомию с использованием ЧЛА. Метод подразумевает удаление ОЩЖ за несколько сеансов (поэтапное удаление). В качестве источника использовали диодный медицинский лазер «Лами». Поэтапную паратиреоидэктомию выполняли согласно оригинальной методике (патент RU № 2392898 «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза»). Показания к хирургическому лечению ПГПТ определяли используя российские клинические рекомендации.

Эффективность проведённого лечения оценивали в послеоперационном периоде по определению уровней ПТГ и Ca^{++} в крови (первые сутки, через 1 и 6 месяцев, через 5 лет). При снижении уровня ПТГ до нормальных значений и снижении уровня Ca^{++} до нормо- или гипокальциемии считали проведённое оперативное лечение эффективным.

Результаты и их обсуждение

В отдалённом послеоперационном периоде достижение целевых уровней основных лабораторных показателей у этих пациентов выявлено в 90,2% случаев. Такой показатель достигнут в результате в том числе строгого отбора пациентов. Недостаточно эффективной поэтапная паратиреоидэктомия оказалась лишь в 9,8% случаев. Отсутствие необходимого эффекта от выполненной поэтапной паратиреоидэктомии связано с выявлением ещё одной ОЩЖ или с незаключенностью лечения (недостаточное количество сеансов ЧЛА). Данная ситуация успешно компенсировалась повторным выполнением поэтапной паратиреоидэктомии.

Результаты лабораторной диагностики на дооперационном и послеоперационном этапах у пациентов с эффективно выполненным оперативным лечением представлены в таблице. Целевые значения основных лабораторных показателей были достигнуты через 1 месяц после ЧЛА. В отдалённом послеоперационном периоде значения этих лабораторных показателей также оставались на целевом уровне.

Таблица. Средние уровни лабораторных показателей в пред- и послеоперационном периоде

Период	Поэтапная паратиреоидэктомия	
	ПТГ	Ca ⁺⁺
До операции	153,9±7,51	1,29±0,01
1 месяц	45,0±2,3	1,12±0,01
6 месяцев	39,1±2,15	1,13±0,008
1 год	44,2±2,29	1,13±0,01
5 лет и более	56,9±6,1	1,15±0,01

Проанализировав полученные результаты, мы определили факторы, положительно и отрицательно влияющие на результат лечения.

Наибольшая эффективность поэтапной паратиреоидэктомии просматривается у пациентов с наличием одной изменённой ОЩЖ. По нашим собственным данным, выполнение ЧЛА у пациентов с наличием нескольких изменённых ОЩЖ не эффективно в связи с увеличением второй ОЩЖ с этой же стороны после ЧЛА. Такого же мнения придерживаются и *Wu W et al.* (2021 г.), которые указывают на эффективность МВА при наличии именно одной изменённой ОЩЖ.

Зарубежные авторы также неоднозначно относятся к эффективности минимально инвазивных методов лечения при наличии нескольких увеличенных ОЩЖ. Так, *Haoyang Ma et al.* [18] считают, что применение минимально инвазивных методик, в частности микроволновой абляции, менее эффек-

тивно при наличии более одной ОЩЖ, что требует проведения дополнительных исследований [19].

Основопологающим фактором для проведения поэтапной паратиреоидэктомии считаем подтверждение наличия и расположения увеличенной ОЩЖ с помощью двух последовательно выполняемых инструментальных методов топической диагностики: УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с определением уровня ПТГ в аспирационном материале [20].

Не менее важным фактором, от которого зависит возможность выбора именно поэтапной паратиреоидэктомии, является расположение ОЩЖ. Наилучшие результаты получены при расположении увеличенных ОЩЖ в ортотопическом положении с удобным доступом. Расположение увеличенной ОЩЖ в ортотопии, но в непосредственной близости от пищевода, трахеи или паравазально (прилегая к общей сонной артерии) обуславливает повышенный риск повреждения жизненно важных анатомических образований и влечёт за собой отказ от выполнения поэтапной паратиреоидэктомии.

Не менее важным фактором является объём увеличенной ОЩЖ. Наилучшие результаты поэтапной паратиреоидэктомии получены при ОЩЖ с длиной не более 2 см и объёмом до 0,2 см³.

Форма ОЩЖ также оказывает влияние на результат поэтапной паратиреоидэктомии. По нашим данным, наиболее предпочтительной можно считать овальную или продолговатую форму. При удлинённой или вытянутой форме ОЩЖ возникает риск развития осложнений, связанных с перемещением иглы внутри железы.

Существенным фактором, влияющим на эффективность поэтапной паратиреоидэктомии, является структура увеличенной ОЩЖ. Редко встречающиеся и обнаруживающиеся в основном случайно при плановом проведении УЗИ шеи кисты ОЩЖ являются, как правило, нефункционирующими [21]. При обнаружении кисты ОЩЖ показан другой вариант малоинвазивного лечения — склеротерапия. Кисты ОЩЖ с тканевым компонентом подлежат минимально инвазивному лечению в комбинации склеротерапии и ЧЛА.

Визуализация афферентной артерии — также фактор, влияющий на результат поэтапной паратиреоидэктомии. Визуализировать афферентную артерию особенно важно при больших размерах ОЩЖ, поскольку для большей эффективности поэтапной паратиреоидэктомии сначала необходимо проводить ЧЛА зоны, прилежащей к артерии, с целью выключения питания, а затем остальных зон железы.

Помимо факторов, связанных с ультразвуковой визуализацией, мы определили и клинические кри-

терии, которые должны быть учтены при планировании поэтапной паратиреоидэктомии.

По нашим данным, поэтапная паратиреоидэктомия показана пациентам с лабораторно подтвержденным ПГПТ, удовлетворяющим ультразвуковым критериям, с наличием противопоказаний для выполнения или которые отказываются от выполнения одномоментной паратиреоидэктомии. Особенно это касается пожилых пациентов с высоким анестезиологическим риском. Данное утверждение основано на амбулаторно-поликлиническом выполнении поэтапной паратиреоидэктомии без применения какого-либо варианта обезболивания.

Считаем, что поэтапная паратиреоидэктомия показана и пациентам с персистирующим ПГПТ. Эффективность поэтапной паратиреоидэктомии у пациентов этой группы, удовлетворяющих ультразвуковым критериям, обусловлена локальностью разрушения в связи с высокой точностью попадания в ОЩЖ, несмотря на наличие рубцовых изменений. При этом повторные одномоментные паратиреоидэктомии в условиях рубцового процесса повышают риск интраоперационных осложнений и снижают эффективность оперативного лечения.

На основании проведенного исследования, к факторам, указывающим на невозможность выполнения поэтапной паратиреоидэктомии, мы отнесли размер ОЩЖ более 2 см; наличие двух и более ОЩЖ; острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей; заболевания системы крови (лейкозы, гемофилия, тромбоцитопения); заболевания паренхиматозных органов в стадии обострения; психические заболевания.

Таким образом, по результатам проведенного исследования мы определили критерии, влияющие на возможность проведения и эффективность поэ-

тапной паратиреоидэктомии. Критериями отбора пациентов для выполнения поэтапной паратиреоидэктомии являются: лабораторно подтвержденный ПГПТ с наличием одной измененной ОЩЖ, подтверждение наличия ОЩЖ по УЗИ и ТАПБ/ПТГ; размер измененной ОЩЖ не более 2 см в длину и объемом 0,2 см³; расположение измененной ОЩЖ вдали от жизненно важных анатомических структур: пищевода, трахеи, общей сонной артерии, внутренней яремной вены. При соблюдении критериев отбора проведение поэтапной паратиреоидэктомии возможно пациентам с лабораторно подтвержденным ПГПТ, пожилым пациентам с тяжелой сопутствующей патологией и высоким анестезиологическим риском; пациентам, имеющим показания к хирургическому лечению, но воздерживающимся от его выполнения; пациентам с персистирующим ПГПТ (при условии ультразвуковой визуализации ОЩЖ).

Заключение

При наличии показаний к хирургическому лечению, хирург определяет соответствие пациента критериям отбора для проведения поэтапной паратиреоидэктомии. При соответствии этим критериям, в профессиональных руках хирурга и специально подготовленного врача ультразвуковой диагностики, поэтапная паратиреоидэктомия превращается в высокоэффективный способ ликвидации причины ПГПТ, приближенный к хирургическим вмешательствам. При этом обладающий существенными преимуществами перед одномоментной паратиреоидэктомией в виде минимальной травматизации тканей, выполнения в амбулаторно-поликлинических условиях, отсутствия необходимости применения наркоза и отсутствия косметического дефекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Пампутис С. Н., Александров Ю. К. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Патрунов Ю. Н., Беляков И. Е., Лопатникова Е. Н. — набор материала, статистическая обработка, написание текста.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Pamputis S. N., Aleksandrov Yu. K. — the concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Patrunov Y. N., Belyakov I. E., Lopatnicova E. N. — a set of material, statistical processing, writing text.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пампутис С. Н. — д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: pamputis@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

РИНЦ Author ID: 828589

Александров Ю. К. — д. м. н., проф., зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: yka2000@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

РИНЦ Author ID: 507940

Патрунов Ю. Н. — к. м. н., зав. отделением ультразвуковой диагностики ЧУЗ Клиническая больница на ст. Ярославль ОАО РЖД

e-mail: unipatr@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

РИНЦ Author ID: 938096

Беляков И. Е. — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: belyakovdoc@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

РИНЦ Author ID: 507940

Лопатникова Е. Н. — к. м. н., доцент кафедры терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: elopatnicova@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-9449-3955>

РИНЦ Author ID: 713889

Литература/References

1. Pamputis S, Patrunov Y, Sencha A et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous laser ablation in patients with primary Hyperparathyroidism // European Congress of Radiology, Vienna, Austria, March 2017. — P. 0178.
2. Eun Ju Ha, Jung Hwan Baek, Sun Mi Baek. Minimally Invasive Treatment for Benign Parathyroid Lesions: Treatment Efficacy and Safety Based on Nodule Characteristics. *Korean Journal of Radiology*. August 2020;21(12). doi: 10.3348/kjr.2020.0037
3. Пампутис С. Н., Лопатникова Е. Н. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция у больных с первичным и вторичным гиперпаратиреозом // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 25–28 мая 2014. — С. 472.
4. Lifeng Gong, Weigang Tang, Jingkui Lu, Wei Xu. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A Meta-analysis. *International Journal of Surgery* (London,

ABOUT THE AUTHORS

Pamputis S. N. — Doctor of Medical Sciences, Prof. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: pamputis@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7880-1081>

RSCI Author ID: 828589

Aleksandrov Yu. K. — Doctor of Medical Sciences, Prof., head. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: yka2000@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7581-1543>

RSCI Author ID: 507940

Patrunov Yu. N. — Candidate of Medical Sciences, head of Department of ultrasound diagnostic of Clinical Hospital Russian Railways-Medicine of Yaroslavl, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: unipatr@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8028-2225>

RSCI Author ID: 938096

Belyakov I. E. — Candidate of Medical Sciences, assistant prof. Department of surgical diseases of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: belyakovdoc@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7025-9646>

RSCI Author ID: 507940

Lopatnicova E. N. — Candidate of Medical Sciences, assistant prof. Department of Therapy, Faculty of Pediatrics of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: elopatnicova@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-9449-3955>

RSCI Author ID: 713889

- England). August 2019;70. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.004
5. Jiang T, Chen F, Zhou X, Hu Y. Percutaneous Ultrasound — Guided Laser Ablation with Contrast — Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series. *Int. J. Endocrinol.* 2015;673:604. doi: 10.1155/2015/673604
 6. Пампутис С. Н. Оценка эффективности чрескожной лазерной абляции при лечении первичного гиперпаратиреоза. *Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки.* М.: Научные технологии. 2018;(4):151–4.
 7. Xiao-Jing Cao, Zhen-Long Zhao, Ying Wei, Ming-An Yu. Efficacy and safety of microwave ablation treatment for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hyperthermia.* January 2020;37(1):316–23. doi: 10.1080/02656736.2020.1744741]
 8. Zhao J, Qian L, Zu Y et al. Efficacy of ablation therapy for secondary hyperparathyroidism by ultrasound guided percutaneous thermoablation. *Ultrasound. Med. Biol.* 2016;42(5):1058–65.
 9. Haoyang Ma, Chun Ouyang, Yaoyu Huang Ningning Wang. Comparison of microwave ablation treatments in patients with renal secondary and primary hyperparathyroidism. *Renal Failure.* November 2020;42(1):66–76. doi: 10.1080/0886022X.2019.1707097
 10. Zhen-Long Zhao, Ying Wei, Li-Li Peng, Ming-An Yu. Complications encountered in the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism with microwave ablation — a retrospective study. *International Journal of Hyperthermia.* January 2019;36(1):1264–71. doi: 10.1080/02656736.2019.1699965
 11. Ying Wei, Cheng-Zhong Peng, Shu-Rong Wang, Jun-Feng He. Effectiveness and Safety of Thermal Ablation in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* April 2021. doi: 10.1210/clinem/dgab240
 12. Zongli Diao, Linxue Qian, Changsheng Teng, Na Zhang. Microwave ablation versus parathyroidectomy for severe secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis: a retrospective multicenter study. *International Journal of Hyperthermia.* January 2021;38(1):213–9. doi: 10.1080/02656736.2021.1885754
 13. Fangyi Liu, Xiaoling Yu, Zhoulu Liu, Zhi Qiao. Comparison of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *International Journal of Hyperthermia.* January 2019;36(1):835–40. doi: 10.1080/02656736.2019.1645365
 14. Lifeng Gong, Weigang Tang, Jingkui Lu, Wei Xu. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A Meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England).* August 2019;70. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.004
 15. Ying Wei, Cheng-Zhong Peng, Shu-Rong Wang, Jun-Feng He. Effectiveness and Safety of Thermal Ablation in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism: A Multicenter Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* April 2021. doi: 10.1210/clinem/dgab240
 16. Liu C, Wu B, Huang P et al. US — Guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: feasibility and safety study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016;27(6):867–75.
 17. Jung Hwan Baek, Auh Whan Park. Radiofrequency and Laser Ablation of Thyroid Nodules and Parathyroid Adenoma. January 2021. doi: 10.1016/B978-0-323-66127-0.00016–8
 18. Haoyang Ma, Chun Ouyang, Yaoyu Huang Ningning Wang. Comparison of microwave ablation treatments in patients with renal secondary and primary hyperparathyroidism. *Renal Failure.* November 2020;42(1):66–76. doi: 10.1080/0886022X.2019.1707097
 19. Xiao-Jing Cao, Zhen-Long Zhao, Ying Wei, Li-Li Peng, Yan Li & Ming-An Yu. Efficacy and safety of microwave ablation treatment for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hyperthermia.* 2020;37:1, 316–23. doi: 10.1080/02656736.2020.1744741
 20. Пампутис С. Н., Александров Ю. К., Патрунов Ю. Н. Верификация патологических изменений околощитовидных желез по результатам определения уровня паратиреоидного гормона в аспирационном материале. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2013;(5):40–4.
 21. Silva Rita, Cavadas Daniela, Vicente Carla, Coutinho Jose. Parathyroid cyst: differential diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 10;13(10):e232017. doi: 10.1136/bcr-2019-232017

Цифровая культура в учреждениях здравоохранения

Габидуллина Л. Ф. 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

В статье рассматривается цифровая культура как особая среда, оказывающая формирующее влияние на общество. Интерактивное поведение и гипертекстуальность в цифровой культуре формируют клиповое восприятие, наталкивая на появление новых паттернов мышления. Результатом данного явления может стать глубокий разрыв между культурными кодами.

Ключевые слова: цифровая культура; ценности цифрового общества; интерактивность; вовлечённость; паттерны мышления

Для цитирования: Габидуллина Л. Ф. Цифровая культура в учреждениях здравоохранения. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0010>

Поступила: 02 марта 2023 г. **Принята:** 07 марта 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Digital culture in health facilities

Gabidullina L. F. 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

This article examines digital culture as a special environment that has a formative influence on society. Interactive behavior and hypertextuality in digital culture form clip perception, prompting the emergence of new patterns of thinking. The result of this phenomenon may be a deep gap between cultural codes.

Keywords: digital culture; values of digital society; interactivity; engagement; patterns of thinking

For citation: Gabidullina LF. Digital culture in health facilities. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0010>

Received: March 02, 2023. **Accepted:** March 07, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Здравоохранение — это особая сфера деятельности, обеспечивающая право граждан на охрану здоровья. Сегодня в быстроменяющемся мире условия оказания медицинских услуг требуют изменений в системе культуры здравоохранения.

Если вчера цифровые технологии являлись инструментом, которые облегчали выполнение каких-либо функций или задач, то сегодня мы погружены в новую цифровую реальность. Как в любой реальности, в цифровом мире возникает особый феномен, который мы называем **цифровой культурой**. Рядом с нами живут особые этносы — цифровые племена, у которых свой язык, свои традиции, свой ореол обитания, своя культура. В этой статье будет раскрыта тайна цифровой культуры. Вы познакомитесь с глобальными изменениями, происходящими в обществе, узнаете о влиянии технологий на мир и поведение человека, о составляющих цифровой культуры. В чём особенность объектов цифровой культуры, таких как гипертекстовость,

динамичность, какие происходят изменения коммуникаций от воздействия цифровой культуры.

Цель

Целью статьи является выявление основных направлений воздействия процесса цифровизации на культурное развитие общества, достижение эффективных результатов организаций. Актуальность темы обусловлена тем, что уровень цифровой культуры будет определять дальнейшее стратегическое развитие информационного общества.

Результаты исследований показали, что границы культуры, настоящей и виртуальной реальностей взаимосвязаны различными процессами, образующими цифровую культуру.

Цифровизация различных объектов культуры — это всё-таки не цифровая культура. Нужно чётко понимать, что цифровая культура — это ещё не перенос культуры и культурных объектов в виртуальную реальность. Данный феномен ос-

нован на глобальных изменениях взаимодействия, коммуникаций и технологий жизнедеятельности человеческого общества. Формирование цифровой культуры было связано с распространением интернета как массовой формы коммуникации; с повсеместным использованием персональных компьютеров, смартфонов и иных цифровых устройств.

Глобальное проникновение интернета, цифровых устройств связи и коммуникации обусловило появление феномена цифровой культуры. Если обратиться к научно-философскому понятию, то мы можем определить его как идеологию управления и функционирования социально-экономических систем, основанную на проникновении и совместном использовании цифровых технологий во:

- внутрисистемных процессах;
- взаимодействии системы с внешней средой.

В целом используются средства коммуникации, связи, вышедшей за пределы настоящей реальности, перешедшие при помощи цифровых технологий в виртуальную реальность. Важным моментом является совместное использование **цифровых технологий**.

Часто замечаем, как ребята в школе или просто находясь на улице, не выпуская своих гаджетов, общаются друг с другом при помощи социальных сетей. Это нужно воспринимать положительно и отрицательно. Им проще общаться, даже находясь друг с другом рядом, осуществлять коммуникацию посредством цифровых технологий. Они могут сразу продемонстрировать картинку, что-то придумать в виртуальной реальности, воспроизвести, найти в интернете информацию. С одной стороны, это обогащает, в то же время усложняет процесс.

Цифровая культура устанавливает нормы, правила, традиции, способы и формы коммуникации, которые требуют некоторых моделей, правил поведения внутри сообществ, функционирующих уже в цифровой среде.

Система ценностей, которая поддерживается с использованием цифровых технологий и способствует их результативному функционированию, является составной частью цифровой культуры. Когда произошли глобальные изменения, нам стало понятно, что обратного пути, кроме как глобальных катастроф, уже у нас нет. Цифровые технологии стали использоваться для того, чтобы общество обеспечивало свою жизнеспособность, свою наибольшую эффективность. Соответственно, с этого момента мы можем сказать, что без цифровых технологий мы существовать не можем, отсюда начинается отсчёт явления цифровой культуры.

Цифровая культура как наука — это достаточно новое явление и пока даже ещё не сформировалась. Остановимся на некоторых суждениях о данной проблеме.

1. С новыми медиатехнологиями под влиянием медиасреды и цифровизации возникла цифровая культура.
2. Через время и пространство «здесь и сейчас», в связи с объединением мобильных устройств и компьютерных сетей организовалось постинтернет-общество.
3. Новая информационная технология влияет на изменяющиеся отношения между способами создания и потребления культуры.
4. Новая форма культуры, которая формируется цифровизацией, отражающая использование электронных систем, хранящих, обрабатывающих и передающих цифровую речь, закодированную в виде цифровой последовательности.
5. Ценности, соглашения, мысли в современном обществе.
6. Используется в различных сферах трансформации мира с помощью цифровых технологий, от хакерства до независимой музыки и экономики солидарности.

Без цифровых коммуникационных технологий, социальных сетей, цифровых изображений и визуализации, виртуализации пространства и материального мира невозможно представить сегодняшний мир. Цифровая культура стала развиваться очень активно. То, что раньше для нас было естественно в нашей реальной, материальной среде, сейчас потихоньку перемещается в виртуальное пространство. Опять же границы между виртуальным и реальным начинают больше стираться, в какой-то момент мы перестаём понимать, где вот эта граница.

В результате долгого исследования цифровой и корпоративной культуры получилось следующее определение. Цифровая культура — это социально-этическая система, отражающая идеологию эпохи XXI века, включающая в себя следующие основные структурные компоненты:

- знания (умение пользоваться Big Data, выбор и обработка приоритетной информации);
- внутренние и внешние коммуникации, осуществляющиеся с помощью цифровых и информационных технологий;
- культура внутриорганизационных процессов;
- совокупность взаимосвязанных социальных, экономических, технологических, научных ценностей, отражающихся на основе высоких технологий.

Идеология цифрового общества — это система взглядов, идей, паттерны мышления. Она основана на изменении отношений и роли цифровых технологий, организации внутрисистемных процессов и характере взаимодействия систем с внешней средой и проявляется в миссии и целях современного

общества, оказывая существенное влияние на отношение человека к обществу, влияя на основные принципы деятельности человека, организаций, предприятий, на принятие решений.

Мы имеем спиральные, взаимозависимые, полуопределённые взгляды, которые основаны на том, каким образом существует современное общество, как понимается социальная корпоративная ответственность. Последняя уже связана с кибербезопасностью цифровой этики, цифровой грамотности. Раньше в обществе не знали, что могут быть такие проблемы, связанные с безопасностью защиты персональных данных, цифровой этикой. В современном обществе, владея определённой информацией, имея доступ к базам данных, владея аналитикой, можно добиваться гораздо больших целей. Достаточно иметь информацию, знания и уметь их использовать на практике. Это определённая деловая этика, которая опять же связана во многом с цифровой этикой и поведением человека в интернете. Опять же эта проблема не существовала ещё 20–30 лет назад.

В последние пятнадцать лет глобальное изменение в психологии произошло у человека по отношению к цифровым технологиям, цифровой культуре. Это управление социально-экономическими системами, и они давно используются на уровне взаимодействия небольших групп, на уровне компаний, предприятий, системы образования. Меняется подход и система взглядов.

Стратегии цифрового развития существуют на основе всех направлений сферы жизнедеятельности. Таковы глобальные взгляды, которые меняют постепенно, но глобально наше восприятие цифровой действительности, которая постепенно меняет то, каким образом мы выполняем наши непосредственные повседневные работы и какие-то должностные обязанности. Мы даже не замечаем, как постепенно выходим в эту цифровую среду.

«Цифровые» знания представляют структурированную информацию, обладающую определённой ценностью. Знания включают в себя совокупность интеллектуальной собственности, творческий и инновационный потенциал общества в цифровой экономике.

Знание — это не просто то, что мы получаем из интернета, а гораздо более сложная система, и интернет должен использоваться как система структурированных знаний, необходимых для решения тех или иных задач. Огромный поток знаний, которые вываливаются из интернета, требует от человека возможности и умений отрабатывать, видеть качество информации, действительно ли это важно. Для многих это проблема. Некоторые не умеют видеть качество той информации, с которой работают. Поэтому данная проблема ставит задачу: научить общество работать с информацией, с этими знаниями и уметь определить качество знаний.

В цифровую эпоху знания визуализированы, представлены с использованием цифровых технологий, а источником знаний являются цифровые системы, интернет. Картинки, графики, различные рисунки и другие позволяют визуализировать тот контент, который хотим донести. Часто абстрактная информация воспринимается гораздо легче, когда её хорошо визуализируют. С другой стороны, требуется огромное количество знаний по работе с данными и цифровыми технологиями для того, чтобы они могли правильно визуализировать. То есть, каким образом лучше визуализировать знания, также является большой проблемой.

Если говорить глобально, то современная цифровая культура — это вся совокупность интеллектуальной собственности, различного творческо-интеллектуального инновационного потенциала, которая создаётся для развития информационного общества.

Члены социально-экономической системы опознают друг друга посредством внутрисоциальных коммуникаций при трансляции ценностей и идентификации индивида как части некоего сообщества.

Связь социальных систем, организаций и предприятий, человека с внешней средой осуществляется посредством внешних коммуникаций.

Роль технологий в цифровой культуре определяется в следующих случаях:

- повышения функционирования технологий в существовании, функционировании и развитии при переходе на модель цифровой культуры организации. Это обеспечивает возможность для более эффективного взаимодействия и развития креативности;
- именно технологии способствуют достижению цели роста человеческого капитала, развитию творческого и интеллектуального капитала;
- при этом стоит отметить как позитивные, так и негативные стороны воздействия цифровых технологий на социум и человека.

Роль цифровых технологий значительно возрастает по сравнению с тем, что было в начале, в середине XX столетия. Если мы переходим на цифровую культуру, на цифровизацию процессов, то можем позволить предоставить гораздо больше возможностей для развития креатива и коммуникации. От уровня проявления индивидуального подхода к организации различных процессов зависит эффективность развития человеческого капитала.

Объекты цифровой культуры, в отличие от традиционных особенностей объектов культурного наследия, находятся в постоянном изменении и могут быть исследованы в динамике, как процесс. Это связано с особенностями цифровой сетевой «гипертекстовой» среды: коллаборативностью, креа-

тивностью, совместным использованием продукта. Из-за чего стоит отметить то, что объекты цифровой культуры не бывают полностью завершёнными.

«Синтезирование» объектов посредством объединения предметов или явлений из различных исторических эпох или же изменение пространственно и временного контекста отражает особенности объектов цифровой культуры. Явление изменений пространства и времени в результате их существования в виртуальной реальности объясняется доступом к информационному контенту объектов цифровой культуры — гиперссылки и социальные сети (например, совместное интернет-творчество, фанфики, интернет-мемы).

Для осмысления разницы между цифровой и реальной культурой приведу пример. Всё, что оказывается в цифровой среде, будет постоянно видоизменяться. Постоянные изменения, связанные гипертекстовым обновлением, коллаборативностью, совместным использованием, дают возможность поймать чёткую картинку и следовать за ней. Мы не можем понять, где этот объект начинается и где он уже закончился, поэтому совместное интернет-творчество обуславливает то, что мы никогда не можем исследовать, доступ постоянно будет меняться. Важно то, что информация в цифровой культуре недолговечна. То, что месяц назад взрывало интернет, сегодня уже устарело. Базовых ценностей ещё цифровая культура не создаёт.

У нас существует возможность размещения изменения пространства-времени, то есть мы это делаем, настолько легко — создаём синтезированные объекты, куда мы внедряем различные персонажи из исторических эпох и объединяем, создавая синтезированную реальность.

Если в Древнем Риме могут оказаться люди из будущего или любые фантастические картинки в различных играх в виртуальном мире, то это искажает восприятие реальности и пространства-времени. Некоторое время назад психологи, педагоги говорили о том, что компьютерные игры влияют на психику людей, потому что множество созданных виртуальных жизней создают ощущение, что в их жизни будет так же. Таким образом, грани реальности стираются и возникает неправильное восприятие пространства и времени. Можно видеть это в знаменитых играх, где виртуальная реальность дополнена.

Использование дополненной виртуальной реальности — это:

- получение мгновенного доступа к информационному контенту;
- персонализация контента (например, музыки, информации на выставках произведений искусств);
- визуализация «традиционных» культурных объектов и создание интерактивной среды.

Персонализация контента вызывает определённые ощущения индивидуализации информации, многие вещи нам становятся более понятными. При создании вымышленных миров, в которых не существует действительности, формируем определённый опыт симуляции, при помощи дополненной виртуальной реальности. В этом есть много положительного. Создание вымышленных миров позволяет унифицировать определённые процессы. Только сложно сказать, плохо это или хорошо? Сейчас человек может создать своего цифрового двойника, поселить своего аватара, придав ему черты по своему желанию. Таким образом, у человека появляется вторая жизнь в интернете. Это, с одной стороны, положительно, потому что человек может наконец реализовать себя так, как он не мог реализовать в реальной жизни, как хотел бы того. С другой стороны, это одна из тем для исследования: каким образом это влияет на отношение человека к жизни и вообще на его физическую активность?

Хотелось бы из вышесказанного подчеркнуть, что сейчас факт наличия доступа к технологиям не оценивается как уровень развития цифровой культуры, потому что не является безусловным фактором роста эффективности, развития, как человека, так и общества.

Необходимо формировать цифровую культуру, цифровую грамотность у людей, позволяющую им использовать и извлекать максимальную пользу из цифровых технологий. Поэтому необходимо именно формировать цифровую этику, цифровые ценности, которые учат человека, как жить в этой цифровой среде с цифровой культурой и извлекать определённую пользу.

Цифровизация как пугает, так и открывает новые горизонты. Цифровая культура — набор принципов и компетенций, характеризующих преимущественное использование информационно-коммуникационных цифровых технологий для взаимодействия с обществом и решения задач в профессиональной деятельности. Цифровая грамотность — это использование всех возможностей, которые даёт современное общество со своими технологиями, этичность и внимательность друг к другу при коммуницировании в новом социальном формате. Цифровые технологии облегчают работу во всех направлениях жизнедеятельности.

Ценности цифрового общества представляют собой систему отношений «субъект-объект», в которой субъектом является человек, а объектом — любой материально-вещественный, морально-этический, событийный или другой объект.

Цифровая среда, определённые цифровые сообщества точно так же накладывают определённые обязательства по отношению к тем участникам, которые находятся в этом цифровом сообществе. Со-

ответственно, вот такие термины, как «троллить», «банить», — это всё те явления, которых нет в нашем живом обществе. Мы не можем «забанить» человека в коллективе, но «забанить» аккаунт социальной сети мы можем. Вышеуказанные слова уже прижились и в некоторых случаях переместились на цифровую культуру. Если раньше можно было «троллить» в интернете, то сейчас мы «троллим» в живой среде. Цифровые ценности точно так же, как ценности обычного общества, оказывают влияние на человека, на поведение детей, взрослых и определяют то, каким образом они действуют в будущем. Это объясняется тем, что страшнее быть «забаненными», выкинутыми из социальной группы и заблокированными.

Современная культурная ситуация требует от нас взаимодействия с информационно перенасыщенной предметной средой. Обретение более или менее надёжных ориентиров делает эту сложнейшую коммуникацию не только понятнее, но и увлекательнее. Узнавать и угадывать тенденции в их связи с основополагающими метасюжетами куда интереснее, чем теряться в потоках бесчисленных культурных кодов.

Все ценности, культурные и жизненные, существуют только в пространстве культуры как сферы бытия, подразумевающей особую ментальную осмысляющую деятельность субъекта. Австрийский философ Фридрих фон Хайек отмечал, что *«можно, видимо, утверждать, что мыслящий человек создал культуру тогда, когда культура создала его разум»* [1, с. 78].

Ценности появляются на том уровне жизнедеятельности, где человек обретает ощущение своей субъектности с присущими ей свободой действий, целенаправленностью поведения, а также самосознанием, регулирующим это поведение. Некоторые жизненные ценности могут проявляться на биофизиологическом или на материально-практическом уровнях жизнедеятельности. Таким образом, человек транслирует через ценностное отношение свою культуру и формирует их.

Культурация (процесс вхождения индивида в культуру) подразумевает не только принятие ценностей, но и их деформацию и создание.

Истина — это аспект познавательной деятельности субъекта (проверяется на практике), а ценность — это аспект деятельности ценностно-осмысляющей (переживается, постепенно формируется в жизненном опыте). Ценности не исчезают, но меняются вместе с человеком и обществом.

Формирование ценности происходит в неустрашимом зазоре между социокультурными контекстами, дающими ценностные значения, и психологическими процессами в сознании субъекта. Ценности создаются внутри культуры, по законам культуры. Все смыслы формируются культурным субъектом

(частным или коллективным). Кроме того, снижение гносеологической (познавательной) значимости разума также способствует концептуальному укреплению аксиологии как теории с иррациональной природой. Как отмечает Светлана Никонова [2, с. 129], *«ценности творятся людьми. Изменение концептуальной парадигмы способствует лишь изменению аксиологических связей, ценностных смыслов. Осмысление бытия через ценности присуще человечеству»*.

Виртуальная реальность позволяет создать пространство, свободное от тех или иных культурных и материальных обременений и с особым акцентом на образности. Это своего рода свежий взгляд на «действительную реальность», позволяющий рассчитать площадку для формирования новых культурных форм.

Виртуальная реальность открывает широкие возможности для творческой самореализации индивида, несмотря на сомнения некоторых исследователей, считающих погружение в виртуальные пространства ограничивающим воображение и лишаящим индивида стимула к творческой деятельности. Возможно, эта проблема проявит себя в недалёком будущем. Виртуальное пространство служит благотворным «полигоном» для творческой деятельности. Причём этот «полигон» может играть роль как пространства для апробации, так и конечного места для репрезентации творческого продукта, без последующего переноса в «действительную реальность». Виртуальная реальность выступает в этой ситуации как самодостаточное пространство для выражения творческих идей и трансляции культурных кодов из «действительной реальности», без лишних культурных и материальных обременений.

Формирование особенных образов в виртуальной реальности приводит к явлению, именуемому «киберистерией».

Интертекстуальность. Не только общественное сознание формируется через средства массовой коммуникации, но и индивиды свободно меняют культурные идеалы и традиции в зависимости от коммуникативной ситуации. Это является причиной кризиса социально-культурной идентичности. С наступлением цифровой эпохи общество не делится на локальные социумы, образование которых в первую очередь связано с географической близостью индивидов и уже потом с их интересами, культурными установками. Социумы преобразуются в интернет-сообщества. Индивиду ничто не мешает быть членом множества сообществ с различными идеалами и ценностными установками. В цифровой культуре человек является точкой в сети, где происходит сквозное пересечение множества текстов. Эти тексты формируют различные культурные дискурсы, а индивид переключается между ними с одного

на другой. В более широком смысле происходит смена на реальностей. Индивидуум (от *лат. individuum* — «неделимый») становится дивидуумом (делимым), так как его личность в сетевом пространстве репрезентируется во множество новых модусов, дробится на аватары, аккаунты, статусы, что начинает оказывать влияние и довлеть над личностными установками в «действительной реальности». Концепция единого ценностного базиса ликвидируется множеством накладывающихся друг на друга и сосуществующих альтернативных реальностей. Эстетика становится относительной, или, точнее, этик становится много. Цифровая культура формируется в условиях доминирования масс-медиа, не предоставляющих возможности для формирования универсальной эстетической модели или единого понимания категории «прекрасное — безобразное». Постоянная смена декораций перед индивидуумами приводит к формированию клип-культуры. Эстетические аппликации и коллажи клиповости транслируются из сетевого пространства в «действительную реальность» и находят своё проявление в художественных практиках.

Интерактивность. Объектами цифровой культуры являются технообразы. В отличие от традиционных культурных образов, которые нацелены на их интерпретацию индивидуумами, на соотношение их культурного кода с универсальными ценностными установками, технообразы ориентированы на действие, на процесс формирования множества собственных эстетик, на переход из дискурса в дискурс со сменой смысла. В этом заключается принцип интерактивности. Культурные образы цифровой эпохи появляются вне определённой целостной эстетической картины. В цифровую эпоху объективные причины эстетики постепенно растворяются, чем обусловлено соответствующее смещение объективного фокуса на явления и процессы. Эстетика того или иного объекта не привязывается к конкретному времени и месту в пространстве, но оценивается по степени его интеграции в тот или иной культурный процесс. В цифровой культуре, отличающейся высокой динамичностью и изменчивостью информационно-коммуникационной среды по отношению к предшествующим эпохам, формируется понятие «открытого произведения», да и саму эстетику вполне закономерно можно охарактеризовать как «открытую».

Вовлечённость и новая чувственность. Цифровая культура формируется в условиях доминирования масс-медиа. Массы сами формируют свою культуру. Джон Фiske говорил, что массовая культура — это «живой, активный процесс, который может развиваться только изнутри и не может быть навязан сверху или извне» [3, с. 23].

Преобразование медиа отражается на содержании жизни человека как на коллективном социо-

культурном уровне, так и на личностном эмоциональном, психологическом уровне. Замена исторически сложившихся коммуникационных процессов формирует у человека ощущение отчуждённости от естественной жизненной модальности и потери «человеческого образа» в широком смысле этого понятия — социальном, культурном, эмоциональном и биофизиологическом. Эта проблема естественна для процесса культурного развития общества, и в условиях четвёртой информационной революции с утверждением цифровой культуры можно наблюдать её обострение. Как реакция на процессы замены одних привычных видов медиа другими, новыми, видами современного человека возникает необходимость ощущения своей исконной природы, приобщение общечеловеческому культурному процессу, что проявляется в особом эстетическом направлении, ориентированном на выражение искренних чувственных переживаний. Эту тенденцию исследователи обозначают по-разному: «новая чувственность», «новая духовность», «транссентиментальность» — имея в виду один и тот же ценностный вектор.

Рассматривая вопросы оцифровки культуры, виртуализации обыденных жизненных процессов, изменений в мировоззренческих моделях (аксиологии, мифологии и идеологии), мы уже отмечали усиление у современного человека желание вернуть себе подлинность существования как реакцию на ощущение тотальной дегуманизации или деантропологизации. Омассовление культуры, мировоззренческий релятивизм провоцируют ситуацию, в которой стирается не только личность, но и человек в широком смысле этого понятия. Возможность вывести социальный и бытовой аспекты жизни в её виртуальную имитацию провоцирует осознание множества реальностей, каждая из которых является онтологической надстройкой. Погружение в виртуал способствует изменениям психического состояния, сопряжённым с деструктивными манипуляционными практиками. В концептуальном содержании нынешнего противодействия описанным процессам (искусственности рациональности мышления, виртуализации, омассовления культуры и культурного хаоса) можно усмотреть аналогии.

Цифровая культура создаёт комфортную «кажимость» для своих носителей, оказывающихся вброшенными в мир культурной иллюзии. «Сверх-Я» человека, как совокупность моральных, этических и эстетических установок, нравственных идеалов, норма поведения, довлечет над природным человеческим «Я», но полностью его не ликвидирует. Всякая культура строится на этом конфликте — на дуализме двух начал: культурного и надкультурного.

Виртуальная реальность является источником художественных образов, но и самостоятельной территорией высказывания.

Таким образом, виртуал даёт возможность переосмыслить по-новому подход к проектированию, найти альтернативные подходы, абстрагировавшись от культурных и физических обременений реального мира. Освоение виртуальной реальности служит причиной развития интертекстуального культурного пространства. Приведённые выше примеры перемещения образов из виртуала в консуетал можно рассматривать как наглядное проявление интертекстуальности, причём подразумевающей не только заимствование, но и существование реальностей разного порядка. Очевидно, что законы формирования дополненной реальности зависят от конкретных коммуникативных задач и лишь нормы поведения могут обеспечить комфортное взаимодействие, следовательно, правильные эстетические переживания пользователей.

Заканчивая описание принятия цифровой культуры и плавно переходя к попыткам её отвержения, следует отдельно упомянуть следующее явление. Цифровая культура, предоставляя пространство для формирования новых ценностных моделей, ведёт человека к отчуждению от привычной культурной среды. Пытаясь обрести потерянную культурную опору, осмыслить своё онтологическое положение, человек вновь обращается к образам аналоговой культуры, при этом не отказываясь от коммуникативных возможностей, возникающих в условиях цифровой культуры.

Важность организационной культуры в учреждениях здравоохранения. Большая доля инициатив цифровой трансформации проваливается из-за сопротивления сотрудников. Можно цифровизировать процессы, но если члены команды не будут готовы к трансформации организационной культуры, которая гораздо сложнее, чем внедрение ИТ-систем, то не произойдёт вовлечения в процесс каждого сотрудника для принятия решений и способствования инклюзивному росту, не будут использованы меры активной поддержки эффективных изменений, применение новых технологий не приведёт к намеченным результатам, потому ей следует уделять больше внимания.

Принятие решений на основе данных касается в первую очередь культурного аспекта работы организации. Ключевое, что необходимо изменить, — это то, как люди ведут себя во время стандартной ежедневной работы. Так, о многом скажет, идёт ли сотрудник при появлении нестандартной задачи к «старожилам» организации за советом или запрашивает аналитическую выгрузку из информационной системы у ИТ-департамента.

Если мышление сотрудников изменилось, то внедрение инструментов аналитики во многом становится второстепенной, операционной задачей. Мотивированный и квалифицированный сотрудник при поиске необходимой для решения информации сможет эффективно использовать и несовершенные средства. Кроме того, понимая конечную цель, он будет максимально содействовать появлению и внедрению необходимых аналитических инструментов.

Перед тем как углубиться в тему внедрения культуры принятия решений на основе данных, будет полезно рассмотреть одну из категоризаций решений и как каждый вид решений изменяется при внедрении цифровых технологий. Итак, любые решения в организации можно разделить на:

- операционные;
- тактические;
- стратегические.

Для перевода принятия таких решений в алгоритмический вид от человека требуется описать стандартный процесс, запрограммировать алгоритм и обеспечить качество данных, поставляемых на вход. Перевод операционных решений в цифровой вид также позволяет фиксировать большое количество данных о ежедневных операциях организации. Эти данные становятся основой для принятия других видов решений, более масштабных.

Цифровая трансформация организации позволяет постепенно внедрить набор технологических инструментов, с помощью которых станет возможно изменить типичные сценарии принятия решений.

Если понятие «управление данными» относится к конкретным методам и инструментам, то *data-driven¹ подход* — к культурным изменениям внутри организации. Основная задача этого подхода — сделать так, чтобы сотрудники организации понимали ценность данных и принимали решения исключительно на их основе, а не на базе своего личного опыта или интуиции. Без внедрения такого подхода невозможна реализация стратегии руководства данными в управлении организацией.

Попытаемся ответить на вопрос: «Какая организация может считаться data-driven?»

Итак, data-driven-организации повышают свою эффективность за счёт применения практик по работе с данными — данные становятся не просто отчётами и визуализациями, а реальным инструментом, позволяющим построить алгоритм принятия управленческих решений.

Понятие «доказательное управление» зародилось в начале 1990-х годов. Его родоначальником можно по праву считать доказательную медицину.

¹ **Data-driven** (англ. «управляемый данными») — это культура принятия стратегических решений на основе данных с интеграцией аналитических отчётов.

Те принципы, на которых строилась доказательная медицина² в 1970–1980-е годы, сегодня лежат в основе многих прикладных методов в различных сферах, таких как образование, политика и менеджмент. Основателем доказательной медицины считается шотландский врач *Арчибальд Кокрейн*, опубликовавший в 1972 году монографию «Полезность и действенность: случайные размышления о здравоохранении». Кокрейн говорил о важности регулярных обзоров однотипных медицинских исследований. Так родилась база данных систематических обзоров Cochrane Library и крупнейшая международная организация доказательной медицины Cochrane Foundation, которая занимается созданием систематических обзоров — исследованием опубликованных статистических данных. Исторические данные за десятки лет позволяют оценить, полезен ли в целом тот или иной метод лечения или же доказательств его полезности недостаточно.

Внедрение культуры работы с данными в организации. Руководители организаций, реализующих масштабные трансформации, отмечают критическую важность фактора культуры для успешного внедрения изменений. Более того, успех любых «цифровых» изменений неразрывно с ней связан.

Существуют десятки определений понятия корпоративной культуры. Приведём некоторые из них.

Организационная культура в цифровом мире — это то, как сотрудники общаются, приходят к единому мнению, решению и достигают эффективным образом высоких результатов.

На формирование культуры оказывают влияние внешняя среда (например, уровень конкуренции), отрасль, география, религия (особенно для регионов, где она играет заметную роль в обществе), традиции, даже язык, на котором общаются сотрудники организации.

Примечательно, что чем более мультинациональной и в целом разнообразной является команда, тем гибче и живее её культура. Помимо столкновений в ней происходит также взаимное проникновение и обогащение.

Напротив, в моносреде обычно сильны традиции, служащие весьма серьёзным ограничением, например, в восприятии молодых сотрудников. Чрезмерная отфильтровка «не своих» может привести к застою в развитии организации. Сильные, устойчивые традиции, с одной стороны, поддерживают стабильность организации, с другой — являются препятствием для внедрения изменений.

В любой организации культура существует как воздух — в виде слов, моделей поведения, при-

вычек. Она формируется в течение всего времени существования организации.

Если в организации доминирует культура страха, она войдёт в немедленное противоречие с подходами, например, быстрой ИТ-разработки, которые предполагают право на ошибку.

Большую роль в изменении организационной культуры играют лидеры. Люди всегда смотрят и ориентируются на поведение первых лиц организации и своих непосредственных руководителей. Если те лично демонстрируют цифровую грамотность, готовность к инновационному мышлению в терминах «цифры» и принятия решений на основе данных, то и сотрудники начнут следовать этому примеру.

Успешное управление культурой — это последовательное, поэтапное, целенаправленное формирование желательного поведения сотрудников и руководителей организации. Следует подготовиться, что изменение культуры займёт длительное время: месяцы и годы.

Этот процесс быстрее пройдёт в небольшом коллективе. Руководитель-лидер вполне может повлиять на культуру в своём подразделении либо в проектной команде в нужную сторону. Для изменения же культуры крупной организации, например федерального министерства, обязательно нужно мощное лидерство первого лица, терпение и настойчивость, потому что сложившаяся среда непременно будет сопротивляться.

Что препятствует изменению культуры внутри организации? В организационной культуре важен переход к управлению на основе данных. Аспекты культуры, которые осложняют переход организации к новым правилам принятия решений, — это страх наказания, сплетни вместо точной информации, отсутствие уважения и доброжелательности к чужим идеям, обесценивание чужих достижений, консерватизм, имитация применения современных инструментов.

Успех цифровой культуры медицинских организаций зависит от правильно подобранной команды и компетенций её участников.

По исследованиям Ward Howell, при условиях интенсивного развития экономики, повышаются требования к скорости реализации проектов внутри организаций. Быстрое реагирование и экспериментирование в разных ситуациях часто делает неэффективным делегирование полномочий между подразделениями. Поэтому в государственных медицинских учреждениях должны создаваться органы управления — единые центры управления и принятия решений, которые несут всю ответственность за получение результата проекта и его дальнейшего

² **Доказательная медицина** (англ. evidence-based medicine) — это выбор тактики лечения пациента, основанный на данных, которые получены в результате крупных клинических исследований.

развития. В их распоряжении должны быть все ресурсы и необходимые компетенции. Лишь в таком случае можно обеспечить в медицинских учреждениях улучшение коммуникации между участниками и ускорить реализацию поставленных задач, отслеживать статус их выполнения и эффективность. Отсюда наблюдается уровень развития цифровой культуры и насколько сплочённо, результативно, профессионально команда решает задачи и достигает стратегических целей цифровой трансформации медицинской организации.

В регионах некоторые отрасли здравоохранения только вступают на путь цифровой трансформации, приглашая высококвалифицированных специалистов, осваивая модель организационного устройства команд цифровых проектов.

Таким образом, происходит улучшение организационных моделей в госсекторе [4, с. 112].

При укреплении и развитии цифровой культуры в медицинских учреждениях особое внимание необходимо уделять ключевым — личностным, профессиональным — компетенциям сотрудников.

Цифровая культура в медицинских учреждениях полностью зависит от актуальных вызовов и амбициозных задач, которых ставит перед собой та или иная организация. Процесс удержания профессионалов, привлечение новых высококвалифицированных кадров в области здравоохранения, разработка высокотехнологических решений, внедрение цифровых сервисов, управление на основе данных показывают высокий уровень цифровой культуры данного учреждения.

Таким образом, цифровую культуру повышают такие факторы, как высокий уровень цифровых компетенций медицинского персонала, сотрудников подведомственных организаций и учреждений, применение компетентностного подхода.

Цифровая культура является одним из связывающих блоков моделей компетенций. По исследованиям авторов по подготовке руководителей цифровых трансформаций, определяются ключевые компетенции для оценивания организационной культуры, а это базовые, личностные, профессиональные компетенции. Такие качества каждого участника команды, как нацеленность на результат, клиентоориентированность, коммуникативность, эмоциональный интеллект, креативность, критичность, управление цифровым развитием, развитием организационной культуры, управление инструментами, применение цифровых технологий, улучшают и способствуют дальнейшему развитию организации. Устаревание повседневных, рутинных процессов за счёт цифровизации процедур в деятельности сотрудников приводит к необходимости найти новые методы организации труда в цифровой среде. Концептуальные изменения в профессиональной деятельности

требуют введения новых регламентов, правил взаимодействия в цифровизации, сопровождения и формирования мотивации у сотрудников.

Такое взаимовлияние приводит к цифровизации процессов и изменению цифровой культуры каждой организации. В результате сотрудники должны принять цифровую культуру, интерпретируя каждый по-своему, становясь её носителем. Ценности и установки, принятые каждым участником цифровой трансформации, способны нарушить сопротивление, возникшее во время цифровых изменений.

Таким образом, в модели компетенции цифровая культура является ключевым блоком, характеризующим изменения, произошедшие в результате развития личностных и профессиональных компетенций участников цифровой трансформации.

Цифровая компетентность, клиентоориентированность, ориентированность на данные, коллаборация [5, с. 76], гибкость и принятие рисков следует отнести к ключевым ценностям цифровой культуры в организациях.

Заключение

Подводя итоги данного исследования, хочется надеяться, что удалось выявить главные, первостепенно важные аспекты столь многообразного явления, как цифровая культура.

А понимание оснований даёт нам некоторый понятийный каркас в области цифровой культуры, приводящий в порядок наш опыт и готовый распределять новые информационные нагрузки, что оказывается преимуществом не только для исследовательской работы. Знакомство с сюжетами цифровой культуры, внутри которой осуществляются наши коммуникационные практики, способствует формированию универсального подхода не только к освоению безграничной культурной информации, но и к возможности преобразовать её в надёжный профессиональный инструментарий.

Формирование и трансляция цифровой культуры — это вызов, который необходимо принять, так как ориентация на клиентов, быстрота внедрения технологических инноваций являются приоритетными направлениями цифровой культуры, чем нежелательна традиционная культура, которая противоречит цифровой культуре по подходу к принятию решений, длительному согласованию процессов.

Учитывая сложность цифровых шагов, наличие сопротивления сотрудников при принятии изменений, необходимо уделять внимание организационным аспектам, используя стимулирующие методы и поддержку поведения, соответствующего ценностям цифровой культуры.

Резюмируя описание особенностей цифровой культуры организаций, хочется отметить то, что на её основе формируются требования к уров-

ню компетентности для каждой роли в команде цифровой трансформации. Основными задачами информационного пространства информационной культуры медицинского учреждения являются: адаптация и социализация сотрудников медицинского учреждения; коммуникация между всеми субъектами информационной культуры; управление и согласование работы всех элементов информационной культуры.

В качестве перспективы информационного пространства информационной культуры медицинского учреждения в России следует выделить: развитие единого информационного пространства [6, с. 117], объединяющего различные медицинские учреждения; развитие системы телемедицины; информатизацию административно-хозяйственной деятельности; развитие непрерывного дистанционного образования медицинского персонала; информатизацию и расширение научно-исследовательской работы; информатизацию системы управления биз-

нес-процессами в здравоохранении, позволяющую осуществлять постоянный и объективный их мониторинг, аналитическую обработку данных с целью принятия адекватных управленческих решений; повышение уровня информационной культуры сотрудников медицинских учреждений.

Если раньше какие-то технологии труда, производственные технологии могли использоваться локально, то сегодня мы объединены единой цифровой сетью и фактически одним из существований цифровой культуры является именно совместное использование цифровых технологий.

Цифровая культура — это система ценностей, установок, норм и правил поведения, но их ещё необходимо принимать, поддерживать и транслировать командой цифровой трансформации.

Культура принятия решений, стратегические решения, основанные на данных, интеграция аналитических отчётов — это важная часть цифровой культуры.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Участие автора. Габидуллина Л. Ф. — поиск литературы, обобщение материала, формулировка результатов и выводов; проверка результатов литературного поиска, проверка оформления, утверждение общей концепции работы и отдельных её элементов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Габидуллина Ландыш Фаритовна — к. фил. н., ассистент кафедры медицинской кибернетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

Автор, ответственный за переписку

e-mail: landush10@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-8423-6098>

РИНЦ Author ID: 1195763

Литература/References

1. Каган М. С. Философская теория ценности. — СПб.: Петрополис, 1997. — 205 с.
2. Никитина С. Б. Эстетическая рациональность и новое мифологическое мышление. — М.: Согласие, 2012. — 416 с.
3. Fiske J. Understanding Popular Culture. — Boston, 1989. — <https://archive.org/details/understandingpop00fisk>.
4. Гаркуша Н. С. Организационная структура и компетенции цифровой трансформации в системе государства / авт.-сост. Н. С. Гаркуша, А.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

Author participation. Gabidullina L. F. — literature search, generalization of material, formulation of results and conclusions; verification of the results of literary search, verification of design, approval of the general concept of the work and its individual elements.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Gabidullina Landysh F. — PhD, assistant of the department of medical cybernetics of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: landush10@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-8423-6098>

RSCI Author ID: 1195763

5. Гаркуша Н. С. Модель компетенций команд цифровой трансформации в системе государственного управления / под ред. М. С. Шклярук, Н. С. Гаркуши. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: РАНХиГС, 2022. — 93 с.
6. Орловский В. М. От носорога к единорогу. Как управлять корпорациями в эпоху цифровой трансформации / Виктор Орловский, Владимир Коровкин. — М.: Эксмо, 2020. — 192 с.

Психодинамическая психотерапия в диагностике и лечении гендерной дисфории

Тор Ю. Н.¹ , Шапич Р.², Русина Н. А.³ 

¹ – Белградский университет, Белград, Республика Сербия

² – Колледж социальной работы в Белграде, Белград, Республика Сербия

³ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В этой статье мы рассматриваем возможности психодинамического психотерапевтического подхода в диагностике и лечении гендерной дисфории на примере клинического случая. Гендерная дисфория относится к дистрессу, который может сопровождать несоответствие между биологическим полом пациента и присвоенным гендером. В последние несколько лет наблюдается увеличение числа пациентов, обращающихся с просьбой о восстановлении врождённых анатомических половых признаков из-за сожаления после операции по подтверждению пола (gender-affirmation surgery; GAS). Недавние исследования показали, что одним из ключевых факторов, вызывающих сожаление после GAS, является неадекватная психологическая и психиатрическая оценка при определении наличия показаний для GAS. **Клинический случай.** В этой статье мы исследовали, как психодинамическая психотерапия может быть использована для диагностики и лечения расстройств, связанных с гендерной дисфорией, на примере случая 21-летнего мужчины, у которого проявились симптомы, которые соответствовали диагностическим критериям для двух нозологий: неуточнённой гендерной дисфории 302.85 (F64.1) и трансвестического расстройства с аутогинефией 302.3 (F65.1), согласно DSM-5. Основным симптом проявился, когда пациент был в дошкольном возрасте, и с тех пор постоянно беспокоил его. Симптомы исчезли после психодинамической психотерапии, которая длилась 11 месяцев. Оценка психотерапевтических эффектов через 2 года после завершения психотерапии показала стабильность достигнутых результатов. **Вывод.** На основании проведённого анализа мы пришли к выводу, что использование психодинамической психотерапии для пациентов с гендерной дисфорией помогает распознать невротические конфликты, которые могут лежать в основе трансгендерных симптомов, и тем самым снизить вероятность диагностической ошибки при определении наличия показаний к GAS. Рассмотрение случаев гендерной дисфории на балитовских группах также может оказать большую помощь в понимании этиологии симптомов гендерной дисфории.

Ключевые слова: гендерная дисфория; трансвестическое расстройство; психодинамическая психотерапия; невротический конфликт; клинический случай; детранзишн

Для цитирования: Тор Ю. Н., Шапич Р., Русина Н. А. Психодинамическая психотерапия в диагностике и лечении гендерной дисфории. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):31–35. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0011>

Поступила: 30 марта 2023 г. **Принята:** 01 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Psychodynamic psychotherapy in the diagnosis and treatment of gender dysphoria

Tor Yu. N.¹ , Shapich R.², Rusina N. A.³ 

¹ – University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

² – Belgrade College of Social Work, Belgrade, Republic of Serbia

³ – Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. In this article, we consider the possibilities of a psychodynamic psychotherapeutic approach in the diagnosis and treatment of gender dysphoria on the example of a clinical case. Gender dysphoria refers to the distress that may accompany a mismatch with the patient's biological sex and assigned gender. In the past few years, there has been an increase in the number of patients requesting the restoration of congenital anatomical sex characteristics due to regret after gender-affirmation surgery (GAS). Recent studies have shown that one of the key regrets after GAS is inadequate psychological and psychiatric evaluation in determining whether GAS is an indication. **Case study.** In this article, we explored how psychodynamic psychotherapy can be used to diagnose and treat disorders associated with gender dysphoria in the case of a 21-year-old man who presented with symptoms that met the diagnostic criteria for two conditions: unspecified gender dysphoria 302.85 (F64.1) and transvestic disorder with autogynephily 302.3 (F65.1) according to DSM-5. The main symptom appeared when the patient was at pre-school age and has been a constant concern ever since. The symptoms disappeared after psychodynamic psychotherapy, which lasted 11 months. Evaluation of psychotherapeutic effects 2 years after the



completion of psychotherapy showed the stability of the results achieved. *Conclusion.* Based on our analysis, we concluded that the use of psychodynamic psychotherapy for patients with gender dysphoria helps recognize neurotic conflicts that may underlie transgender symptoms, and thereby reduce the likelihood of a diagnostic error in determining the presence of indications for GAS. Looking at cases of gender dysphoria in Balint groups can also be of great help in understanding the etiology of gender dysphoria symptoms.

Keywords: gender dysphoria; transvestic disorder; psychodynamic psychotherapy; neurotic conflict; case study; detransition

For citation: Tor YuN, Shapich R, Rusina NA. Psychodynamic psychotherapy in the diagnosis and treatment of gender dysphoria. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2023;1(2):31–35. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0011>

Received: March 30, 2023. **Accepted:** April 1, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Актуальность

В последние несколько лет эксперты в области подтверждения пола наблюдают увеличение числа пациентов, которые испытывают сожаление и просят о восстановлении врождённых анатомических особенностей (*англ.* gender-affirmation surgery; GAS) [1, 2]. Мы также можем увидеть множество свидетельств, которыми делятся в интернете пациенты, которые совершают **детранзишн** (*англ.* detransition) — процесс, противоположный трансгендерному переходу (смене пола); этот процесс также называют «обратным переходом». В социальных сетях сформировалось множество сообществ пациентов, совершающих детранзишн.

В дополнение к росту числа исследований, публикаций и свидетельств по этой теме, о растущей распространённости этого явления также свидетельствует тот факт, что 8-е издание Стандартов медицинской помощи Всемирной профессиональной ассоциации по здоровью трансгендерных людей (*англ.* World Professional Association for Transgender Health; WPATH) включает концепцию детранзишна [2].

Несколько исследований показали, что одним из ключевых факторов, вызывающих сожаление после GAS, является неадекватная психологическая и психиатрическая оценка пациентов, обратившихся за GAS [3–6]. Так, в одном из последних исследований, проведённом *Vandenbussche E* среди 237 мужчин и женщин, совершающих детранзишн, испытуемых спросили о причинах, по которым они его совершают. 70% участников опроса ответили, что они осознают, что их гендерная дисфория была связана с другими проблемами, не связанными с гендерной самоидентификацией [7].

Представление клинического случая

В 2020 году 21-летний мужчина белорусского происхождения, проживающий в Санкт-Петербурге, обратился к нам с жалобами на симптомы неуточнённой гендерной дисфории и транссексуального расстройства с аутогинефилией (сексуальным возбуждением при представлении себя в женском образе). По словам пациента, первое проявление расстройства произошло в дошкольном

возрасте. Однажды, будучи в гостях, он увидел в одной из комнат женскую одежду и почувствовал сильное желание её надеть и начать танцевать. Сделав это, он испытывал состояние эйфории. Затем он почувствовал страх быть пойманным и наказанным за это занятие, а также сильный стыд и ощущение, что он делает что-то предосудительное. После этого эпизода желание надевать женскую одежду и обувь стало навязчивым и сопровождало пациента всю его жизнь до окончания психотерапии. В школьные годы он часто переодевался в женскую одежду и обувь, которые мог найти в школьной раздевалке.

В юности, переехав от своих родителей, он начал покупать себе женскую одежду, обувь и носить их дома. Облачение в женскую одежду вызывало у пациента приятное состояние, похожее на транс. В то же время сексуальное возбуждение не было доминирующим побуждением к переодеванию и не всегда его сопровождало. Примерно с 17 лет пациент начал испытывать желание не только переодеваться в женскую одежду, но и представлять себя в женском облике другим людям. Он боролся с этим желанием в течение нескольких лет, но затем признался в этом своей девушке, с которой к тому времени состоял в отношениях уже 4 года. Девушка выразила сочувствие и позволяла ему иногда переодеваться в женскую одежду в её присутствии, но это стало постоянным источником напряжённости в их отношениях, что доставляло пациенту сильный эмоциональный дискомфорт и вызывало чувство вины. Вскоре у пациента развилось навязчивое желание быть в женской роли во время сексуального взаимодействия со своей девушкой. Опыт реализации этого желания разочаровал обоих партнёров и усилил напряжённость в их отношениях.

Тем временем у пациента появилось желание представить себя в женском облике более широкому кругу людей. Он начал переодеваться в женскую одежду в присутствии друзей своей девушки, заручившись их предварительным согласием. Впоследствии пациент почувствовал желание быть принятым всеми окружающими в женской роли, желание выходить на улицу и ходить на работу в женской



одежде. Он попросил своего друга сфотографировать его в женской одежде, обуви и макияже, а затем попросил его выложить эти фотографии в социальную сеть. На данном этапе пациент обратился к нам за психологической помощью по настоянию своей подруги. В качестве основной жалобы он представил внутренний конфликт между растущим навязчивым желанием быть принятым другими в женском облике, с одной стороны, и чувством вины по отношению к своей девушке — с другой. Он также заявил, что, если бы ему пришлось выбирать между женским и мужским полом, он определённо предпочёл бы быть женщиной.

Применённая психотерапия

Мы применили психоаналитически ориентированную психотерапию с использованием кататимно-имагинативной психотерапии Лёйнера (символдрамы) и ряда вспомогательных техник для интеграции психики. Психотерапия длилась 11 месяцев, по полтора часа раз в неделю, онлайн в видеорежиме. В ходе психотерапии пациент также демонстрировал симптомы, связанные с гендерной дисфорией: иногда он приходил на сеансы в женском облике, представлял на обсуждение свои фотографии в женской одежде и рисовал себя в образе девушки. При работе в символдраматических мотивах пациент почти каждый раз представлял себя девушкой и иногда называл себя местоимениями женского рода. При работе с техниками модификации опыта (которые включают последовательное внесение изменений в опыт до получения наиболее удовлетворяющего опыта) ему почти всегда нужно было включать эпизод, в котором он был в женском облике.

В ходе психотерапии было обнаружено, что отношение родителей к пациенту носило нарциссический характер. Родители обесценивали пациента, подавляли его попытки проявить свою индивидуальность, часто восхищались другими детьми и ставили их в пример пациенту. Мы выдвинули гипотезу о том, что симптоматика пациента была проявлением бессознательного сценария, целью которого было выразить протест своим родителям, доказать им свою индивидуальность и ценность своей личности, чтобы в конечном итоге быть замеченным и принятым ими.

Основная терапевтическая цель состояла в том, чтобы позволить пациенту понять бессознательный сценарий, лежащий в основе его моделей трансгендерного поведения, а ряд дополнительных задач включал: выявление и переработку болезненных нарциссических детских переживаний, установление позитивного отношения к себе и получение опыта абсолютного принятия в рамках психотерапевтических отношений.

Рассмотрение этого случая на балинтовской группе, которая проводилась Балинтовским обществом Сербии, сыграло важную роль в успехе психотерапии. Это привело к нашему решению использовать более интенсивные интервенции в форме активных интерпретаций бессознательного мотива симптоматического поведения пациента, что положительно сказалось на динамике психотерапии: симптомы стали быстрее терять свой навязчивый характер, появлялись реже и в конечном счёте полностью исчезли в течение двух месяцев после начала интенсивных интерпретаций.

Последствия

Оценка психотерапевтических эффектов была проведена через 2,5 года после завершения психотерапии. Она показала стабильность достигнутых результатов. Сразу после завершения терапии пациент начал жить вместе со своей девушкой, и вскоре они поженились. Пациент доволен тем, как складывается его семейная жизнь, и жалоб, связанных с гендерной дисфорией, больше не имеет.

Обсуждение

Мы представили случай гендерной дисфории, вызванной невротическим конфликтом, выявленным и разрешённым в ходе психодинамической психотерапии.

Основываясь на нашем анализе, мы полагаем, что причиной формирования симптомов был бессознательный сценарий, который был разыгран посредством симптоматического поведения. Причиной формирования симптома стало нарушение детско-родительских отношений, при которых пациент чувствовал себя отвергнутым и обесцененным. Его родители жёстко навязывали пациенту поведение, соответствующее их представлениям об идеальном ребёнке, и игнорировали индивидуальные проявления личности пациента, выходящие за рамки их идеалов. Родители пациента часто восхищались другими детьми его возраста и приводили их в пример. Один из таких эпизодов был связан с совместным с родителями просмотром телевизионных танцевальных соревнований детей и был чрезвычайно болезненным для пациента. В результате установившихся отношений с родителями, которые оказали негативное влияние на самооценку пациента, у пациента развился бессознательный сценарий, целью которого было привлечь внимание родителей, доказать им свою уникальность и ценность, быть принятым ими как личность.

Выбор симптома может быть объяснён несколькими основными факторами:

- 1) ассоциацией между женской внешностью и родительским восхищением, которая могла сфор-

мироваться у пациента в раннем детстве, потому что его отец открыто выражал любовь и восхищение своими дочерьми от первого брака, а также в результате того факта, что родители часто восхищались детьми возраста пациента, которые выступали в телевизионном танцевальном конкурсе, и приводили их в пример пациенту;

- 2) необходимо быть замеченным своими родителями и заявить о факте своего существования как отдельной личности таким образом, чтобы его родители не могли игнорировать этот факт;
- 3) потребностью получать эмоциональный отклик от эмоционально холодных родителей, которые не давали ему положительного подкрепления, и развившейся на этой основе склонностью к эпатажу.

Психоаналитически ориентированная каузальная психотерапия дала возможность устранить симптом гендерной дисфории, вызванной бессознательным конфликтом. Данный факт говорит о ценности использования психодинамического подхода для диагностики и устранения невротических причин гендерной дисфории. Представление на балинтовских группах может помочь правильной диагностике сложных случаев, к числу которых, без сомнения, относится гендерная дисфория [8, 9].

Вывод

Распознать этиологию симптомов гендерной дисфории и исключить причины, несовместимые с показаниями к GAS, является серьёзной диагностической задачей. Одними из этих причин могут быть невротические конфликты, проявляющиеся в форме гендерной дисфории. Этот фактор в этиологии расстройства трудно выявить не только во вре-

мя диагностического интервью, но и при применении наблюдающего подхода, а также в непсиходинамической психотерапии. Проведённый анализ позволил нам определить важность использования психодинамического подхода в выявлении и устранении такого рода невротических конфликтов.

В настоящее время при диагностике и планировании лечения гендерной дисфории симптомы не всегда изучаются на предмет наличия невротических конфликтов, которые могут лежать в её основе. Это сопряжено с риском ошибочного диагноза, основанного исключительно на наличии формальных диагностических признаков гендерной дисфории.

Мы считаем, что психодинамическую психотерапию следует рассматривать как важный метод диагностики и лечения пациентов с гендерной дисфорией из-за её способности выявлять невротические конфликты в этиологии гендерной дисфории и снижать риски ошибочных диагнозов, приводящих к ненужному использованию инвазивных и необратимых медицинских процедур для пациентов с гендерной дисфорией. Это становится всё более актуальным в наши дни, когда среди молодых пациентов, страдающих разнообразными и сложными психическими расстройствами и требующих тщательной оценки и планирования лечения, резко возрастает число обращений за медицинскими вмешательствами, корректирующими пол [10, 11]. Продолжительность, формат и степень участия психодинамических терапевтов в диагностике и лечении гендерной дисфории требуют дальнейших исследований. Мы считаем, что для значительного снижения риска ошибки в диагностике пациентов с гендерной дисфорией минимальный диагностический период в рамках психодинамической психотерапии должен быть не менее трёх месяцев.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Тор Ю. Н. — проведение психотерапевтической работы и анализ её результатов, написание текста; Шапич Р. — супервизирование представленного в статье клиентского случая, участие в обсуждении результатов; Русина Н. А. — редактирование, перевод с английского языка, участие в обсуждении результатов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Tor Yu. N. — conducting psychotherapeutic work and analyzing its results, writing a text; Shapich R. — supervision of the client case presented in the article, participation in the discussion of the results; Rusina N. A. — editing, translation from English, participation in the discussion of the results.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тор Юрий Николаевич — магистр психологии, аспирант отделения психологии философского факультета Белградского университета, Белград, Сербия; ректор Академии интегральной психодинамической психотерапии, Москва, Российская Федерация

e-mail: mail@aipp.education

 <https://orcid.org/0009-0003-7202-663X>

Шапич Роса — к. м. н., психиатр, системный семейный психотерапевт, доцент Колледжа социальной работы в Белграде, Белград, Республика Сербия

e-mail: sapicdr@gmail.com

Русина Наталья Алексеевна — к. псих. н., клинический психолог, зав. кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: rusinana@ysmu.ru

 <http://orcid.org/0000-0001-5875-871x>

РИНЦ Author ID: 77399

ABOUT THE AUTHORS

Tor Yu. N. — Master of Psychology, Postgraduate Student, Department of Psychology, Faculty of Philosophy, University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia; Rector of the Academy of Integral Psychodynamic Psychotherapy, Moscow, Russian Federation

e-mail: mail@aipp.education

 <https://orcid.org/0009-0003-7202-663X>

Shapich R. — Candidate of Medical Sciences, Psychiatrist, Systemic Family Therapist, Associate Professor of the College of Social Work in Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

e-mail: sapicdr@gmail.com

Rusina N. A. — PhD in Psychology, Clinical Psychologist, Head of the Department of Clinical Psychology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: rusinana@ysmu.ru

 <http://orcid.org/0000-0001-5875-871x>

RSCI Author ID: 77399

Литература/References

- Guerra MP, Balaguer MG, Porras MG, Murillo FH, Izquierdo ES, Arino CM. Transsexuality: Transitions, detransitions, and regrets in Spain. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*. 2020;67(9):562–7.
- Coleman E et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*. doi: 10.1080/26895269.2022.2100644
- Bizic MR. Genital reconstruction in male-to-female gender confirmation surgery. Doctoral dissertation; 2017. P. 148.
- Bizic MR, Jeftovic M, Pusica S, Stojanovic B, Duisin D, Vujovic S, Rakic V, Djordjevic ML. Gender Dysphoria: Bioethical Aspects of Medical Treatment. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 13;2018:9652305. doi: 10.1155/2018/9652305. PMID: 30009180; PMCID: PMC6020665.
- Djordjevic ML, Bizic MR, Duisin D, Bouman M, Buncamper M. Reversal Surgery in Regretful Male-to-Female Transsexuals After Sex Reassignment Surgery. *J. Sex Med*. 2016; 13(6):1000–7.
- Bustos V, Bustos S, Mascaro A, Del CG, Forte AJ, Ciudad P et al. Regret after Gender-affirmation Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;9(3):3477.
- Vandenbussche E. Detransition-Related Needs and Support: A Cross-Sectional Online Survey. *Journal of Homosexuality*. 2021;1–19.
- Sapic R. Theory and practice of Balint group training. Bijeljina: Univerzitet Bijeljina; 2020. P. 143–105.
- Otten H. Leading a Balint group. Moscow: Psyllabus; 2017. P. 196–55.
- Frisen L, Soder O, Rydelius P. Dramatic increase of gender dysphoria in youth. *Lakartidningen*; 2017.
- D'Angelo R, Syrulnik E, Ayad S, Marchiano L, Kenny D, Clarke P. One Size Does Not Fit All: In Support of Psychotherapy for Gender Dysphoria. *Archives of Sexual Behavior*. 2021;50:7–16.

Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы

Маргазин В. А.¹ , Гансбургский М. А.² , Коромыслов А. В.¹ 

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Усталость, нарушения настроения, недостаточная работоспособность и желудочно-кишечные расстройства характерны для спортсменов во время тренировок и соревнований. Психосоциальные и физические потребности во время интенсивных физических нагрузок могут инициировать стрессовую реакцию, активирующую симпатoadренальную и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую оси, что приводит к выбросу стрессовых и катаболических гормонов, воспалительных цитокинов и микробных молекул. В кишечнике обитают триллионы микроорганизмов, которые играют фундаментальную роль во многих аспектах биологии человека, включая метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функции. Микробиом и его влияние на поведение хозяина, кишечный барьер и иммунитет являются критическим аспектом оси кишка-мозг. Получены данные, показывающие наличие высокой корреляции между физическим и эмоциональным стрессом во время физических упражнений и изменениями состава желудочно-кишечной микробиоты. Модификации состава микробиоты у профессиональных атлетов могут способствовать повышению эффективности тренировок, улучшению спортивных результатов и сокращать период восстановления после интенсивных физических нагрузок.

Ключевые слова: спортсмен; физические нагрузки; стресс; микробиота; ось кишка-мозг

Для цитирования: Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В. Стрессовая реакция при физических нагрузках, ось кишка-мозг, кишечная микробиота у спортсменов: обзор литературы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):36–44. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0012>

Поступила: 25 марта 2023 г. **Принята:** 29 марта 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Stress response during exercise, gut-brain axis, and gut microbiota in athletes: a review of the literature

Margazin V. A.¹ , Gansburgskiy M. A.² , Koromyslov A. V.¹ 

¹ - Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

² - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Fatigue, mood disturbances, lack of performance, and gastrointestinal disturbances are common among athletes during training and competition. Psychosocial and physical demands during intense exercise can initiate a stress response that activates the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal axes, resulting in the release of stress and catabolic hormones, inflammatory cytokines, and microbial molecules. The gut is home to trillions of microorganisms that play fundamental roles in many aspects of human biology, including metabolism, neuroendocrine, and immune function. The microbiome and its influence on host behavior, the gut barrier, and immunity is a critical aspect of the gut-brain axis. Data have been obtained showing a high correlation between physical and emotional stress during exercise and changes in the composition of the gastrointestinal microbiota. Modifications to the composition of the microbiota in professional athletes can improve training efficiency, improve athletic performance and shorten the recovery period after intense physical exertion.

Keywords: athlete; physical activity; stress; microbiota; gut-brain axis

For citation: Margazin VA, Gansburgskiy MA, Koromyslov AV. Stress response during exercise, gut-brain axis, and gut microbiota in athletes: a review of the literature. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):36–44. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0012>

Received: March 25, 2023. **Accepted:** March 29, 2023 **Published:** May 20, 2023.

Введение

Стресс является важной адаптацией, необходимой для гомеостаза, работоспособности и выживания [1, 2]. Реакция на стресс возникает, когда человек сталкивается с эндогенной или экзогенной проблемой, воспринимаемой как неблагоприятная или угрожающая. Это может быть вызвано физическими, физиологическими или психологическими стимулами [1]. Интенсивные физические нагрузки (ФН) подразумевают адаптационные процессы, включающие аффективный, физиологический, биохимический и когнитивно-поведенческий ответ в попытке восстановить гомеостаз [3, 4]. Поэтому трудно провести различие между эффектами физического стресса от ФН и эффектами психологического стресса во время физических упражнений [5]. Таким образом, как физические, так и психологические факторы во время интенсивных ФН упоминаются в данной статье как «стресс». Примерно 20–60% спортсменов страдают от стресса, вызванного чрезмерными ФН и недостаточным восстановлением [6]. Распространённость стресса выше в видах спорта на выносливость, таких как плавание, гребля, езда на велосипеде, триатлон и бег на длинные дистанции, где спортсмены тренируются 4–6 часов в день, 6 дней в неделю, в течение нескольких недель без отдыха от интенсивной тренировки [7]. Нет единого мнения относительно того, какие симптомы или биомаркеры определяют стресс [2]. В то же время в изученной литературе широко распространены общие признаки стресса, которые включают клинические, гормональные показатели и другие симптомы, связанные с усталостью, снижением работоспособности, бессонницей, изменением настроения, аппетита, потерей массы тела, и такие нарушения, как раздражительность, беспокойство, утрата мотивации, плохая концентрация и депрессия, а также воспаление и иммуносупрессия [6].

Проведён исчерпывающий библиографический поиск в электронных базах данных, включая MEDLINE, Web of Science, Google Scholar PubMed, Scopus и eLibrary с учётом статей, опубликованных в 2000–2023 гг.

Две основные различные, но взаимосвязанные системы, которые влияют на стрессовую реакцию во время ФН: симпатно-адреномедуллярная (САМ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (кортикостероидная) (ГТК) оси [2]. Активация этих осей приводит к выбросу катехоламинов норэпинефрина (НЭ) и адреналина и глюкокортикоидов в системный кровоток [8]. Стресс во время ФН также активирует вегетативную нервную систему (ВНС) [9], которая обеспечивает немедленный ответ на стрессорный стимул через её симпатический и парасимпатический отделы и увеличивает высвобождение нейронами НЭ и других нейротранс-

миттеров в тканях органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или сердечно-сосудистой системы [8]. Двухнаправленная связь между ВНС и нервной системой кишки (НСК), оси кишечника и мозга, главным образом реализуется блуждающим нервом, проходящим от ствола мозга через пищеварительный тракт и регулирующим почти все аспекты перемещения химуса через кишку [10]. Другими путями связи оси кишки и головного мозга являются: гормоны кишечника [11] (γ-аминомасляная кислота (ГАМК), нейропептид Y, дофамин) и молекулы микробиоты кишки — короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), триптофан [12, 13].

В кишечнике человека содержится более 100 триллионов микроорганизмов, которые представляют в ЖКТ примерно 9 миллионов генов [14, 15]. Кишечная микробиота толстой кишки состоит из пяти типов и около 160 видов [16]. Микробиота способствует пищеварению и всасыванию пищи для производства энергии хозяина и обеспечивает фолиевую кислотой, витамином K₂ и КЖК [17–20]. В толстой кишке человека сложные углеводы перевариваются и затем ферментируются анаэробной кишечной микробиотой в КЖК, N-бутират, ацетат и пропионат [17]. Микробиота нейтрализует лекарства, наркотики и канцерогены, модулирует моторику кишки, защищает хозяина от патогенов, способствует созреванию иммунной системы и дифференцировке эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ [21]. Фактические данные показывают, что кишечная микробиота модулирует возбуждающие и ингибирующие нейротрансмиттеры (серотонин, ГАМК, дофамин) и вещества, подобные нейромедиаторам, особенно в ответ на физическое и эмоциональное напряжение (стресс) [2, 22]. Систематический обзор ФН на выносливость и микробиоту кишки [20, 23] предполагает, что последняя может играть ключевую роль в контроле окислительного стресса и воспалительных реакций, а также в улучшении обмена веществ и расхода энергии во время интенсивных ФН [19, 24]. Однако, помимо этих функций, связь между стрессом, индуцированным ФН, и составом кишечной микробиоты, а также участие возможных патофизиологических механизмов до конца не изучены [2, 25]. Корреляция между физической работоспособностью спортсменов и микробиотой их кишечника в последние годы вызывает растущий интерес, поскольку появились новые данные о важности микробиоты как основного фактора, определяющего состояние здоровья профессиональных спортсменов и их возможности в достижении высоких результатов на соревнованиях [20, 26–28].

Цель настоящего аналитического обзора состоит в обобщении имеющихся данных о взаимодействии между кишечной микробиотой и осью



кишка-мозг при стрессе, вызванном ФН, и анализе механизмов, в которых микробиота может играть положительную роль, влияющую на спортивные результаты, а также сокращать время восстановления во время тренировок у элитных спортсменов.

Роль микробиоты в контроле выброса гормонов, связанных со стрессом при физической нагрузке

Профессиональные спортсмены, тренирующиеся и соревнующиеся в течение нескольких часов, испытывают физический и эмоциональный стресс, вызывающий сдвиги в физиологическом гомеостазе, стимулирующем оси САМ и ГГК [3]. Система САМ, являющаяся частью симпатического отдела ВНС, высвобождает адреналин из мозгового вещества надпочечников, что способствует быстрой мобилизации метаболических ресурсов и регуляции ответа борьба/бегство [8]. Как правило, это повышает уровень циркулирующего адреналина в крови (в основном из мозгового вещества надпочечников) и норадреналина (в первую очередь из симпатических нервов), частоту и силу сердечных сокращений, периферическую вазоконстрикцию и мобилизацию энергии. Парасимпатический тонус также может модулироваться во время стресса [2, 8].

С другой стороны, стрессовые стимулы активируют нейросекреторные мелкоклеточные ядра гипоталамуса, продуцирующие гипофизотропные факторы (кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ)) [2, 8]. Аксоны нейросекреторных клеток этих ядер образуют терминалы на первичной капиллярной сети в срединном возвышении (нейрогемальной контактной зоне). Эта сеть собирается в воротные вены, проникающие в переднюю долю гипофиза и распадающиеся на вторичную сеть капилляров между тяжами аденоцитов, где стимулируют выброс кортикотропами адренокортикотропного гормона (АКТГ) в системное кровообращение [8]. АКТГ взаимодействует с рецепторами коры надпочечников, стимулируя выработку и выброс глюкокортикоидов (ГК) в общую циркуляцию. Эффект ГК зависит от рецепторов, с которыми они связываются. Выделяют два рецептора ГК: рецептор минералокортикоидов (РМ) и рецептор глюкокортикоидов (РГ). Вне головного мозга ГК работают через РГ, тогда как в мозге ГК связываются как с РМ, так и с РГ [8]. РГ опосредуют большинство стрессовых эффектов глюкокортикоидов (включая метаболизм и иммунитет). Связываясь с РГ, ГК ингибируют дальнейшее высвобождение КТРГ, регулируя тем самым секреторную активность клеток гиппокампа, и опосредуют большинство основных эффектов, которые включают поддержание чувствительности нейронов к своим нейротрансмиттерам, циркадного ритма ГГК и артериального давления [29].

Острая ФН выше 60% максимального содержания кислорода ($V_{O2\ max}$) является одним из физических стрессов, которые стимулируют ось ГГК и высвобождение катаболических гормонов [30], в то время как ФН ниже этой интенсивности не вызывают такой скачок уровня кортизола в сыворотке [31]. ФН с нагрузкой 80% $V_{O2\ max}$ провоцируют значительное повышение уровня АКТГ до и после тренировки [31]. Комплексные исследования выносливости [2] в течение последних 20 лет показали, что 60–80% спортсменов на ранней стадии хронического стресса имеют более высокий ответ АКТГ гипофизом, стимулируемый КТРГ. Следовательно, существует чёткая связь между стрессом, вызванным ФН, и повышением уровня гормона стресса у спортсменов.

Стресс во время ФН также активирует ВНС [9], которая увеличивает высвобождение нейронами НЭ и других нейротрансмиттеров в периферических тканях, в том числе ЖКТ. ФН и морфофункциональный гомеостаз ЖКТ связаны между собой [4, 32]. Двусторонняя связь между ВНС и ЖКТ в ЖКТ, оси кишки и головного мозга, в основном реализуется через блуждающий нерв, который проходит от ствола мозга через пищеварительный тракт [33]. Помимо нейронной связи, другие пути коммуникации оси кишка-мозг осуществляются через гормоны эндокринных энтероцитов [11] и молекулы кишечной микробиоты [12, 34].

Появляется всё больше доказательств того, что эндокринные клетки ЖКТ реагируют на стресс путём высвобождения гормонов, таких как ГАМК, нейропептид Y (NPY) и дофамин [35]. ГАМК является основным ингибирующим нейромедиатором ЦНС, регулирует артериальное давление, частоту сердечных сокращений, функции ЖКТ (моторика, опорожнение желудка, временное расслабление нижнего сфинктера пищевода), а также играет важную роль в развитии тревоги, депрессии, болевых ощущений и иммунного ответа [36]. Умеренные ФН могут повысить уровень ГАМК в гипоталамусе, что приводит к снижению эффективности отдыха, артериального давления, частоты сердечных сокращений и симпатического тонуса [37].

NPY высвобождается энтероцитами слизистой оболочки ЖКТ в ответ на стрессовые стимулы, такие как интенсивные ФН, и ослабляет ось ГГК [38]. NPY представляет собой пептид из 36 аминокислот, локализующийся по всей оси кишка-мозг; является наиболее распространённым нейропептидом в головном мозге, играющим роль в устойчивости к стрессу и воспалительным процессам [39]. При изучении уровня NPY в сыворотке и гиппокампе у 12 высококвалифицированных гребцов обнаружено [38], что концентрации NPY после тренировок значительно увеличивались. Эти результаты свиде-

тельствуют, что нейропептид *Y* играет роль в снижении стрессовой реакции при интенсивных ФН.

Дофамин, предшественник НЭ и адреналина, также синтезируется во время стресса в ЖКТ. Производство дофамина зависит от нескольких факторов: уровня его предшественника тирозина, кишечных бактерий, которые непосредственно производят дофамин, типа переживаемого стресса и пола [40]. На протяжении кишки имеется несколько дофаминовых рецепторов, что позволяет обсуждать его роль в оси кишка-мозг [40]. ЖКТ, селезёнка и поджелудочная железа вырабатывают значительное количество дофамина [40]. Фермент, ограничивающий скорость синтеза дофамина, тирозингидроксилаза, обнаружен в желудочных эндокриноцитах человека, что показывает, что его функция реализуется за пределами нейротрансмиссии головного мозга [40]. Привычная ФН в течение 1–2 часов в день повышает уровень дофамина в головном мозге [41].

Исследования оси кишка-мозг обращают внимание на участие микробиоты и её молекул в управлении реакцией тревоги и депрессии [42]. Однако роль микробиоты в контроле адаптации к стрессу, вызванному ФН, остаётся неизвестной. Использование стерильных животных без микробов даёт представление об участии микробиоты в регуляции развития и функции оси ГГК в ответ на стресс [2]. Установлено, что микробный состав кишки имеет решающее значение для развития и реализации соответствующей реакции на стресс и оси ГГК [43]. Кроме того, появляется всё больше экспериментальных свидетельств того, что комменсальное и резидентное сообщество кишечных микроорганизмов может регулировать ось ГГК посредством синтеза гормонов и нейротрансмиттеров, таких как ГАМК, дофамин и серотонин [2]. Более того, экспериментальные исследования показывают, что блуждающий нерв служит своего рода «горячей линией», по которой кишечные микробы напрямую связываются с ЦНС [10]. Учитывая очевидную связь между событиями в раннем онтогенезе и последующим ответом нейрогенеза взрослых животных на стресс [44], необходимо выяснить, могут ли потенциальные последствия нарушений микробиоты в детском возрасте влиять на нейробиологию стресса и эндокринную функцию микробиоты. До сих пор не хватает убедительных доказательств того, что кишечная микробиота является причиной стресса [2, 10].

Растёт интерес к тому, как кишечная микробиота напрямую взаимодействует с гормонами стресса в периферических тканях слизистой оболочки ЖКТ, это получило обозначение как **микробная эндокринология** [12]. Показано прямое влияние НЭ на *Aeromonas hydrophila*, виды *Bordetella*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, виды

Listeria и *Salmonella enterica* spp., на кишечник. Механизмы, которыми НЭ способствует росту патогенных бактерий, заключаются в обеспечении прикрепления *E. coli* к стенке кишки путём увеличения экспрессии его фактора вирулентности *K99 pilus adhesin*, а также активации экспрессии связанных с вирулентностью факторов в *Salmonella typhimurium*, облегчающих заражение этими бактериями [12]. Кроме того, показано, что НЭ повышает уровни непатогенных *E. coli* и других грамотрицательных бактерий [45].

Только одно исследование показало, что стресс, вызванный ФН, напрямую изменяет состав кишечной микробиоты у стерильных или не содержащих специфических антигенов животных (*SPF*). Опубликованы материалы, расширяющие понимание того, как микробиом регулирует стрессовую реакцию, вызванную ФН, выявляя взаимодействия микробиота-хозяин, которые важны для поддержания структурно-функционального гомеостаза ЖКТ и системного здоровья [2, 19].

Роль микробиоты в контроле симптомов желудочно-кишечных нарушений, связанных со стрессом при физической нагрузке

Известно более 50 белков, играющих важную роль в регуляции плотных соединений эндотелиального монослоя сосудов слизистой оболочки ЖКТ и, следовательно, кишечной проницаемости [46]. Плотные контакты состоят из 4 трансмембранных белков: окклюдина, клаудинов, соединительных молекул адгезии и трицеллюлина, которые взаимодействуют со структурными белками *zonula occludens* (*ZO1*, *ZO2* и *ZO3*) [46]. В нормальных условиях комплексы плотных соединений обеспечивают поддержание поляризации кишечного барьера, контролирующего межклеточное прохождение только небольших молекул, ионов, воды и лейкоцитов [46]. Кишечный барьер также является «дверью» между микроорганизмами и их побочными продуктами, определяет реакцию кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани иммунной системы на антигенные раздражители внутри и вне ЖКТ [47]. Согласно данным, основанным на оценке острого влияния ФН на иммунные и воспалительные реакции у нетренированных взрослых [48], повышенная проницаемость кишки («*leaky gut* — дырявый, протекающий кишечник») представляет собой деструкцию белковых мембранных структур плотных контактов. Чрезмерное выделение гормонов, вызванное физическим и психологическим стрессом, может вызвать транслокацию липополисахаридов (ЛПС) за пределы ЖКТ с иммунными и воспалительными реакциями, часто приводящими к повышенной проницаемости кишки [48]. Транслоцированные ЛПС



обнаруживается *CD14* и *toll*-подобным рецептором 4 (*TLR4*), которые вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (*TNF-α*), интерферона альфа (*IFN-α*), интерферона гамма (*IFN-γ*) и интерлейкинов (*IL-1β* или *IL-6*), что в конечном итоге приводит к эндотоксемии [49]. Провоспалительные цитокины также увеличивают открытие плотных соединений через *ZO1* и *ZO2*, инициирующие эндотоксемию [49]. Кроме того, активация оси ГТК может стимулировать секрецию субэпителиальными тучными клетками иммуномедиаторов (гистамин, протеазы и провоспалительные цитокины [50]), повышающих кишечную проницаемость [51].

В зависимости от типа ФН, возраста и других факторов, у 20–50% спортсменов возникают симптомы желудочно-кишечных нарушений, которые усиливаются с увеличением ФН [4, 52]. Гипертермия, ишемия и гипоперфузия являются стимулами, вызывающими деструкцию плотных контактов во время значительных ФН [2]. Это обычное явление у спортсменов во время интенсивных ФН, когда температура тела повышается и кровь перераспределяется от ЖКТ к соматическим мышцам, сердцу и лёгким [49]. Перекись водорода служит сигнальной молекулой, активирующей транскрипцию нескольких провоспалительных генов, включая ядерный фактор, каппа-энхансер-активатор активированных В-клеток (*NF-κB*), *TNF-α*, *IL-6*, *IFN-γ* и *IL-1β*, компрометирующих барьерную функцию [2]. Поэтому гипоперфузия и ишемия приводят к увеличению проницаемости кишки, открывая путь для циркуляции в кровотоке ЛПС и кишечных бактерий, что вероятно инициирует эндотоксемию [53, 54]. У спортсменов с ФН на ультравыносливость (марафонцы, триатлонисты) концентрация ЛПС в плазме составляет от 5 до 284 нг/мл, а до 93% обследованных сообщают о нарушениях пищеварения, которые могли быть вызваны ЛПС-цитокиновой реакцией [2]. При этом у 81% случайно отобранных истощённых марафонцев обнаружили эндотоксемию (0,1 нг/мл), у 2% — смертельные уровни выше 1 нг/мл, и только у 19% были нормальные уровни этого показателя [55]. Кроме того, 81% бегунов с высоким уровнем ЛПС также страдали от расстройств ЖКТ, таких как тошнота, диарея и/или рвота, в то время как только 18% атлетов с низкой концентрацией эндотоксина в плазме сообщили о подобных симптомах. Участники марафона, затратившие более 8 часов для прохождения гонки, имели более высокие концентрации эндотоксина в плазме [55]. Установлено, что ГТК, высвобождаемые во время интенсивных ФН, снижают экспрессию рецептора *TLR* и способность продуцировать противовоспалительные цитокины и обеспечивать противомикробную защиту хозяина

[56]. Эти исследования показывают, что интенсивные ФН в течение длительных периодов приводят к увеличению кишечной проницаемости и повышению уровня ЛПС в плазме, но также вызывают иммуносупрессию [2].

Учитывая разнообразную роль микрофлоры кишки в функции ЖКТ, местном иммунитете ЖКТ [57], микробной эндокринологии [12, 13], а также регуляции окислительного стресса [2] и уровня гидратации, неудивительно, что в настоящее время значительно повышаются усилия исследователей идентифицировать механизмы, посредством которых микробиота сможет улучшить кишечный барьер элитных и профессиональных спортсменов [20, 24].

В толстой и слепой кишке сложные полисахариды растительного происхождения перевариваются и затем ферментируются микроорганизмами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* в КЖК и газы, которые используются в качестве источников углерода и энергии специализированными бактериями (восстановительные ацетогены, сульфатредуцирующие бактерии и метаногены) [20, 24, 27, 34]. Состав микробиоты, метаболические взаимодействия между видами микроорганизмов, а также количество и тип основных пищевых макро- и микроэлементов определяют типы и количество КЖК, продуцируемых кишечными микроорганизмами [25, 58]. Чем больше полисахаридов растительного происхождения, олигосахаридов, устойчивого крахмала и клетчатки получает человек, тем интенсивнее его бактерии ферментируют неперевариваемые компоненты пищи в полезный КЖК. Продуцируемые микробиотой КЖК влияют на ряд процессов хозяина, включая контроль *pH* толстой кишки, с последующим воздействием на состав микробиоты, подвижность и проницаемость кишки, пролиферацию эпителиоцитов слизистой оболочки [20, 59]. *N*-бутират, вырабатываемый кишечными бактериями, регулирует функцию и миграцию нейтрофилов, ингибирует индуцированную воспалительными цитокинами экспрессию молекулы-1 адгезии клеток сосудов, повышает экспрессию белков плотных контактов энтероцитов толстой кишки и обладает противовоспалительным эффектом [21]. *N*-бутират и пропионат повышают трансэпителиальную резистентность, улучшающую барьерную функцию кишки, и уменьшают воспаление [60], служат основным источником энергии для 60–70% колоноцитов [61], что предотвращает деградацию слизистой оболочки [62], которая возникает, например, в результате интенсивных тренировок из-за гипоперфузии и ишемии. Показано, что в ответ на ФН в слепой кишке происходят значительные морфофункциональные сдвиги, изменяются профили микробиоты и КЖК [20, 63].

Стресс, вызванный ФН, деградирует барьерную функцию кишки и вызывает транслокацию ЛПС, приводящую к нарушениям ЖКТ, гидратации, сдвигу усвоения питательных веществ и электролитов, а также к термическому повреждению слизистой оболочки, что негативно влияет на спортивные показатели [2, 54]. В то же время данные исследований уровня КЖК и энергетического обмена в слепой кишке показывают, как с помощью интенсивных ФН можно влиять на выработку КЖК и воздействовать на ось ГГК и структурно-функциональный гомеостаз ЖКТ с целью улучшения спортивных достижений [20, 24].

Заключение

Стресс, вызванный ФН, влияет на катаболические гормоны, цитокины и микробные молекулы кишечника, что приводит к желудочно-кишечным

расстройствам и снижению спортивных достижений. Микробиота кишки играет фундаментальную роль во многих аспектах биологии человека, включая метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функции. Интенсивный стресс, вызванный ФН, усугубляет воспаление кишечника и клинические исходы за счёт снижения видов *Turicibacter spp.* и увеличения количества *Ruminococcus gnavus*, *Butyrivibrio spp.*, *Oscillospira spp.* и *Coproccoccus spp.* В свете этих предварительных результатов, изменения функции ЖКТ спортсменов отражают основное взаимодействие между кишечной микробиотой и осью кишка-мозг во время интенсивных ФН. Модификации состава микробиоты у профессиональных атлетов могут способствовать повышению эффективности тренировок, улучшению спортивных результатов и сокращать период восстановления после интенсивных физических нагрузок.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Маргазин В. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Гансбургский М. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Коромыслов А. В. — сбор и обработка материала.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маргазин Владимир Алексеевич — д. м. н., заслуженный врач РФ, проф. кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: margazin@yandex.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-9771-6325>
РИНЦ Author ID: 702664

Гансбургский Михаил Андреевич — к. м. н., доцент кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: magan76@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3181-9997>

РИНЦ Author ID: 294904

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Margazin V. A. — study concept and design, editing; Gansburgskiy M. A. — study concept and design, collection and processing of material, writing the text; Koromyslov A. V. — collection and processing of material.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Margazin Vladimir A. — M. D., D. Sc. (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the department of Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: margazin@yandex.ru
 <https://orcid.org/0000-0002-9771-6325>
RSCI Author ID: 702664

Gansburgskiy Mikhail A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the department of Physical Education and Sports of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: magan76@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3181-9997>

RSCI Author ID: 294904

Коромыслов Александр Владимирович —

к. м. н., доцент кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: korsacifl@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4096-7075>

РИНЦ Author ID: 929133

Koromyslov Alexander V. — M. D., Ph. D.

(Medicine), associate Professor of the Department of Medical and Biological Sport Fundamentals of Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: korsacifl@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4096-7075>

RSCI Author ID: 929133

Литература/References

- Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/1471-2180-14-189
- Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gutmicrobiota brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2016;13:43. doi: 10.1186/s12970-016-0155-6
- Morgan JA, Corrigan F, Baune BT. Effects of physical exercise on central nervous system functions: A review of brain region specific adaptations. *J. Mol. Psychiatry.* 2015;3:3. doi: 10.1186/s40303-015-0010-8
- Маргазин В. А., Гансбургский М. А., Коромыслов А. В., Лебедев А. В. Патогенез симптомов желудочно-кишечного тракта у спортсменов при различных видах физических нагрузок: обзор литературы. *Лечебная физкультура и спортивная медицина.* 2018;46(2):32–42. <http://lfkспорт.ru/wp-content/uploads/2022/08/146.pdf>. [Margazin VA, Gansburgskiy MA, Koromyslov AV, Lebedev AV. Pathogenesis of symptoms of the gastrointestinal tract in athletes with various types of physical activity: a review of the literature. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina.* 2018;46(2):32–42. (In Russ.)].
- Lin TW, Chen SJ, Huang TY, et al. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2012;97:140–7. doi: 10.1016/j.nlm.2011.10.006
- Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: Overtraining and elite athletes. *PM R.* 2010;2:442–50. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.025
- Mackinnon LT. Overtraining effects on immunity and performance in athletes. *Immun. Cell Biol.* 2000;78:502–9. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.t01-7-.x
- Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009;10:397–409. doi: 10.1038/nrn2647
- Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, et al. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension.* 2005;46:1004–9. doi: 10.1161/01.HYP.0000175812.03322.59
- Eisenstein M. Microbiome: Bacterial broadband. *Nature.* 2016;533:104–6. doi: 10.1038/533S104a
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;6:306–14. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35
- Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: Catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res.* 2011;343:23–32. doi: 10.1007/s00441-010-1050-0
- Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour — epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014;13:69–86. doi: 10.1111/gbb.12109
- Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942
- Olbricht H, Twadell K, Sandel B, et al. Is There a Universal Endurance Microbiota? *Microorganisms.* 2022; Nov 9;10 (11):2213. doi: 10.3390/microorganisms10112213
- Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews.* 2014;38:996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075
- Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: Potential for new insights from genomic analysis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6:121–31. doi: 10.1038/nrmicro1817
- Mach N, Berri M, Estelle J, et al. Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes. *Environ. Microbiol. Rep.* 2015;7:554–69. doi: 10.1111/1758-2229.12285
- Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC et al. The athletic gut microbiota. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2020; May 12;17(1):24. doi: 10.1186/s12970-020-00353-w
- Fontana F, Longhi G, Tarracchini C, et al. The human gut microbiome of athletes: metagenomic and metabolic insights. *Microbiome.* 2023; Feb 14;11(1):27. doi: 10.1186/s40168-023-01470-9
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262–7. doi: 10.1126/science.1223813



22. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, et al. The microbiome: Stress, health and disease. *Mamm. Genome*. 2014;25:49–74. doi: 10.1007/s00335-013-9488-5
23. Mach N and Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J. Sport Health Sci*. 2017; Jun;6(2):179–97. doi: 10.1016/j.jshs.2016.05.001. Epub 2016 May 10.
24. Tarracchini Ch, Fontana F, Lugli GA et al. Investigation of the Ecological Link between Recurrent Microbial Human Gut Communities and Physical Activity. *Microbiol. Spectr*. 2022; Apr 27;10(2):e0042022. doi: 10.1128/spectrum.00420–22. Epub 2022 Apr 4.
25. Dziewiecka H, Buttar HS, Kasperska A, et al. Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: a systematic review. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil*. 2022; Jul 7;14(1):122. doi: 10.1186/s13102-022-00513-2
26. Marttinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Lehtinen MJ. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients*. 2020; Sep 25;12(10):2936. doi: 10.3390/nu12102936
27. Брагина Т. В., Елизарова Е. В., Шевелева С. А. Кишечный микробиот спортсменов. *Вопросы питания*. 2021;90(4):36–52. doi: 10.3029/0042-8833-2021-90-4-36-52. Epub 2021 22 июля. [Bragina TV, Yelizarova YeV, Sheveleva SA. Intestinal microbiota of athletes. *Voprosy pitaniya*. 2021;90 (4):36–52. (In Russ.)].
28. Hughes RL, Holscher HD. Fueling Gut Microbes: A Review of the Interaction between Diet, Exercise, and the Gut Microbiota in Athletes. *Adv. Nutr*. 2021; Dec 1;12(6):2190–215. doi: 10.1093/advances/nmab077
29. Herman JP. Neural control of chronic stress adaptation. *Front. Behav. Neurosci*. 2013;7:61. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00061
30. Angeli A, Minetto M, Dovio A, et al. The overtraining syndrome in athletes: A stress-related disorder. *J. Endocrinol. Invest*. 2004;27:603–12. doi: 10.1007/BF03347487
31. Hill EE, Zack E, Battaglini C, et al. Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *J. Endocrinol. Invest*. 2008;31:587–91. doi: 10.1007/BF03345606
32. Cronin O, Molloy MG, Shanahan F. Exercise, fitness, and the gut. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2016; 32:67–73. doi: 10.1097/MOG.0000000000000240
33. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol*. 2015;28:203–9. PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209.
34. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016;65:330–9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990
35. Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2014;817: 195–219. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9
36. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al. Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J. Appl. Microbiol*. 2012;113:411–27. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
37. Hsu YC, Chen HI, Kuo YM, et al. Chronic treadmill running in normotensive rats resets the resting blood pressure to lower levels by upregulating the hypothalamic gabaergic system. *J. Hypertens*. 2011;29:2339–48. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834c628f
38. Ramson R, Jurimae J, Jurimae T, et al. The effect of 4-week training period on plasma neuropeptide y, leptin and ghrelin responses in male rowers. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2012;112:1873–80. doi: 10.1007/s00421-011-2166-y
39. Saunders PR, Santos J, Hanssen NP, et al. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig. Dis. Sci*. 2002;47:208–15. doi: 10.1023/A:1013204612762
40. Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997;82:3864–71. doi: 10.1210/jcem.82.11.4339
41. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, et al. Neuro-modulation of aerobic exercise—a review. *Front Psychol*. 2016; Jan 7;6:1890. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01890.eCollection 2015.
42. Foster J. Gut-brain communication: How the microbiome influences anxiety and depression. *Europ. Neuro Psycho Pharmacol*. 2015;25:14.
43. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol*. 2004;558:263–75. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388
44. Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat. Neurosci*. 2004;7:841–6. doi: 10.1038/nn129
45. Berman S, Petriz B, Kajeniene A, et al. The microbiota: An exercise immunology perspective. *Exerc. Immunol. Rev*. 2015;21:70–9. PMID: 25825908.
46. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr. Mol. Med*. 2008;8:274–81. doi: 10.2174/156652408784533760
47. Rao R, Samak G. Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *J. Epithel. Biol. Pharmacol*. 2012;5:47–54. doi: 10.2174/1875044301205010047



48. Brown WM, Davison GW, McClean CM, et al. A systematic review of the acute effects of exercise on immune and inflammatory indices in untrained adults. *Sports Med. Open.* 2015;1:35. doi: 10.1186/s40798-015-0032-x
49. Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, et al. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br. J. Sports Med.* 2014;48:980–6. doi: 10.1136/bjsports-2012–091585
50. Ferrier L. Significance of increased human colonic permeability in response to corticotrophin-releasing hormone (CRH). *Gut.* 2008;57:7–9. doi: 10.1136/gut.2007.129841
51. Wallon C, Yang PC, Keita AV, et al. Corticotrophin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut.* 2008;57:50–8. doi: 10.1136/gut.2006.117549
52. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2012;9:45. doi: 10.1186/1550-2783-9-45
53. Lambert GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J. Anim. Sci.* 2009;87:101–8. doi: 10.2527/jas.2008–1339
54. van Wijck K, Lenaerts K, Grootjans J, et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: Strategies for evaluation and prevention. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;303:155–68. doi: 10.1152/ajpgi.00066.2012
55. Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, et al. Endotoxaemia in exhausted runners after a long-distance race. *S. Afr. Med J.* 1988;73(9):533–6. PMID: 3375945.
56. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2007;103:693–9. doi: 10.1152/japplphysiol.00008.2007
57. Neish AS. Mucosal immunity and the microbiome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11:28–32. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-161MG
58. Redondo N, Gheorghe A, Serrano R, et al. Hydragut study: Influence of hydration status on the gut microbiota and their impact on the immune system. *The FASEB J.* 2015;29:1.
59. Costa KA, Soares AD, Wanner SP, et al. L-arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male Swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat stress. *J. Nutr.* 2014;144:218–23. doi: 10.3945/jn.113.183186
60. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, et al. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:162021. doi: 10.1155/2014/162021. Epub 2014 Aug 17.
61. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54:2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012
62. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:1519–28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519
63. Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008;72:572–6. doi: 10.1271/bbb.70474

Характеристика биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных новорождённых детей

Костров С. А. , Кулибина О. В. , Дашичев К. В. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлены особенности биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных детей с разным сроком гестации в периоде новорождённости. Анализ количественных электрокардиографических показателей выявил особенности параметров конечной части желудочкового комплекса, связанных со степенью зрелости и возрастом новорождённых. При этом было установлено, что у глубоко недоношенных детей на протяжении первого месяца жизни происходят существенные изменения гомеостаза и морфофункционального состояния различных жизненно важных органов и систем.

Ключевые слова: биоэлектрические процессы миокарда; период новорождённости; электрокардиографические показатели

Для цитирования: Костров С. А., Кулибина О. В., Дашичев К. В. Характеристика биоэлектрических процессов в миокарде недоношенных новорождённых детей. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):45–50. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0013>

Поступила: 31 марта 2023 г. **Принята:** 03 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Characteristics of bioelectric processes in the myocardia of premature newborn children

Kostrov S. A. , Kulibina O. V. , Dashichev K. V. 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

The article presents the features of bioelectrical processes in the myocardium of premature babies with different gestational age in the neonatal period. The analysis of quantitative electrocardiographic indicators revealed the features of the parameters of the terminal part of the ventricular complex associated with the degree of maturity and age of newborns. At the same time, it was found that during the first month of life in very premature babies significant changes in homeostasis and morphofunctional state of various vital organs and systems occur.

Keywords: bioelectrical processes of the myocardium; neonatal period; electrocardiographic parameters

For citation: Kostrov SA, Kulibina OV, Dashichev KV. Characteristics of bioelectric processes in the myocardia of premature newborn children. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):45–50. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0013>

Received: March 31, 2023. **Accepted:** April 03, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Миокард недоношенных детей в периоде новорождённости находится в состоянии функционального напряжения, что, несомненно, отражается на его метаболизме. Для диагностики нарушений метаболических процессов в сердечной мышце у новорождённых недоношенных детей используются электрокардиографические интервалы QRST и характеристики желудочкового комплекса ST и зубца T. Интервал QT является интегральным маркером, который объединяет временные характеристики процессов де- и репо-

ляризации миокарда желудочков. Медицинские специалисты используют эти маркеры для изучения биоэлектрических явлений, происходящих в сердечной мышце, и для определения возможных нарушений в её работе. При использовании этих маркеров можно обнаружить синдром внезапной смерти или другие нарушения в работе сердца у недоношенных детей. Это позволяет принимать необходимые меры для предотвращения серьёзных осложнений и сохранения здоровья и жизни детей [7, 4].

Существующие исследования по электрокардиографическим показателям у новорождённых недоношенных детей представлены различными данными. Одной из причин этого является разнообразие групп исследования, которые зависят от степени зрелости детей к моменту рождения и от периода постнатальной адаптации [10].

Цель исследования. Оценка значимости количественных характеристик конечной части желудочкового комплекса ЭКГ для индикации состояния метаболизма миокарда у недоношенных новорождённых детей в зависимости от степени их зрелости и возраста.

Материал и методы

Обследованы две группы недоношенных новорождённых детей без тяжёлой сопутствующей патологии с гестационным возрастом (ГВ) от 28 до 36 недель: 25 детей глубоконедоношенных (ГН), имевших массу тела при рождении (МТР) менее 1500 г (ГВ 28–32 недели), и 30 детей (ГВ 33–36) с низкой массой тела при рождении более 1500 г (НМ). Состояние центральной нервной системы у этих детей характеризовалось как церебральная ишемия I, II степени тяжести гипоксического генеза. Недоношенные дети обследовались дважды: в постнатальном возрасте (ПВ) от 2 до 15 (период ранней постнатальной адаптации недоношенных новорождённых детей) и в возрасте от 16 до 28 дней (период поздней неонатальной адаптации недоношенных новорождённых детей). В качестве группы сравнения однократно обследованы 22 доношенных новорождённых (ДН) ребёнка в возрасте от 2 до 10 дней, поскольку период адаптации сердечно-сосудистой системы у здоровых доношенных новорождённых в течение этого времени обычно завершается.

Помимо общеклинического обследования детей в первой половине дня осуществлялась регистрация электрокардиограмм (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях. Программа ЭКГ-исследования детей включала 3 стандартных, 3 однополюсных от конечностей и 6 однополюсных грудных отведения. При анализе ЭКГ кривых учитывалась продолжительность интервала QT, положение сегмента ST и амплитуда зубца Т. Полученные показатели оценивались на основе существующих норм значений ЭКГ в зависимости от возраста и частоты сердечных сокращений, разработанных при обследовании доношенных новорождённых детей [5].

Статистически различие показателей групп детей осуществлялось с помощью критерия Стьюдента и точным методом Фишера.

Результаты исследования

Как у доношенных, так и у недоношенных детей укорочения интервала QT не отмечено, однако у ча-

сти из них имело место его удлинение. При анализе данного явления фиксировалось отклонение фактических величин от должных на 4 и 5 мсек.

В группе доношенных новорождённых у 2 детей выявлено удлинение интервала QT на 4 мсек и у 1 — на 5 мсек. При дополнительном обследовании этих детей кардиальной патологии не выявлено, что свидетельствует об индивидуальном характере течения у них процессов адаптации сердца. Положение сегмента ST, амплитуда и форма зубца Т соответствовали принятым нормативным значениям [2]. Соотношение амплитуд зубца Т в отведениях I — III характеризовалось как $T_{II} > T_I > T_{III}$. В прекардиальных отведениях полярность зубца T_{V1} была отрицательной, а T_{V5} — положительной.

В группе глубоконедоношенных детей в возрасте от 2 до 15 дней у 6 детей выявлено удлинение интервала QT на 4 мсек. Сегмент ST у 4 детей был смещён в отведениях от конечностей на +1 мм, а у остальных имел изоэлектрическое положение. Соотношение амплитуды зубца Т и его полярность были аналогичны тем, которые имели место у доношенных детей.

В группе недоношенных детей с НМ в этом возрасте у 7 детей отмечено удлинение интервала QT на 4 мсек, у 4 детей этой группы наблюдалось смещение сегмента ST вверх от изоэлектрической линии, что при относительно частом ритме не является патологическим отклонением [2]. Соотношение амплитуды зубца Т и его полярность были также аналогичны тем, которые имели место у доношенных детей.

Сравнительный анализ частоты удлинения интервала QT показал следующее: у ГН детей в возрасте 2–15 дней удлинение интервала QT на 4 мсек отмечено чаще, чем у доношенных ($p=0,034$) и детей с НМ ($p=0,026$), но его увеличение на 5 мсек у них не зафиксировано. Различие значений данного показателя между недоношенными детьми с НМ и доношенными было недостоверным (см. рис.).

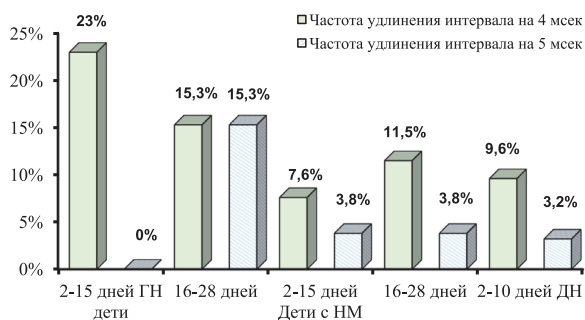


Рис. Частота удлинения интервала QT, %

В возрасте 2–15 дней у ГН детей при сравнении с доношенными новорождёнными отмечена низкая высота зубца Т в первом и втором стандартных отведениях, причём в первом стандартном отведении она меньше и по сравнению с детьми с НМ (табл. 1).



Таблица 1. Амплитуда зубца Т

ЭКГ зубцы		Доношенные дети	Недоношенные дети			
			2–15 дней		16–28 дней	
			ГН	НМ	ГН	НМ
T _I , мм	M	1,48	1,02	1,35	1,25	1,48
	m	0,10	0,10	0,08	0,10	0,13
	*p ₁		<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
	*p ₂			<0,05		>0,05
	*p ₃				>0,05	>0,05
T _{III} , мм	M	1,64	1,30	1,70	1,90	1,80
	m	0,13	0,10	0,15	0,10	0,09
	p ₁		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p ₂			<0,05		>0,05
	p ₃				<0,01	>0,05
T _{III} , мм	M	0,27	0,11	0,15	0,36	0,50
	m	0,20	0,12	0,18	0,18	0,20
	p ₁		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p ₂			>0,05		>0,05
	p ₃				>0,05	>0,05
Tv _I , мм	M	–2,64	–1,46	–1,63	–1,58	–2,0
	m	0,30	0,18	0,29	0,20	0,15
	p ₁		<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
	p ₂			>0,05		>0,05
	p ₃				>0,05	>0,05
Tv ₅ , мм	M	1,45	0,88	0,76	2,19	2,28
	m	0,30	0,32	0,29	0,30	0,25
	p ₁		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
	p ₂			>0,05		>0,05
	p ₃				<0,05	>0,05

Примечания: * p₁ – степень различия недоношенных с доношенными новорождёнными; * p₂ – различия между группами недоношенных детей одного возраста; * p₃ – возрастное различие внутри групп недоношенных детей.

В прекардиальном отведении V_I зубец Т у всех обследованных детей имел отрицательное направление, но у недоношенных детей обеих групп он был менее глубок по сравнению с доношенными. В отведении V₅ различие амплитуды зубца Т у ГН детей по сравнению с доношенными и детьми с НМ не достоверно, но у последних его амплитуда значительно ниже, чем в группе сравнения.

В возрасте 16–28 дней удлинение QT отмечено у 8 ГН детей, причём произошло существенное уве-

личение частоты удлинения интервала на 5 мсек. Сегмент ST у всех детей этой группы имел изоэлектрическое положение. Амплитуда зубца Т в отведениях от конечностей и V_I существенно не изменилась, но в отведении V₅ она достоверно возросла. У детей с НМ возрастная динамика изучаемых ЭКГ показателей была менее выраженной, за исключением возрастания амплитуды зубца Т в отведении V₅. У ГН детей удлинение интервала QT на 4 мсек не имело достоверных отличий от такового у детей с НМ, но его увеличение на 5 мсек встречалось у ГН детей чаще (p=0,028). Различие амплитуды зубца Т между детьми обеих групп в этом возрасте не выявлено.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у доношенных новорождённых в возрасте 2–10 дней колебалась от 123 до 155, у ГН детей в возрасте 2–15 дней от 105 до 154, у детей с НМ — от 111 до 158 у. в минуту (табл. 2).

Таблица 2. Частота сердечных сокращений в 1 минуту

Показатели	Доношенные дети	Недоношенные дети			
		2–15 дней		16–28 дней	
		ГН	НМ	ГН	НМ
M	137	124	129	142	139
m	2	2	2	3	3
*p ₁		<0,01	<0,05	>0,05	>0,05
*p ₂			>0,05	<0,01	<0,01
*p ₃				<0,01	<0,01

Примечания: * p₁ – степень различия недоношенных с доношенными новорождёнными; * p₂ – различия между группами недоношенных детей одного возраста; * p₃ – возрастное различие внутри групп недоношенных детей.

В возрасте 16–28 дней показатель ЧСС у ГН детей находился в пределах 130–167, а у детей с НМ — в пределах 120–167 в минуту. Средние значения ЧСС у недоношенных детей обеих групп в возрасте 2–15 дней достоверно ниже, чем у доношенных новорождённых, причём у ГН детей ЧСС ниже, чем у детей с НМ.

В возрасте 16–28 дней ЧСС у недоношенных детей увеличивается, при этом у ГН детей учащение ЧСС было более выраженным, вследствие чего различие данного показателя между группами детей становится недостоверным. Корреляционный анализ не выявил зависимости ЧСС от показателей зрелости в возрасте 2–15 дней, но в возрасте 16–28 дней установлена достоверная отрицательная связь ЧСС с гестационным возрастом, что подтверждает факт более значительного учащения сердечного ритма у ГН детей (табл. 3).

Таблица 3. Корреляция ЧСС с показателями зрелости недоношенных детей

Возраст	Показатели	ГВ	МТР
2–15	*r	–0,051	0,168
дней	*p	>0,05	>0,05
16–28	r	–0,326	–0,038
дней	p	<0,05	>0,05

Примечания: * r — коэффициент корреляции;
p — значимость корреляции.

Обсуждение полученных результатов

При анализе количественных электрокардиографических показателей были обнаружены особенности параметров конечной части желудочкового комплекса у недоношенных новорождённых детей, которые зависели от степени зрелости и возраста. Особенно выраженные отклонения были выявлены у глубоконедоношенных детей.

Удлинение интервала QT на 4 и 5 мсек у доношенных детей расценивается как индивидуальная особенность неонатальной адаптации сердечно-сосудистой системы у некоторых новорождённых. Небольшую частоту удлинения интервала QT у недоношенных новорождённых детей с НМ, не имеющую достоверного различия от таковой у доношенных детей, можно трактовать как фоновое (случайное) явление. У детей с глубокой недоношенностью причиной замедления возбуждения волокон миокарда желудочков являются различные состояния, которые могут изменять биоэлектрические свойства кардиомиоцитов.

В результате проведённого исследования было выявлено, что в первый месяц жизни у таких детей происходят значительные изменения в гомеостазе и морфофункциональном состоянии различных жизненно важных органов и систем, включая сердечно-сосудистую, нервную и эндокринную системы. В частности, у ГН детей в течение первых двух недель жизни имеют место: низкое парциальное напряжение O_2 и высокое — CO_2 , ацидоз и др. [1]. В течение периода ранней постнатальной адаптации у ГН детей на ЭКГ определяется низкая амплитуда зубца Т без существенных отклонений в начальной части желудочкового комплекса, что свидетельствует о нарушении реполяризации миокарда левого желудочка, имеющей первичный характер. Показатели ЭКГ могут как отражать особенности

гомеостаза, так и иметь ишемическое происхождение. Это связано с тем, что в данном возрасте наблюдается сочетание относительно небольшой массы левого желудочка (с преобладанием правого) и незавершённого формирования его капиллярного русла, что приводит к напряжённой сократительной функции. Исследования показали, что существует прямая зависимость между развитием мышечной массы сердца и диаметром коронарных сосудов, включая капилляры [6, 3].

Следовательно, у ГН детей капилляры в миокарде левого желудочка по сравнению с правым имеют меньший диаметр, что обуславливает недостаточное кровоснабжение этого отдела сердца.

Во второй половине неонатального периода у глубоконедоношенных детей наблюдается увеличение массы миокарда левого желудочка, что соответствует функциональной нагрузке. В это время также продолжается формирование коронарного сосудистого русла, что улучшает кровоснабжение сердечной мышцы. Это отражается на ЭКГ повышением амплитуды зубца Т в отведениях, которые отражают электрические потенциалы миокарда левого желудочка. Но при этом значительно повышается частота сердечных сокращений, что даёт основание считать наиболее вероятной причиной удлинения интервала QT, происходящего на фоне улучшения гомеостаза, повышение активности симпатического отдела автономной нервной системы [8, 9].

Заключение

В период ранней постнатальной адаптации у ГН детей наблюдается нарушение биоэлектрических процессов в миокарде желудочков, вызванное сочетанием гипоксии и ишемии. Это отражается на ЭКГ в виде удлинения интервала QT и изменения конечной части желудочкового комплекса с низкой амплитудой зубца Т. Однако во второй половине неонатального периода, когда формируется коронарное сосудистое русло и увеличивается масса миокарда левого желудочка, трофика сердечной мышцы улучшается. Это приводит к повышению функциональной нагрузки и увеличению амплитуды зубца Т в отведениях, отражающих электрические потенциалы миокарда левого желудочка. В то же время удлинение интервала QT, вероятно, связано с гиперфункцией симпатического отдела автономной нервной системы и усилением её регуляторного влияния на сердце.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Костров С. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Кулибина О. В. — статистическая обработка данных, редактирование; Дашичев К. В. — сбор и обработка материала, редактирование.

Финансирование.

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костров Сергей Александрович — ассистент кафедры медицинской кибернетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kosea@ysmu.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-2936-7570>

РИНЦ Author ID: 1190517

Кулибина Ольга Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры общей гигиены с экологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: kulibinaov@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

РИНЦ Author ID: 717115

Дашичев Кирилл Валерьянович — к. м. н., доцент кафедры педиатрии 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: kirilld82@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

РИНЦ Author ID: 123287

Литература/References

1. Вопросы практической педиатрии / ред. Н. Н. Володин. — М.: Династия, 2009. — Том 4, № 6. — 93 с.
2. Детская кардиология: учебник / под ред. П. В. Шумилова, Н. П. Котлуковой. — М.: МЕДпресс-информ, 2018. — 584 с.
3. Малюжинская Н. В., Полякова О. В., Петрова И. В. и др. Микроциркуляторные нарушения у новорождённых с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;2(62):78–80.
4. Кулибина О. В., Дашичев К. В. Особенности функционального состояния миокарда у гипоксически-ишемических новорождённых в неонатальном периоде. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(6):87–8.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Kostrov S. A. — concept and design of the study, collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Kulibina O. V. — statistical data processing, editing; Dashichev K. V. — collection and processing of material and editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Kostrov S. A. — Assistant of the Department of Medical Cybernetics of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kosea@ysmu.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-2936-7570>

RSCI Author ID: 1190517

Kulibina O. V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate professor of the Department of General hygiene with ecology of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: kulibinaov@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

RSCI Author ID: 717115

Dashichev K. V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics 2 of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: kirilld82@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

RSCI Author ID: 123287

тальном периоде. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(6):87–8.

5. Прахов А. В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача: руководство для врачей. — 3-е изд. — Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2017. — 153 с.
6. Мекенбаева Р. Т., Тлепова А. Ж. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых и детей раннего возраста с ВПС, перенесших хроническую внутриутробную и / или перинатальную гипоксию. *Клиническая медицина Казахстана*. 2013;1(27):21–5.
7. Сулейменова И. Е., Махашова А. М., Омирбекова Н. Б., Асылбекова А. К., Алтынбекова М. Ж. Респираторный дистресс-синдром новоро-



ждённых: современный взгляд на проблему. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018;1:137–8.

8. Тимофеева Л. А., Рюмина И. И., Ионов О. В., Дегтярёва А. В., Зубков В. В., Кан Н. Е., Дегтярёв Д. Н., Шарафутдинова Д. Р. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34–36 недель. *Акушерство и гинекология*. 2017;1:72–6.
9. Малышева М. В., Налобина А. Н. Физиологическое обоснование формирования комплексов ле-

чебной физкультуры для недоношенных детей первого года жизни. *Современные вопросы биомедицины*. 2021;3(16). doi: 10.51871/2588-0500_2021_05_03_21

10. Ламан И. В., Шестель И. В. Физиология состояния внутрисердечной гемодинамики новорождённых детей. Анализ параметров ЭКГ доношенных и недоношенных новорождённых детей. *Молодой учёный*. 2019;19(257):78–80. <https://moluch.ru/archive/257/58988/> (дата обращения: 23.03.2023).

Ребёнок с расстройством аутистического спектра на приёме у участкового педиатра. Красные флаги

Салова А. Л. , Мозжухина Л. И. , Когут Т. А. , Коробкина Е. А. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — проблема, о которой говорят мало. Для раннего выявления детей с «аутизмом» важно формировать настороженность у участковых педиатров. **Цель исследования:** выявить симптомы, характерные для детей с расстройством аутистического спектра, а также сопутствующие заболевания, для повышения настороженности. **Материалы и методы.** Анкетирование 52 родителей, имеющих детей с расстройством аутистического спектра. Обработка данных осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel. **Результаты и выводы.** Первыми признаками РАС, на которые участковый педиатр должен обратить внимание, являются отсутствие зрительного контакта, отсутствие указательного жеста, отсутствие речи, стереотипии, отчуждённость, отсутствие отклика на своё имя. Наличие аллергопатологии, запоров, ограниченного рациона питания с ограниченным питьевым режимом, в совокупности с задержкой психического развития, при манифестации до 1–2 лет — повод показать ребёнка психиатру для исключения РАС.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; дети; аутизм; педиатр; диагностика; задержка психического развития

Для цитирования: Салова А. Л., Мозжухина Л. И., Когут Т. А., Коробкина Е. А. Ребёнок с расстройством аутистического спектра на приёме у участкового педиатра. Красные флаги. *Пациентоориентированная медицина и фармация.* 2023;1(2):51–54. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0014>

Поступила: 02 апреля 2023 г. **Одобрена:** 05 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

A child with an autism spectrum disorder at the reception of a pediatrician. Red flags

Salova A. L. , Mozzhukhina L. I. , Kogut T. A. , Korobkina E. A. 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Autism spectrum disorders (ASD) are a problem that is not talked too much. It is important to form alertness in pediatricians for early detection of children with "autism". **The aim of the study:** to identify symptoms characteristic of children with ASD, as well as concomitant diseases, to increase alertness. **Materials and methods.** A survey of 52 parents with children with ASD. Data processing was carried out using the Microsoft Excel program. **Results and conclusions.** The first signs of ASD that the district pediatrician should pay attention to are the absence of eye contact, the absence of an index gesture, the absence of speech, stereotypes, alienation, and lack of response to his name. The presence of allergopathology, constipation, a limited diet with a limited drinking regime, combined with a delay in impaired mental function, when manifesting up to 1–2 years is an excuse to show the child to a psychiatrist to exclude ASD.

Keywords: autism spectrum disorder; children; autism; pediatrician; diagnostics; impaired mental function

For citation: Salova AL, Mozzhukhina LI, Kogut TA, Korobkina EA. A child with an autism spectrum disorder at the reception of a pediatrician. Red flags. *Patient-oriented medicine and pharmacy.* 2023;1(2):51–54. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0014>

Received: April 02, 2023. **Accepted:** April 05, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Аутизм — явление, которое интересует людей с тех пор, когда у него не было даже названия. Со временем накопилось достаточное количество данных для того, чтобы выделить критерии аутистического спектра [1–3].

Ребёнку выставляется диагноз «аутизм» в случае, если у него выявляют шесть специфических типов поведения в трёх областях: социально-го взаимодействия, коммуникации и поведения [4–8].

На сегодняшний день не существует анализов или генетического теста для выявления аутизма [5]. Этот диагноз выставляется ребёнку при наличии специфических типов поведения [6–7]. Очень важно заподозрить у ребёнка расстройство аутистического спектра (РАС) как можно раньше для своевременного оказания помощи. От возраста постановки диагноза зависит и успех коррекционных занятий для социализации ребёнка. Участковый педиатр — человек, который видит ребёнка на протяжении 18 лет, поэтому ему важно знать и выявлять те признаки, которые помогут заподозрить вовремя диагноз и направить ребёнка к психиатру.

Цель исследования. Выявить симптомы, характерные для детей с расстройством аутистического спектра, а также сопутствующие заболевания, для повышения настороженности участковых педиатров.

Материалы и методы

Было проанкетировано 52 родителя, имеющих детей с РАС. Перед участием в анкетировании от каждого родителя было получено добровольное информированное согласие. Анкета состояла из 27 вопросов, при помощи которых уточнялось физическое развитие детей, диагноз, симптомы РАС и возраст возникновения, наличие сопутствующих заболеваний и вакцинальный статус. Обработка данных осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel.

Результаты

Законными представителями детей с РАС в 95,7% случаев были родители. 4,3% детей воспитывали бабушки. На момент анкетирования дети с РАС находились в возрастном диапазоне от 4 до 16 лет. Средний возраст детей составил 8 ± 2 года. В 47,7% случаев диагноз был выставлен в 4 года. У 23,9% расстройство было выявлено в возрасте от 4 до 7 лет. Лишь у 28,9% детей РАС было заподозрено в возрасте от 2 до 3 лет.

Наибольшую настороженность относительно симптомов РАС имели врачи-неврологи (28,6%). В 23,8% случаев симптоматику выявили сами родители детей. У 19% — диагноз был выставлен благодаря воспитателям детского сада, у 14,3% — психиатрам, у 9,5% — логопедам, дефектологам, психологам, у 4,5% — психологам в детском саду.

Практически все родители детей с РАС указали одинаковые симптомы, на которые они обратили внимание в раннем возрасте: отсутствие зрительного контакта, отсутствие указательного жеста, отсутствие речи, стереотипии, отчуждённость, отсутствие отклика на своё имя.

Явная симптоматика, говорящая о РАС, появилась у 95,2% детей в возрасте до 3 лет (в большинстве случаев возраст манифестации приходился на 1–1,5 года).

Среди сопутствующих заболеваний у 24,0% отмечается аллергопатология в виде аллергического ринита и атопического дерматита, у 19,2% — миопия и астигматизм, у 14,4% — сколиоз и плоскостопие, у 9,6% — врождённый порок сердца, у 1 ребёнка — первичный иммунодефицит. У 9,5% детей с РАС родители отметили наличие опухолей (хондробластома, меланома). 52,4% родителей указали у своих детей аллергические реакции на продукты питания, животных, пыльцу растений и препараты. У 42,9% детей с РАС присутствуют запоры, начиная с 1–3 лет. 42,9% имеют ограниченный рацион питания. У половины из них ограничения стали появляться при введении прикорма.

Дети предпочитают продукты одного цвета либо одной консистенции, иногда набор продуктов сужается до 2–3. У 19,1% отмечается ограниченный питьевой режим менее 500 мл жидкости в сутки. 25,0% детей с РАС имели низкие росто-весовые показатели в раннем возрасте, однако к школьному — лишь 9,2% из них сохраняли такую тенденцию. Высокие антропометрические показатели в раннем и школьном возрасте сохранялись у детей на одном уровне в 38,1% случаев. Половина детей болеют ОРВИ до 8 раз в год, 38,1% имеют хорошую резистентность к инфекционным заболеваниям. У 9,5% отмечаются частые рекуррентные респираторные инфекции более 8 раз в год. 90,5% детей вакцинированы по национальному календарю РФ, из них 9,5% — сверх календаря. 85,7% родителей посещают с детьми педиатра в поликлинике, 14,3% предпочитают наблюдаться в частных центрах.

Выводы

Таким образом, исходя из полученных данных, первыми признаками РАС, на которые участковый педиатр должен обратить внимание и отправить ребёнка для дальнейшего обследования и уточнения диагноза, являются отсутствие зрительного контакта, отсутствие указательного жеста, отсутствие речи, стереотипии, отчуждённость, отсутствие отклика на своё имя. Наличие аллергопатологии, запоров, ограниченного рациона питания с ограниченным питьевым режимом, в совокупности с задержкой психического развития, при манифестации до 1–2 лет — повод показать ребёнка психиатру для исключения РАС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Салова А. Л., Коробкина Е. А. — сбор и обработка материала, написание статьи; Когут Т. А., Можухина Л. И. — редактирование статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салова Александра Леонидовна — ассистент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: domalexandra@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7315-3831>

РИНЦ Author ID: 1001196

Можухина Лидия Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mli1612@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2153-8662>

РИНЦ Author ID: 711486

Когут Татьяна Александровна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: tkogut@bk.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6214-6994>

РИНЦ Author ID: 697563

Коробкина Екатерина Анатольевна — ординатор-педиатр 1-го года обучения кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: belka_wtf@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5373-0068>

Литература/References

1. Фесенко Ю. А., Шигапов Д. Ю. Ранний детский аутизм: медико-социальная проблема. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2013;(1):271–3.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Salova A. L., Korobkina E. A. — collection and processing of material, writing an article. Kogut T. A., Mozhukhina L. I. — editing of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Salova A. L. — Assistant of the Department of Pediatrics of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: domalexandra@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7315-3831>

RSCI Author ID: 1001196

Mozhukhina L. I. — M. D., Ph. D. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mli1612@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2153-8662>

RSCI Author ID: 711486

Kogut T. A. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: tkogut@bk.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6214-6994>

RSCI Author ID: 697563

Korobkina E. A. — Resident pediatrician of 1 year of study of the Department of Pediatrics of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: belka_wtf@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5373-0068>

Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranniy-detskiy-autizm-mediko-soialnaya-problema>. [Fesenko YuA, Shigashov DYU. Early childhood autism: a medical and social problem. *Health* —

- the Base of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*. 2013;(1):271–3. (In Russ.)].
2. Wazana A, Bresnahan M, Kline J. The autism epidemic: fact or artifact? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2007;46 (6):721–30. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31804a7f3b>.
 3. Ткачук Е. А., Мартынович Н. Н., Рычкова Л. В., Поляков В. М. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;(4):35–43. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-35-43>. [Tkachuk EA, Martynovich NN, Rychkova LV, Polyakov VM. Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children. *Pacific Medical Journal*. 2020; (4):35–43. (In Russ.)].
 4. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Dev. Disord*. 1980;10(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/BF02408436>.
 5. Долгих В. В., Старовойтова Т. Е., Погодина А. В., Михнович В. И., Рычкова Л. В. Соматическое здоровье детей с аутизмом. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2014;(5):150–3. Режим доступа: <https://pediat-riajournal.ru/archive?show=342§ion=4109>. [Dolgi VV, Starovoytova TE, Pogodina AV, Mihnovich VI, Rychkova LV. Somatic wellbeing in children with autism. *Pediatrics*. 2014;(5): 150–3. (In Russ.)].
 6. Балакирева Е. Е., Иванов М. В., Ключник Т. П., Коваль-Зайцев А. А., Куликов А. В., Макушкин Е. В. и др. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, лечение, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации. М.; 2020. 127 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/4946?view=1&name=12-05+%D0%9A%D0%%20A0+%D0%A0%D0%90%D0%A1.pdf>. [Balakireva EE, Ivanov MV, Klyushnik TP, Koval-Zaitsev AA, Kulikov AV, Makushkin EV et al. Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, treatment, prevention, rehabilitation. Clinical recommendations. Moscow; 2020. 127 p. (In Russ.)].
 7. Максимова А. А. Связь соматических патологических изменений с негативным поведением детей с расстройством аутичного спектра. *Universum: медицина и фармакология*. 2020;(7):4–12. Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/9814>. [Maximova AA. The relationship of somatic pathological changes with negative behavior of ASD children. *Universum: Meditsina i Farmakologiya*. 2020;(7):4–12. (In Russ.)].
 8. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H et al. Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: a nationwide population-based study. *Res. Autism Spectr. Disord*. 2013;7(2):205–12. Available at: <https://eric.ed.gov/?id=EJ1006369>.

Когнитивный статус госпитализированных терапевтических больных пожилого возраста

Красивина И. Г.¹ , Евгеньева А. В.¹ , Жомова М. В.¹ , Лаврухина А. А.¹ , Бойцова Н. М.² ,
Осипова Ю. А.² 

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² – ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В связи с тенденцией к увеличению продолжительности жизни и старения населения актуальным становится вопрос своевременного выявления и лечения гериатрических нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. **Целью** исследования является анализ когнитивных нарушений у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 93 пациента старше 75 лет, а именно 63 женщины (80,2±5,0 лет) и 30 мужчин (80,2±6,4 года). Всем пациентам проводилось краткое гериатрическое обследование. Вероятность синдрома старческой астении оценивалась с помощью опросника «Возраст не помеха» (ВНП), риск падений — по шкале Морсе. Когнитивный статус определяли с помощью опросника MINI-COG и шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Учитывали данные биохимических анализов крови (креатинин, мочевая кислота, глюкоза, общий холестерин и липидный спектр, К, Na). **Результаты.** Нормальный когнитивный статус регистрировался у женщин в 2,5 раза чаще, чем у мужчин. Пациенты с деменцией чаще страдали ожирением, чем больные без деменции (70% против 35%; $\chi^2=4,46$; $p=0,035$). Когнитивные нарушения сопровождались снижением физического функционирования: риск падений по шкале Морсе в группе пациентов с деменцией был на 25% ($p=0,038$) выше, а оценка по тесту «Возраст не помеха» на 45% ($p=0,009$) хуже, чем у пациентов без деменции. У пациентов с деменцией была выявлена тенденция к гиперурикемии и гипокалиемии. Корреляционный анализ Спирмена выявил обратные взаимосвязи показателей шкалы MMSE с наличием артериальной гипертензии ($r=-0,43$; $p<0,05$) и сахарного диабета 2-го типа ($r=-0,33$; $p<0,05$), с оценками физического функционирования (ВНП: $r=-0,49$; $p<0,05$; Морсе: $r=-0,41$; $p<0,05$), с уровнем мочевой кислоты ($r=-0,61$; $p<0,05$) и креатинина ($r=-0,37$; $p<0,05$). Наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета сочеталось с более выраженным снижением когнитивного потенциала. **Выводы.** Доля пожилых пациентов достигает 80% от всех госпитализированных лиц. У мужчин деменция встречается на 25% чаще, чем у женщин. Увеличивают риск деменции наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирение. Наличие деменции на 45% ограничивает физическое функционирование пациентов и на 25% увеличивает риск их падений.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; сахарный диабет; ожирение; пожилой возраст

Для цитирования: Красивина И. Г., Евгеньева А. В., Жомова М. В., Лаврухина А. А., Бойцова Н. М., Осипова Ю. А. Когнитивный статус госпитализированных терапевтических больных пожилого возраста. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):55–62. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0015>

Поступила: 03 апреля 2023 г. **Принята:** 04 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Cognitive status of hospitalized therapeutic elderly patients

Krasivina I. G.¹ , Evgenyeva A. V.¹ , Zhomova M. V.¹ , Lavrukhina A. A.¹ , Boitsova N. M.¹ ,
Osipova Yu. A.² 

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. In connection with the trend toward an increase in life expectancy and aging of the population, the issue of timely detection and treatment of geriatric disorders in elderly and senile patients becomes relevant. The aim of the study is to analyze cognitive impairment in hospitalized elderly and senile patients. **Materials and methods.** The study involved 93 patients older than 75 years, namely 63 women (80,2±5,0 years) and 30 men (80,2±6,4 years). All patients underwent a brief geriatric examination. The probability of frailty syndrome was assessed using the "Age is not a barrier" questionnaire, the risk of falls was assessed using the Morse scale. Cognitive status was determined using the MINI-COG questionnaire and the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale. The data of biochemical blood tests (creatinine, uric acid, glucose, total cholesterol and lipid spectrum, K, Na) were also taken into account. **Results.** Normal cognitive status was recorded in women 2,5 times more often than in men. Patients with dementia were more likely to be obese than those without dementia (70% versus

35%; $\chi^2=4,46$; $p=0,035$). Cognitive impairment was accompanied by a decrease in physical functioning: the risk of falls on the Morse scale in the group of patients with dementia was 25% ($p=0,038$) higher, and the score on the "Age is not a barrier" test was 45% ($p=0,009$) worse than in patients without dementia. Patients with dementia tended to hyperuricemia and hypokalemia. Spearman's correlation analysis revealed inverse relationships between MMSE scores and the presence of arterial hypertension ($r=-0,43$; $p<0,05$) and type 2 diabetes ($r=-0,33$; $p<0,05$), with physical functioning ("Age is not a barrier": $r=-0,49$; $p<0,05$ / Morse: $r=-0,41$; $p<0,05$), with uric acid level ($r=-0,61$; $p<0,05$) and creatinine ($r=-0,37$; $p<0,05$). The presence of arterial hypertension and diabetes mellitus was combined with a more pronounced decrease in cognitive potential. **Conclusions.** The share of elderly patients reached 80% of all hospitalized persons. Dementia is 25% more common in men than in women. The presence of arterial hypertension, type 2 diabetes, and obesity increased the risk of dementia. The presence of dementia limits the physical functioning of patients by 45% and increases the risk of falls by 25%.

Keywords: cognitive impairment; arterial hypertension; diabetes mellitus; obesity; old age

For citation: Krasivina IG, Evgenyeva AV, Zhomova MV, Lavrukhina AA, Boitsova NM, Osipova YuA. Cognitive status of hospitalized therapeutic elderly patients. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):55–62. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0015>

Received: April 03, 2023. **Accepted:** April 04, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Одним из приоритетных направлений отечественного здравоохранения является организация достойной квалифицированной медицинской помощи пациентам старших возрастных групп, что во многом связано с общемировой тенденцией к увеличению реальной и ожидаемой продолжительности жизни. Данное направление поддерживается и развивается в ряде международных и федеральных проектов, таких как федеральный проект «Старшее поколение», «Десятилетие здорового старения ООН» [1, 2].

Снижение когнитивного потенциала стареющего человека — факт известный. В связи с этим особое место в реализации гериатрической помощи занимает внедрение методов своевременного выявления, профилактики и коррекции этих расстройств. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывалось около 57 млн лиц, страдавших выраженными нарушениями когнитивных функций. Согласно тенденции старения населения, предполагается, что число больных с деменцией в ближайшие десятилетия будет расти и, по прогнозам, к 2050 г. составит 152,8 млн человек. По расчётным данным, в России в 2019 г. проживало 1 950 000 пациентов с деменцией. Однако по официальным данным, в нашей стране деменция диагностирована менее чем у 200 000 пациентов. Проблемы, возникающие при оказании медицинской помощи соматических направлений стареющим людям с когнитивными нарушениями, часто превышают компетенции врачей первичного звена, требуя значительного большего времени, специальных знаний, умений и личностных качеств [3, 4].

Особую актуальность бремя когнитивного истощения приобретает при необходимости госпитального лечения в связи с обострением хронической соматической патологии, как правило с коморбидной отягощённостью. Многопрофильные стационары в процессе своей деятельности ежедневно сталкиваются с проблемами, ассоциированными с на-

личием у пациентов когнитивных нарушений. Данные признаки осложняют взаимодействие с пациентами, их родственниками на всех этапах, начиная с расспроса и осмотра при поступлении, выяснения анамнеза жизни и заболевания, сопутствующей терапии, проведения необходимых диагностических процедур, соблюдения режима пребывания в стационаре, лечебных мероприятий вплоть до организации действий, связанных с выпиской из стационара. Не следует забывать, что требуется соблюдать определённые показатели эффективности оборота койки в лечебном учреждении и такие, казалось бы, элементарные поводы, как неявка пациента на запланированное исследование в связи с его забывчивостью, не могут быть объективными причинами для увеличения дней пребывания в отделении. Все эти моменты ускоряют эмоциональное выгорание медицинских работников, негативно сказываются на результатах терапии.

Цель исследования. Анализ частоты и выраженности когнитивных нарушений у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста в конкретном терапевтическом отделении, а также их взаимосвязи с соматической патологией, другими гериатрическими синдромами, демографическими и антропометрическими факторами.

Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни 152 пациентов (96 женщин в возрасте $70,7 \pm 14,5$ года и 56 мужчин в возрасте $64,6 \pm 15,6$ года), поступивших в терапевтическое отделение ГАУЗ КБ № 9 г. Ярославля в декабре 2022 г. Наиболее часто пациенты наблюдались по поводу хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, постоянной формы фибрилляции предсердий. В исследование не включались пациенты с выраженной полиорганной недостаточностью, заболеваниями в стадии декомпенсации,

с нарушениями, затрудняющими передвижение и самообслуживание.

В исследовании участвовали 93 пациента старше 75 лет, а именно 63 женщины ($80,2 \pm 5,0$ лет) и 30 мужчин ($80,2 \pm 6,4$ года). Всем пациентам проводилось краткое гериатрическое обследование.

Вероятность синдрома старческой астении оценивалась с помощью опросника «Возраст не помеха» (ВНП 0–7 баллов: 2 балла — преастения, 3 и более баллов — высокая вероятность старческой астении).

Оценка риска падений у госпитализированных пациентов определялась с помощью шкалы Морсе (0–51 и более баллов: значения 0–24 балла — нет риска падений, 25–50 — низкий риск падений, 51 балл и более — высокий риск падений) [5].

Когнитивные нарушения определялись с помощью опросника MINI-COG (значения менее 3 баллов говорят о высокой вероятности деменции) и шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE: значения 30–28 баллов — норма; 27–25 баллов — недементные когнитивные расстройства, НДКР; значения 24–20 баллов — лёгкая степень деменции 1 стД, 19–11 баллов — умеренная степень деменции 2 стД, 10–0 баллов — тяжёлая деменция 3 стД) [6]. При анализе медицинской документации учитывались лабораторные показатели биохимических анализов крови (креатинин, мочевая кислота, глюкоза, общий холестерин и липидный спектр, К, Na).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программного обеспечения, включающего электронные таблицы MS Excel 7, пакеты статистической программы Statistica (Version 13,3, StatSoft). Вычислялись средние значения, стандартные отклонения и их различия по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении количественных признаков. Использовали критерий χ^2 при анализе сопряжённости параметров в четырёхпольных таблицах Фишера, корреляционный коэффициент Спирмена. За уровень статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Всего за декабрь 2022 года в терапевтическое отделение было госпитализировано 152 человека: 96 женщин ($70,7 \pm 14,5$ года) и 56 мужчин ($64,6 \pm 15,6$ года). Из всех поступивших пациентов 80% составляли больные пожилого возраста (от 60 лет и старше). При этом среди лиц моложе 60 лет женщины составляли 45%, а среди пожилых госпитализированных их было 68% ($\chi^2 = 5,42$; $p = 0,02$). Статистическая значимость разницы полов в среднем возрасте на 9% ($t = 2,45$; $p = 0,015$) была обусловлена существенным преобладанием женщин

среди больных пожилого возраста. Половозрастная структура госпитализированных больных представлена на рис. 1.

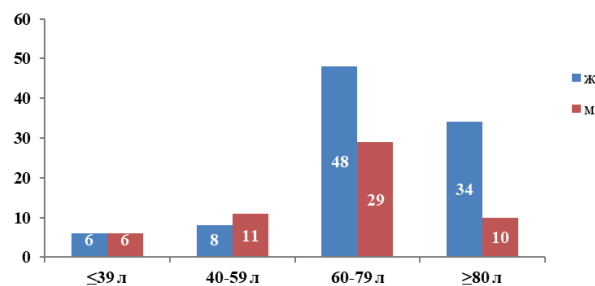


Рис. 1. Общее количество поступивших мужчин и женщин разных возрастных групп

Умерли за декабрь 29 человек: 16 женщин ($69,1 \pm 1,14$ года) и 13 мужчин ($60,9 \pm 0,8$ года), средний возраст умерших женщин и мужчин статистически значимо не различался.

Среди диагнозов, установленных пожилым больным, не было статистически значимой разницы по частоте встречаемости у женщин и мужчин. Пожилые госпитализированные пациенты характеризовались высокой степенью поли- и коморбидности по хроническим формам ишемической болезни сердца (31% у мужчин и 45% у женщин), наличию артериальной гипертензии (75% — мужчины и 85% — женщины), хронической сердечной недостаточности (37% у мужчин и 35% у женщин), постоянной формы фибрилляции предсердий (20% среди мужчин и 23% среди женщин), сахарного диабета 2-го типа (35% — мужчины и 27% — женщины). Структура преобладающих нозологических единиц представлена на рис. 2.

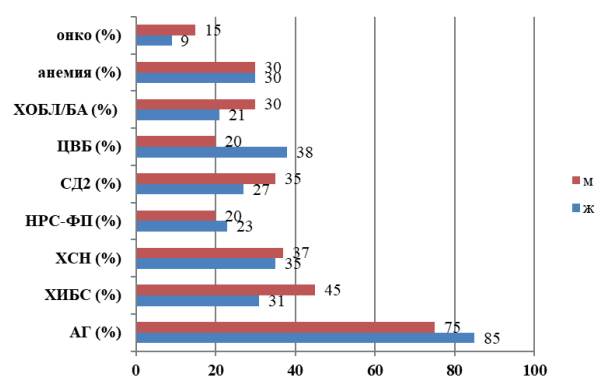


Рис. 2. Структура преобладающих нозологических единиц среди пожилых госпитализированных пациентов

Краткое гериатрическое обследование проведено у 93 больных. В табл. 1 представлены основные характеристики в сопоставлении с метаболическими параметрами.

Таблица 1. Демографические, избранные гериатрические и биохимические характеристики пожилых пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение

Параметр	Женщины	Мужчины
N	63	30
Возраст (лет)	80,2±5,0	80,2±6,4
ИМТ (кг/м ²)	28,6±5,9	28,9±3,7
ВНП (0–7 баллов)	3,4±1,4	3,7±1,5
Морсе (0–51 балл и более)	57,1±21,0	56,0±21,9
Мини-Ког (0–5 баллов)	3,5±1,0	3,3±1,1
MMSE (0–30 баллов)	24,3±4,8	19,4±6,8*
Креатинин (мкмоль/л)	99,4±39,1	120,6±35,1*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	360,8±115,8	406,9±99,6
Глюкоза (ммоль/л)	6,5±1,8	7,3±3,6
Общий холестерин (ммоль/л)	4,9±1,8	4,3±1,3
ЛПНП (ммоль/л)	3,2±1,3	2,9±1,1
ЛПВП (ммоль/л)	1,3±0,5	1,1±0,4
ТГ (ммоль/л)	1,6±1,2	1,7±1,6

Примечание: * – $p < 0,05$.

Основные биохимические параметры не различались между мужчинами и женщинами, за исключением уровня креатинина, который был на 21% выше у мужчин ($p=0,025$). По результатам обследования по шкале MMSE женщины опережали мужчин на 20% ($p=0,005$).

В соответствии с интерпретацией шкалы MMSE были выделены доли больных с уровнем 30–28 баллов (норма), 27–25 баллов (недементные когнитивные расстройства, НДКР), 24–20 баллов (лёгкая степень деменции, 1 стД), 19–11 баллов (умеренная степень деменции, 2 стД), 10–0 баллов (тяжёлая деменция, 3 стД). Результат распределения мужчин и женщин в указанные подгруппы представлен на рис. 3.

Нормальный когнитивный статус регистрировался у женщин в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, в то время как умеренная и тяжёлая степень деменции суммарно с такой же кратностью чаще встречались у мужчин. Проведено сравнение избранных гериатрических и биохимических параметров в группах с деменцией любой степени и без деменции (MMSE от 30 до 25). Результаты гериатрических характеристик и биохимических показателей пожилых пациентов представлены в табл. 2.

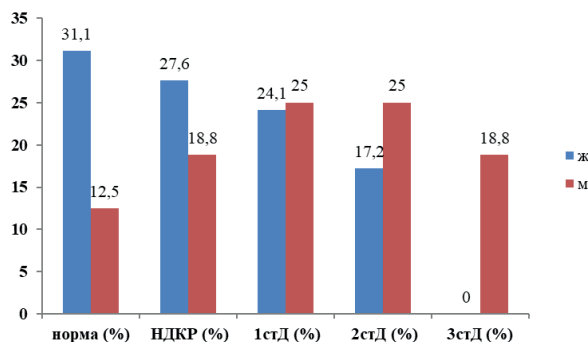


Рис. 3. Когнитивные расстройства разной степени по шкале MMSE у пожилых госпитализированных пациентов

Таблица 2. Избранные гериатрические характеристики и биохимические показатели пожилых больных с деменцией и без деменции

Характеристики / показатели	Без деменции	Деменция
N (м/ж)	45 (35/10)	48 (25/23)
Возраст (лет)	79,4±5,6	78,1±5,9
ИМТ (кг/м²)	28,0±3,8	31,1±4,8*
ВНП (0–7 баллов)	2,9±1,4	4,2±1,9*
Морсе (баллы)	51,8±20,2	65±21,2*
Мини-Ког (0–5 баллов)	3,9±0,9	2,7±1,2*
MMSE (0–30 баллов)	27,3±1,8	18±4,9*
Глюкоза (ммоль/л)	6,6±1,5	7,6±4,9
Креатинин (мкмоль/л)	108±35	124±34
Мочевая кислота (мкмоль/л)	310,2±46,1	441,6±89,3*
Общий холестерин (ммоль/л)	5,1±1,4	4,4±0,9
ЛПНП (ммоль/л)	3,2±1,3	3,2±1,1
ЛПВП (ммоль/л)	1,5±0,2	1,1±0,4
ТГ (ммоль/л)	1,4±0,5	0,9±0,1
Калий (ммоль/л)	4,73±0,58	3,76±0,39*
Натрий (ммоль/л)	137,9±5,3	139,4±3,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

Пациенты с деменцией чаще страдали ожирением, чем больные без деменции (70% против 35%; $\chi^2=4,46$; $p=0,035$). Снижение когнитивного статуса сочеталось с более выраженным ухудшением у больных с деменцией и физического функционирования: риск падений по шкале Морсе в группе пациентов с деменцией был на 25% ($p=0,038$) выше, а оценка по тесту «Возраст не помеха» на 45%

($p=0,009$) хуже, чем у пациентов без деменции. Уровень мочевой кислоты у пациентов с деменцией был на 42% ($p=0,006$) выше, чем у больных с сохраненным когнитивным потенциалом. Тенденция к гипокалиемии выявлена у пациентов с деменцией, при этом содержание калия в плазме у данных лиц было на 20,5% ($p=0,011$) ниже, чем у больных с нормальным когнитивным статусом.

Корреляционный анализ Спирмена выявил обратные взаимосвязи показателя шкалы MMSE с наличием артериальной гипертензии ($r=-0,43$; $p<0,05$) и сахарного диабета 2-го типа ($r=-0,33$; $p<0,05$), с оценками физического функционирования (ВНП: $r=-0,49$; $p<0,05$; Морсе: $r=-0,41$; $p<0,05$), с уровнем мочевой кислоты ($r=-0,61$; $p<0,05$) и креатинина ($r=-0,37$; $p<0,05$). Анализ методом четырёхпольной таблицы Фишера подтвердил взаимосвязь наличия артериальной гипертензии с более выраженным снижением когнитивного потенциала: гипертониками были 53% пациентов с деменцией и ни одного без таковой ($\chi^2=7,41$; $p=0,007$). Аналогичное подтверждение получено и для сахарного диабета 2-го типа: деменцией страдали 62% больных сахарным диабетом 2-го типа и 31% среди пациентов с нормальным гликемическим контролем ($\chi^2=4,07$; $p=0,043$).

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни приводит к росту числа пожилых людей в популяции. В проведенном исследовании более 80% госпитализированных лиц составили пациенты пожилого возраста (60 лет и старше). Среди нозологических единиц наиболее распространены артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение. Полученные в ходе исследования данные о нарушениях когнитивного статуса госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста подтверждают актуальность проблемы для врачей-терапевтов.

Распространенной причиной ухудшения когнитивного потенциала является сосудистая деменция, для которой характерно выраженное снижение показателей мозгового кровотока и метаболизма. Одной из причин структурных и функциональных изменений внутримозговых артерий является артериальная гипертензия.

В перекрёстном китайском исследовании здоровья и выхода на пенсию (CHARLS), охватившем 6732 пациента, была обнаружена статистически значимая отрицательная связь между леченной, но неконтролируемой артериальной гипертензией и когнитивными способностями у пожилых людей, и предложено рассматривать неконтролируемую артериальную гипертензию и высокое пульсовое давление в качестве предикторов снижения когнитивных способностей у людей старше 75 лет [7].

Наиболее часто причиной когнитивных и дементных изменений у больных с артериальной гипертензией являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга, а также лакунарные инфаркты глубоких отделов мозга. Частота таких инфарктов варьирует от 10 до 30% [8]. Эндотелиальная дисфункция, как одно из звеньев патогенеза артериальной гипертензии, приводит к преобладанию вазоконстрикторных реакций микроциркуляторного русла, что также усугубляет хроническую ишемию головного мозга [9]. Кроме того, острые нарушения мозгового кровообращения обуславливают развитие постинсультной деменции. Россия находится на одном из первых мест в мире по частоте развития инсультов [10]. Следовательно, АГ обуславливает развитие двух наиболее распространённых форм деменции — сосудистой и постинсультной, что подтверждается результатами проведённой работы. А именно, выявленными обратными взаимосвязями показателей шкалы MMSE с наличием артериальной гипертензии ($r=-0,43$; $p<0,05$) и креатинина ($r=-0,37$; $p<0,05$). Также наблюдалась взаимосвязь наличия артериальной гипертензии с более выраженным снижением когнитивного потенциала: гипертониками были 53% пациентов с деменцией и ни одного без таковой ($\chi^2=7,41$; $p=0,007$).

Другим заболеванием, влияющим на когнитивный статус пациентов, был сахарный диабет 2-го типа (СД2). Доказано, что деменция у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа развивается в 8,9% случаев. Риск развития деменции значительно возрастает, если первые признаки диабета появились в среднем возрасте [11]. Влияние СД2 на когнитивные функции реализуется посредством целой совокупности механизмов, включающих сосудистый и метаболический компоненты. Сосудистые расстройства вследствие макро- и микроангиопатии ухудшают церебральную гемодинамику, вызывают кислородное голодание мозговых клеток. На фоне гипергликемии происходит активация анаэробного гликолиза взамен аэробного, что приводит к энергетическому «обкрадыванию» нейронов. Появляющиеся свободные радикалы оказывают повреждающее действие на церебральные ткани. Гипоксия и дисметаболизм ведут к гибели нейронов с формированием диффузных или мелкоочаговых органических изменений церебрального вещества, что влечёт за собой постепенное снижение когнитивных функций [12]. Согласно проведённому исследованию выявлена обратная взаимосвязь данных шкалы MMSE с наличием СД2 ($r=-0,33$; $p<0,05$). В обследованной нами группе пожилых госпитализированных больных деменцией страдали 62% больных СД2 и 31% среди пациентов с нормальным гликемическим контролем ($\chi^2=4,07$; $p=0,043$).

Ожирение является фактором риска развития артериальной гипертензии, также приводит к развитию инсулинорезистентности и провоцирует возникновение сахарного диабета. В настоящем исследовании выявлено значимое снижение уровня физического функционирования и когнитивного статуса среди пациентов с ожирением. Корреляционный анализ Спирмена выявил обратную взаимосвязь показателя шкалы MMSE с оценками физического функционирования (ВНП: $r=-0,49$; $p<0,05$; Морсе: $r=-0,41$; $p<0,05$). Вероятно, полученные данные свидетельствуют о варианте «саркопенического ожирения», когда избыточная масса тела не гарантирует отсутствия дефицита мышечной массы. Снижение мышечной силы и функциональных возможностей возникает вследствие накопления жировой ткани и замещения мышечных клеток жировыми.

Можно утверждать, что артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение — заболевания, патогенетически связанные друг с другом. Артериальная гипертензия встречается у больных сахарным диабетом в 1,5–2 раза чаще по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Около 80% больных сахарным диабетом страдают артериальной гипертензией, которая является причиной смерти более чем у 50% пациентов [13].

В ходе настоящего исследования выявлено, что у женщин в 2,5 раза чаще регистрировался нормальный когнитивный статус, в отличие от мужчин. Вероятно, полученные результаты обусловлены тем, что головной мозг женщин отличается большим количеством анатомических связей и более высоким уровнем энергопотребления в функционально значимых церебральных областях [14].

Серьёзной проблемой пожилого возраста является увеличение риска падений и их последствий вплоть до летального исхода. Данному вопросу

посвящено большое число работ зарубежных авторов. Систематический обзор 45 рандомизированных клинических исследований, выполненных на госпитализированных пациентах, показал, что ни скрининг риска падений сам по себе, ни выполнение физических упражнений, ни приём каких-либо лекарств, ни дополнение реабилитационных программ занятиями под наблюдением физиотерапевта (инструктора по лечебной физкультуре в российских условиях) не влияли на количество и риск падений в домах сестринского ухода и госпитальных условиях [15, 16]. В проведённом нами исследовании определено повышение риска падений по шкале Морсе на 45% и выраженное нарушение физического функционирования при выполнении теста ВНП на 25% у пациентов с деменцией.

Выводы

Одной из особенностей современной терапевтической госпитализации является значительный рост количества пожилых пациентов, доля которых достигает 80%. Больные старше 70 лет, госпитализированные в терапевтическое отделение, помимо высокой степени соматической полиморбидности, отягощены наличием когнитивной дисфункции различной степени выраженности — от недементного когнитивного расстройства до тяжёлой степени деменции. Наиболее уязвимы в отношении снижения когнитивного потенциала оказались мужчины, деменция у которых регистрируется на 25% чаще, чем у женщин. Вторым значимым фактором риска развития деменции у пожилых больных выступает ожирение, при котором она регистрируется в 2 раза чаще. Увеличивают риск деменции наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Наличие деменции на 45% ограничивает физическое функционирование пациентов и на 25% увеличивает риск их падений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Красивина И. Г. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование; Евгеньева А. В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Жомова М. В. — сбор материала, написание текста; Лаврухина А. А. — сбор материала; Бойцова Н. М. — сбор и обработка материала; Осипова Ю. А. — сбор материала

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Krasivina I. G. — study concept and design, processing of material editing; Evgenyeva A. V. — study concept and design, collection and processing of material, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Zhomova M. V. — collection and processing of material; Lavrukina A. A. — collection of material; Boitsova N. M. — collection and processing of material; Osipova Yu. A. — collection of materiale.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красивина Ирина Геннадьевна — д. м. н., доцент, проф. кафедры госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ikrasivina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0005-7143-2307>

РИНЦ Author ID: 355619

Евгеньева Александра Валерьевна — ассистент, кафедра госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a-evgenyeva@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-3450-794X>

РИНЦ Author ID: 1191594

Жомова Мария Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: mariazhomova@rambler.ru

 <https://orcid.org/0009-0003-4274-0576>

РИНЦ Author ID: 562860

Лаврухина Алина Александровна — доцент, кафедра госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: alinalavr@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1184-5426>

РИНЦ Author ID: 364002

Бойцова Наталья Михайловна — врач-гериатр, ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Boytsovanatalia@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0000-0416-7260>

Осипова Юлия Александровна — заведующая отделением, врач-терапевт, ГАУЗ ЯО «Клиническая больница № 9», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Yliaalexosipova@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0009-1630-5005>

Литература/References

1. Улумбекова Г. Э. Предложения РАН и ВШОУЗ по доработке федерального проекта «Старшее поколение» ОРГЗДРАВ: новости, мнения, об-

ABOUT THE AUTHORS

Krasivina I. G. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ikrasivina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0005-7143-2307>

RSCI Author ID: 355619

Evgenyeva A. V. — Assistant, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a-evgenyeva@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-3450-794X>

RSCI Author ID: 1191594

Zhomova M. V. — Assistant, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: mariazhomova@rambler.ru

 <https://orcid.org/0009-0003-4274-0576>

eLIBRARY Author ID: 562860

Lavrukina A. A. — Docent, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: alinalavr@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1184-5426>

RSCI Author ID: 364002

Boytsova N. M. — Geriatric, Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Boytsovanatalia@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0000-0416-7260>

Osipova Yu. A. — Head of the department, internist, Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Yliaalexosipova@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0009-1630-5005>

учение. *Вестник ВШОУЗ*. 2018;4:8–27. doi: 10.24411/2411-8621-2018-14001. [Ulumbekova GE. Proposals of the Russian Academy of Scienc-

- es and the Higher School of Public Health for the revision of the federal project "Older Generation" ORGZDRAV: news, opinions, training. *Vestnik VSHOUZ*. 2018;4:8–27. (In Russ.).
2. Ильницкий А. Н., Белоусов Н. И., Осипова О. А. и др. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в Десятилетие здорового старения (2021–2030). *Врач*. 2021;32(6):5–8. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-01>. [Il'nitsky AN, Belousov NI, Osipova OA. Research in the field of gerontology and geriatrics in the Decade of Healthy Aging (2021–2030). *Doctor*. 2021;32(6):5–8. (In Russ.).]
3. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». Год утверждения: 2020. [Clinical guidelines "Cognitive disorders in the elderly and senile". Year of approval: 2020. (In Russ.).]
4. Яхно Н. Н., Ткачева О. Н., Гаврилова С. И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;1(9):6–16. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16 [Yakhno NN, Tkacheva ON, Gavrilova SI et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for the prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in elderly and senile people. *Russian journal of geriatric medicine*. 2022;1(9):6–16. (In Russ.).]
5. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". *Russian journal of geriatric medicine*. 2020;(1):11–46. (In Russ.).]
6. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. М., 2021. 88 с. [Falls in elderly and senile patients: clinical guidelines. Moscow, 2021. 88 p. (In Russ.).]
7. Wei J, Yin X, Liu Q et al. Association between hypertension and cognitive function: A cross-sectional study in people over 45 years old in China. *J. Clin. Hypertens*. (Greenwich). 2018;20(11):1575–83. doi: 10.1111/jch. 13393. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30259624; PMCID: MC8031190.
8. Остроумова О. Д., Черняева М. С. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(9):117–25. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091117>. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS. Arterial hypertension, cognitive impairment and dementia: a cardiologist's view. *Journal of Neurology and Psychiatry S. S. Korsakov*. 2018;118(9):117–25. (In Russ.).]
9. Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2015;5:34–9. [Vakhnina NV. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Medical Council*. 2015;5:34–9. (In Russ.).]
10. Остроумова О. Д., Корсакова Н. К., Баграмова Ю. А. Деменция и артериальная гипертензия у пожилых больных: возможности препарата Физиотенз. *РМЖ*. 2002;1:7. [Ostroumova OD, Korsakova NK, Bagramova YuA. Dementia and arterial hypertension in elderly patients: possibilities of Physiotens. *Breast cancer*. 2002;1:7. (In Russ.).]
11. Маркин С. П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012;112(5):77–80. [Markin SP. Disorders of nervous system at patients with diabetes mellitus. *Journal of Neurology and Psychiatry S. S. Korsakov*. 2012;112(5):77–80. (In Russ.).]
12. Остроумова О. Д., Суркова Е. В., Ших Е. В. и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):307–18. [Ostroumova OD, Surkova EV, Shikh EV et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, influence of antidiabetic drugs. *Diabetes*. 2018;21(4):307–18. (In Russ.).]
13. Лунева И. Е., Супонева Н. А. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(10):38–44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44. [Luneva IE, Suponeva NA. Cognitive impairment in diabetic patients. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(10):38–44. (In Russ.).]
14. Tomasi D, Volkow ND. Gender differences in brain functional connectivity density. *Human Brain Mapp*. 2011;33(4):849–60.
15. Morris ME, Webster K, Jones C et al. Interventions to reduce falls in hospitals: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2022 May 1;51(5):077. doi: 10.1093/afac077. PMID: 35524748; PMCID: PMC9078046.
16. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018 Sep 7;9(9):CD005465. doi: 10.1002/14651858.CD005465.pub4. PMID: 30191554; PMCID: PMC6148705.

Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований

Хохлов А. Л.¹ , Горелов К. В.² , Рыбачкова Ю. В.¹ 

¹ – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты и степень безопасности различных групп сахароснижающих препаратов. Цель работы — анализ безопасности применения агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), инсулинов и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете (СД) развиваются гораздо раньше, чем микрососудистые, и являются причиной смерти у 75–80% больных. Безопасность проводимой сахароснижающей терапии базируется на стабилизации её кардиоваскулярного эффекта. аГПП-1 (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин) продемонстрировали положительное влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В качестве препаратов первой линии с позиции кардиоваскулярной безопасности при лечении пациентов СД 2-го типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском выступают, наряду с метформином, селективные иНГЛТ-2, в частности эмпаглифлозин и аГПП-1 (лираглутид). Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым, что обуславливает меньший риск развития гипогликемии и, соответственно, кардиоваскулярную безопасность для данного класса препаратов. Эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа, с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: сахарный диабет; сахароснижающие препараты; гипогликемия; безопасность; клинические исследования; сердечно-сосудистые осложнения

Для цитирования: Хохлов А. Л., Горелов К. В., Рыбачкова Ю. В. Аспекты безопасности сахароснижающих препаратов по результатам клинических исследований. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):63–74. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0016>

Поступила: 08 апреля 2023 г. Принята: 10 апреля 2023 г. Опубликовано: 20 мая 2023 г.

Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials

Khokhlov A. L.¹ , Gorelov K. V.² , Rybachkova J. V.¹ 

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² – Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Moscow, Russian Federation

Abstract

The results and the degree of safety of various groups of hypoglycemic drugs are presented. The current work analyzes the safety of the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors, insulins, and inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2) according to clinical studies published in the scientific literature. Macrovascular complications in diabetes mellitus (DM) develop much earlier than microvascular complications and are the cause of death in 75–80% of patients. The safety of ongoing hypoglycemic therapy is based on the stabilization of its cardiovascular effect. GLP type 1 receptor agonists (lixisenatide) and DPP-4 idiopathic agonists (alogliptin) demonstrated a positive effect on the prognosis of patients with cardiovascular diseases. In addition to metformin, selective sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, in particular empagliflozin and GLP type 1 analogs, act as first-line drugs from the position of cardiovascular safety in the treatment of patients with type 2 diabetes with a very high cardiovascular risk (liraglutide). The action of iSGLT-2 is glucose-dependent, which leads to a lower risk of hypoglycemia and, accordingly, cardiovascular safety for this class of drugs. Empagliflozin prevents the progression of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, with heart failure with reduced ejection fraction, regardless of the presence of diabetes, providing a holistic approach to the management of patients with a cardiac profile.

Keywords: diabetes mellitus; hypoglycemic drugs; hypoglycemia; safety; clinical researches; cardiovascular complications

For citation: Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova JV. Aspects of the safety of hypoglycemic drugs according to the results of clinical trials. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):63–74. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0016>

Received: April 08, 2023. Accepted: April 10, 2023. Published: May 20, 2023.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа, независимо от других факторов риска, ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Имеются убедительные данные о взаимосвязи гипергликемии и высокой частоты кардиоваскулярных осложнений. Несмотря на большой спектр существующих в настоящее время групп сахароснижающих препаратов, каждая из них в той или иной степени связана с неблагоприятными событиями со стороны сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам проведённых клинических исследований, были продемонстрированы кардиопротекторные свойства некоторых препаратов. Их применение, по-видимому, должно базироваться на учёте конкретной клинической ситуации.

Цель работы — анализ безопасности применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа по данным клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)

Согласно современным алгоритмам терапии СД, возможно использовать для лечения этого заболевания аГПП-1, являющиеся стимулятором β -клеток поджелудочной железы.

Одним из первых представителей класса аГПП-1 является эксенатид. Препарат не вызывает гипогликемию, однако его применение ограничено вследствие имеющихся нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — в 30–45% случаев отмечались диспептические явления (тошнота, рвота, диарея), хотя со временем их выраженность уменьшалась. В плацебо-контролируемой части исследования AMIGO на фоне применения эксенатида выявлено двукратное увеличение случаев возникновения тошноты после того, как пациенты узнали, что они достоверно получают инъекции эксенатида [1].

В 30-недельном открытом рандомизированном контролируемом исследовании ($n=627$), проведённом в 108 центрах в 17 странах, риск гипогликемии на фоне терапии эксенатидом был крайне низок и составлял около 11% по сравнению с 7% в группе плацебо [2].

В опубликованных исследованиях отмечалась способность эксенатида уменьшать массу тела на 2–3 кг в течение 6 месяцев терапии, что, возможно, связано именно с влиянием на состояние ЖКТ. В настоящее время эксенатид разрешён к применению в комбинации с производными сульфонилмочевины (ПСМ), метформином и тиазолидиндионом (ТЗД).

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

Во многих клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями при применении иДПП-4 являлись симптомы со стороны ЖКТ, такие как рвота и диарея, которые обычно купировались со временем [3, 4].

За последние годы иДПП-4 наряду с метформином рассматриваются как препараты первой линии в терапии СД. Хорошая переносимость, отсутствие прибавки массы тела и низкий риск развития гипогликемий при применении иДПП-4 обуславливают их значительное терапевтическое преимущество.

В настоящее время проведено три крупных исследований по оценке влияния иДПП-4 на кардиоваскулярную безопасность: SAVOR-TIMI (саксаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) и TECOS (ситаглиптин).

В исследовании SAVOR, включившем 16492 пациента, продолжительностью 2,5 года, риск смерти от ССЗ составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий — 12,8 и 12,4% соответственно. Применение саксаглиптина увеличивало риск госпитализаций из-за декомпенсации сердечной недостаточности на 27% ($p=0,007$) через 6 месяцев приёма препарата [5].

В рандомизированном клиническом исследовании EXAMINE, включающем 5380 больных с СД 2-го типа, перенёсших острый коронарный синдром, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинации с терапией в течение 18 месяцев наблюдения продемонстрировал нейтральный эффект по отношению к первичной конечной точке (сердечно-сосудистой смертности, нефатальному инфаркту миокарда (ИМ) и нефатальному инсульту). Частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 305 (11,3%) эпизодов и была сопоставима с группой плацебо — 316 (11,8%) эпизодов [6].

В исследовании TECOS у больных с СД 2-го типа ($n=14671$) с сердечно-сосудистой патологией на протяжении 3 лет ситаглиптин проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (11,4% пациентов в группе ситаглиптина и 11,6% пациентов в группе плацебо). Аналогичный результат получен и в отношении вторичной комбинированной конечной точки [7].

Согласно проведённым исследованиям, ситаглиптин обладает самым высоким профилем безопасности по сравнению с саксаглиптином и алоглиптином. Отмечены его преимущества в отношении сердечно-сосудистой безопасности, снижения риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), улучшения гликемического контроля и снижения частоты эпизодов гипогликемии,

а также в отношении сокращения дозы инсулина и риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы.

Результаты метаанализов и рандомизированных клинических исследований не позволяют использовать ИДПП-4 у больных СД 2-го типа при наличии ХСН или факторов риска её развития, и прежде всего у лиц с ишемической болезнью сердца и перенесённым ИМ.

В марте 2022 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих алоглиптин, информацией о риске развития следующих нежелательных реакций: обстипации, кишечной непроходимости, острой печёночной недостаточности, повышения уровня печёночных ферментов, тяжёлой и инвалидизирующей артралгии, рабдомиолиза, тубулоинтерстициального нефрита [8–10].

Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)

Одними из самых перспективных и современных классов сахароснижающих препаратов в настоящее время являются иНГЛТ-2. Благодаря уникальному механизму действия в виде развития лекарственно-индуцированной глюкозурии и снижения почечного порога глюкозы, данный класс препаратов обладает множеством преимуществ в лечении СД, а именно приводит к снижению уровня HbA_{1c} , мочевой кислоты, массы тела и артериального давления.

Наиболее важными осложнениями терапии иНГЛТ-2 являются урогенитальные инфекции, которые встречаются у 30% женщин и в меньшей степени у мужчин [11]. По данным метаанализа, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и инфекции половых органов были более распространены среди пациентов, получающих иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (отношение шансов (ОШ) для ИМП: 1,34 (95% ДИ: 1,03–1,74) и для половых инфекций: 3,50 (95% ДИ: 2,46–4,99)) [12]. Заболеваемость половыми инфекциями была выше у женщин (вульвовагинит), чем у мужчин (баланит) [13, 14].

Анализ клинических исследований безопасности иНГЛТ-2 показал повышенный риск генитальных инфекций [15]. Действительно, все препараты данного класса (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) продемонстрировали увеличение риска развития инфекций мочеполового тракта [13].

Частота гипогликемических эпизодов изучалась в трёх исследованиях [16–18]. По сравнению с пла-

цебо лечение иНГЛТ-2 приводило к незначительным различиям в частоте гипогликемии.

В одной из работ выявлен более высокий риск развития гипотонии на фоне терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [19].

По результатам пострегистрационного применения иНГЛТ-2 сообщалось о серьёзных случаях диабетического кетоацидоза [20].

Следует отметить, что большинство зарегистрированных случаев эугликемического кетоацидоза, связанных с приёмом иНГЛТ-2, имели место у пациентов с СД 1-го типа и редко наблюдались у пациентов с СД 2-го типа [21].

Off-label использование иНГЛТ-2 у пациентов с СД 1-го типа постепенно растёт, поскольку иНГЛТ-2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [22].

Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований ($n > 15000$) продемонстрировал увеличение уровня магния в сыворотке крови у пациентов без хронической болезни почек на фоне приёма иНГЛТ-2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин) [23].

Также отмечено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфора с развитием вторичного гиперпаратиреоза, вызванного повышенной реабсорбцией фосфора, тем самым потенциально влияя на костную ткань и повышая риск переломов [24]. Увеличение частоты переломов наблюдалось при применении канаглифлозина через 12 недель после начала терапии в исследовании CANVAS [25]. В объединённом анализе частота переломов была выше при приёме канаглифлозина (2,7%) по сравнению с группами, не принимавшими канаглифлозин (1,9%), в общей популяции (9 рандомизированных клинических исследований, $n = 10194$) [25].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME частота переломов костей в течение 3-летнего наблюдения была схожей при применении эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг/сутки (3,9% и 3,7%) и плацебо [26].

Ампутации чаще встречались у пациентов с наличием в анамнезе облитерирующих заболеваний периферических сосудов, а также ампутаций [27].

При объединённом анализе данных 22 рандомизированных клинических исследований впервые случаи рака мочевого пузыря были зарегистрированы у большей доли пациентов, получавших дапаглифлозин (10/6045; 0,17%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или препарат сравнения (1/3512; 0,03%) [28].

В другом исследовании — DECLARE-TIMI 58 — наблюдалась более низкая частота рака мочевого пузыря при применении дапаглифлозина

по сравнению с плацебо [29]. Метаанализ 46 рандомизированных клинических исследований показал, что иНГЛТ-2 не были значимо связаны с повышенным риском развития рака по сравнению с препаратами сравнения [30].

Повышенный риск развития рака мочевого пузыря или молочной железы не отмечен ни для канаглифлозина, ни для эмпаглифлозина [31].

В последнее время появились опасения относительно повышенного риска острого почечного повреждения (ОПП). В исследовании EMPA-REG OUTCOME терапия эмпаглифлозином не увеличивала риск ОПП (1% для объединённой группы эмпаглифлозина против 1,6% для группы плацебо) или почечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (5,2% для объединённой группы эмпаглифлозина против 6,6% для группы плацебо).

Ассоциированное с иНГЛТ-2 увеличение гематокрита связано с возможным увеличением рисков инсульта [32]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME различия между группой эмпаглифлозина и группой плацебо не достигли статистической значимости (для группы эмпаглифлозина $p=0,26$ для фатального инсульта; $p=0,16$ для нефатального инсульта). Также не было различий в риске повторных, фатальных инсультов или транзиторных ишемических атак при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты с наибольшим увеличением гематокрита или наибольшим снижением систолического артериального давления не имели повышенного риска развития инсульта [33].

Что касается кардиоваскулярной безопасности, в настоящее время эмпаглифлозин является единственным препаратом для лечения СД 2-го типа, который продемонстрировал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности от них [34, 35].

Результаты проведённых исследований показывают, что эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, с ХСН со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ [36].

По результатам EMPEROR-Reduced, не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте возникновения гиповолемии, гипотонии, нарушения функции почек и гиперкалиемии [36].

Согласно исследованию EMPA-RESPONSE-AHF частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% против 44%; $p=0,046$) [37].

В марте 2022 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств, содержащих эмпаглифлозин, информацией о риске развития обстипации [38].

Исходя из обширного клинического опыта применения эмпаглифлозина, можно утверждать, что препарат зарекомендовал себя как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

Учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, в том числе ХСН, селективных иНГЛТ-2, прежде всего эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН.

При анализе результатов клинических исследований применения иНГЛТ-2 основной причиной для прекращения терапии отмечалось развитие нежелательных реакций. Так, в крупном метаанализе рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), включающем 23 000 пациентов, у 15,4% развились побочные эффекты, которые потребовали прекращения дальнейшей терапии иНГЛТ-2 [39]. Краткое изложение результатов исследований применения иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня HbA_{1c} и их безопасности представлено в табл. 1.

По данным Росздравнадзора, за 2020–2021 гг. всего зафиксировано на территории Российской Федерации и поступило в базу данных фармаконадзора в общей сложности 95758 сообщений о нежелательных реакциях (2021 г. — 35384 сообщения, 2022 г. — 60374 сообщения).

На группу гипогликемических препаратов, за исключением инсулинов, поступили 504 сообщения о развитии нежелательных реакций: в 2020 г. — 299 сообщений о развитии нежелательных реакций, в 2021 г. — 205 сообщений о развитии нежелательных реакций.

Наибольшее количество нежелательных реакций было зарегистрировано на метформин. 212 реакций поступило при применении препарата в виде монотерапии. Реакции выражались в основном в виде диареи, тошноты, рвоты, местных аллергических реакций, головокружения и возможной неэффективности лекарственного препарата. Полученные данные согласуются с данными в клинических исследованиях, поскольку нежелательные реакции со стороны ЖКТ встречаются достаточно часто при применении данного класса препаратов.



Таблица 1. Краткое изложение результатов исследований применения ИНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня HbA_{1c} и их безопасности

Препарат, характеристика исследования	Применяемое лечение	Первичные конечные точки	Полученные результаты	
			Снижение HbA _{1c}	Безопасность
Канаглифлозин				
<i>Inagaki N, et al., 2016 [40]</i> Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах	— канаглифлозин 100 мг — плацебо	Изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA _{1c}) от исходного уровня до 16-й недели	16-я неделя: — 0,97% (100 мг)	НЯ: 64,8%. Основные НЯ: снижение уровня глюкозы в крови, гипогликемия, поллакиурия и полиурия. Гипогликемия: 40%
<i>Rodbard HW, et al., 2016 [41]</i> Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах (проводилось в 47 исследовательских центрах пяти стран)	— канаглифлозин 100 мг (увеличение дозы до 300 мг через 6 недель) — плацебо	Изменение HbA _{1c} по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе	Неделя 26: — 0,91% (объединённые данные при дозах 100 мг и 300 мг)	НЯ: 39,8%. Основные НЯ: генитальные микотические инфекции. Гипогликемия: 3,7%
<i>Forst T, et al., 2014 [42]</i> Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 74 центрах в 11 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — плацебо	HbA _{1c} , масса тела натощак, глюкоза плазмы и систолическое артериальное давление	Неделя 26: — 0,89% (100 мг) — 1,03% (300 мг)	НЯ: 69,9% (100 мг); 76,5% (300 мг). Основные НЯ: генитальные грибковые инфекции, НЯ, связанные с осмотическим диурезом и снижением объёма жидкости. Гипогликемия: 4,4% (100 мг); 6,1% (30,0 мг)
<i>Wilding JPH, et al., 2013 [43]</i> Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 85 исследовательских центрах в 11 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — плацебо	Изменение HbA _{1c} через 26 недель	26-я неделя: — 0,85% (100 мг) — 1,06% (300 мг) 52-я неделя: — 0,74% (100 мг) — 0,96% (300 мг)	НЯ: <4%. Основные НЯ: генитальные грибковые инфекции, НЯ, связанные с осмотическим диурезом. Гипогликемия: 33,8% (100 мг); 36,5% (300 мг)
<i>Lavalle-Gonzalez FJ, et al., 2013 [44]</i> Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое исследование фазы III (проводилось в 169 центрах в 22 странах)	— канаглифлозин 100 мг — канаглифлозин 300 мг — ситаглиптин 100 мг — плацебо	Изменение HbA _{1c} по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе	Неделя 26: — 0,79% (100 мг) — 0,94% (300 мг) Неделя 52: — 0,73% (100 мг) — 0,88% (300 мг)	НЯ: 72,3% (100 мг); 62,7% (300 мг). Основные НЯ: генитальная грибковая инфекция, НЯ, связанные с осмотическим диурезом. Гипогликемия: 6,8%
Дапаглифлозин				
<i>Eiichi Araki et al., 2016 [45]</i> Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, параллельные группы, плацебо-контролируемое исследование	— дапаглифлозин 5 мг в комбинации с метформином — плацебо в комбинации с метформином	Изменение HbA _{1c} по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе	Неделя 16: — 0,55%	НЯ: 48,8%. Основные НЯ: назофарингит, поллакиурия, жажда. Гипогликемия: 19,5%

Таблица 1. Краткое изложение результатов исследований применения иНГЛТ-2 (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) в отношении снижения уровня HbA_{1c} и их безопасности

Препарат, характеристика исследования	Применяемое лечение	Первичные конечные точки	Полученные результаты	
			Снижение HbA _{1c}	Безопасность
Дапаглифлозин				
<i>William T Cefalu, et al., 2015 [46]</i> Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование III фазы	— дапаглифлозин 10 мг — плацебо	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA _{1c} , доля пациентов, достигших комбинированного снижения HbA _{1c} >0,5% (5,5 ммоль/моль), массы тела >3% и систолического артериального давления (САД) >3 мм рт. ст.	Неделя 24: — 0,38%	НЯ: 73,9%. Серьёзные НЯ: нарушения со стороны сердца, головокружение, назофарингит, гипогликемия: 25,2%
<i>Linong Ji, et al., 2014 [47]</i> Фаза III, многоцентровое, параллельные группы, двойное слепое исследование	— плацебо — дапаглифлозин 5 мг — дапаглифлозин 10 мг	Изменение HbA _{1c} на 24-й неделе	24-я неделя: — 1,04% (5 мг) — 1,11% (10 мг)	НЯ: 61,7% (5 мг); 60,9% (10 мг). Основные НЯ: назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: 0,8% (5 мг); 0,8% (10 мг)
Эмпаглифлозин				
<i>Rosenstock J, et al., 2015 [48]</i> Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы IIb	— эмпаглифлозин 10 мг — эмпаглифлозин 25 мг — плацебо	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA _{1c} на 18-й неделе	18-я неделя: — 0,6% (10 мг) — 0,7% (25 мг) 78-я неделя: — 0,5% (10 мг) — 0,6% (25 мг)	НЯ (на 78-й неделе): 85% (10 мг); 87% (25 мг). СНЯ: гипогликемия, назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: на 18-й неделе: 20% (10 мг); 28% (25 мг), на 78-й неделе: 36% (10 мг); 36% (25 мг)
<i>Roden M, et al., 2015 [49]</i> Фаза III, параллельные группы, рандомизированное двойное слепое исследование	— эмпаглифлозин 10 мг — эмпаглифлозин 25 мг — плацебо — ситаглиптин 100 мг	Изменение по сравнению с исходным уровнем HbA _{1c} , массы тела и артериального давления на 76-й неделе	Неделя 76: — 0,65% (10 мг) — 0,76% (25 мг)	НЯ: 76,8% (10 мг); 78% (25 мг). Основные НЯ: гипергликемия, назофарингит, инфекция мочевыводящих путей. Гипогликемия: 0,9% (10 мг); 0,9% (25 мг)

На втором месте по частоте полученных нежелательных реакций выступает дапаглифлозин. При использовании препарата в виде монотерапии поступило 128 реакций. Реакции выражались в основном в виде кетоацидоза, гипер- и гипогликемии, повышения уровня трансаминаз. Согласно данным клинических исследований, случаи гипогликемии на фоне приёма дапаглифлозина возникали реже по сравнению с применением традиционных сахароснижающих препаратов с иным механизмом действия, таких как ПСМ. Частота возникновения диабетического кетоацидоза на фоне применения дапаглифлозина, согласно крупному международ-

ному рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию DAPA-HF (n=2368), составила 0,1% случаев.

При назначении других представителей иНГЛТ-2, а именно эмпаглифлозина и ипраглифлозина, зарегистрировано 31 нежелательная реакция. 22 реакции поступили при использовании эмпаглифлозина в виде монотерапии. Реакции выражались в основном в виде крапивницы, отёков, головокружения и снижения массы тела.

В 9 случаях реакции на ипраглифлозин проявлялись в виде крапивницы, зуда и головокружения.

Согласно результатам пострегистрационного наблюдательного исследования STELLA-LONG TERM по оценке безопасности и эффективности долгосрочного применения ипраглифлозина в Японии [50], препарат продемонстрировал хорошую пе-

реносимость у японских пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики за 2-летний период наблюдения (см. табл. 2). Кроме того, применение препарата у пациентов с нарушением функции почек ассоциировалось с её улучшением.

Таблица 2. Безопасность ипраглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (n=11051): анализ 3-летнего пострегистрационного наблюдательного исследования (STELLA-LONG TERM) [50]

Безопасность	Частота (%)
Всего, n (%)	11 051 (100,00)
Нежелательная реакция на препарат (НРП)	2 129 (19,27)
Серьёзные НРП	210 (1,90)
НРП, представляющие особый интерес	
Гипогликемия	57 (0,52)
Инфекции половых органов	161 (1,46)
Инфекции мочевыводящих путей	170 (1,54)
Полиурия/поллакиурия	612 (5,54)
События, связанные с гиповолемией, включая дегидратацию	243 (2,20)
Нарушения со стороны почек	191 (1,73)
Нарушения со стороны печени	133 (1,20)
Переломы	4 (0,04)
Злокачественные новообразования	51 (0,46)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	67 (0,61)
Цереброваскулярные заболевания	48 (0,43)
Осложнения со стороны кожи	198 (1,79)
Кетоацидоз, события, связанные с повышением уровня кетоновых тел	7 (0,06)

На канаглифлозин и эртуглифлозин в базу данных фармаконадзора за указанный временной интервал нежелательных реакций не поступало.

Сообщений о нежелательных реакциях указанных препаратов, достоверно связанных с их применением, оказывающих негативное влияние на соотношение «польза-риск» их использования и служащих основанием для отмены государственной регистрации или приостановления применения, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения не поступало.

В настоящее время в распоряжении российских врачей есть пять препаратов из класса иНГЛТ-2: дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин. На данные препараты зарегистрировано в общей сложности 159 нежелательных реакций.

Заключение

При сахарном диабете 2-го типа сердечно-сосудистые заболевания являются важнейшей причиной высокой смертности пациентов. Кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих средств

становится определяющей при выборе тактики лечения данной патологии.

При оценке результатов многочисленных клинических исследований различных групп сахароснижающих препаратов аГПП-1 (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин) продемонстрировали положительное влияние на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В качестве препаратов первой линии с позиции кардиоваскулярной безопасности при лечении пациентов СД 2-го типа с очень высоким сердечно-сосудистым риском выступают, наряду с метформином, селективные иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин) и аГПП-1 (лираглутид). Действие иНГЛТ-2 является глюкозозависимым, что обуславливает меньший риск гипогликемии, и соответственно кардиоваскулярную безопасность для данного класса препаратов. Эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, с ХСН со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ. Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как лекарственное средство с доказанной эффективностью и известным профилем безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Горелов К. В. — участие в разработке концепции, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., проф., член-корр. РАН, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Горелов Кирилл Витальевич — зам. начальника управления — начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

e-mail: kirillgorelov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

Литература/References

1. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fine-man MS, Baron AD. Effects of exenatide (exen-din-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1092–100. doi: 10.2337/diacare.28.5.1092. PMID: 15855572.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the text of the manuscript, participation in editing the text of the manuscript; Gorelov KV — participation in the development of the concept, participation in editing the text of the manuscript; Rybachkova YuV — collection of literature data, writing the text of the manuscript, work with literature sources, analysis and interpretation of the data obtained.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Khokhlov A. L. — Doctor of Medical Sciences, Prof., Corresponding Member of the RAS, academician of the RAS, head. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

 <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Gorelov K. V. — Deputy Head of Department — Head of the Department for the Organization of Pharmacovigilance of the Department for the Organization of State Control of the Quality of Medical Products of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor)

e-mail: kirillgorelov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Rybachkova J. V. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8041-8770>

2. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, de Vries D, Hoogwerf BJ, MacConell L, Wolffenbuttel BH; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2763–73.



- doi: 10.2337/dc14-0876. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25011946.
3. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2012 Dec;14(12):1061–72. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22519906.
 4. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013;6:1–9. doi: 10.2147/DMSO.S23166. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23319869; PMCID: PMC3540954.
 5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601.
 6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013 Oct 3;369(14):1327–35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992602.
 7. Merck. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. Available at: www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit. Дата обращения: 12.04.2023.
 8. NESINA (alogliptin benzoate). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=160>. Дата обращения: 12.04.2023.
 9. KAZANO (alogliptin benzoate; metformin hydrochloride). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=590>. Дата обращения: 12.04.2023.
 10. OSENI (alogliptin benzoate; pioglitazone hydrochloride). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=589>. Дата обращения: 12.04.2023.
 11. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014 Oct;35(7):391–404. doi: 10.1002/bdd.1909. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25044127; PMCID: PMC4223977.
 12. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1401–12. doi: 10.1080/14740338.2016.1216100. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27449721.
 13. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16:984–93. doi: 10.1111/dom.12307
 14. Лебедев Д. А., Бабенко А. Ю. Применение ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа от результатов клинических исследований до практического применения в России. *Медицинский совет.* 2018; (16):100–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-100-108>. [Lebedev DA, Babenko AYU. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors from clinical trial results to practical application in Russia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (16): 100–8. (In Russ.)].
 15. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):411–9. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8. Epub 2016 Mar 18. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Sep;4(9):e9. PMID: 27009625.
 16. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and Safety of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-on to Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2258–65. doi: 10.2337/dc15-1730. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486192.
 17. Kuhadiya ND, Ghanim H, Mehta A, Garg M, Khan S, Hejna J, Torre B, Makdissi A, Chaudhuri A, Batra M, Dandona P. Dapagliflozin as Additional Treatment to Liraglutide and Insulin in Patients With Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Sep;101(9):3506–15. doi: 10.1210/jc.2016-1451. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27490915.
 18. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Kaspers S. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes. Metab.* 2015 Oct;17(10):928–35.

- doi: 10.1111/dom.12494. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26080652; PMCID: PMC4745028.
19. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2013 Dec 17;13:58. doi: 10.1186/1472-6823-13-58. PMID: 24341330; PMCID: PMC3883465.
20. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 Aug;100(8):2849–52. doi: 10.1210/jc.2015–1884. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26086329; PMCID: PMC4525004.
21. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1687–93. doi: 10.2337/dc15–0843. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26078479; PMCID: PMC4542270.
22. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul;3(7):503–4. doi: 10.1016/S2213–8587(15)00204–1. Epub 2015 May 27. PMID: 26025388.
23. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2016 Dec;59(12):2546–51. doi: 10.1007/s00125-016-4101-6. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27628105.
24. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone.* 2016 Jan;82:93–100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25913633.
25. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Jan;101(1):157–66. doi: 10.1210/jc.2015–3167. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580237; PMCID: PMC4701850.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
27. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016 Jan;101(1):157–66. doi: 10.1210/jc.2015–3167. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580237; PMCID: PMC4701850.
28. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Prescribing information: FARXIGA (dapagliflozin) tablets, for oral use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202293s017lbl.pdf. Дата обращения: 12.04.2023.
29. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N. Engl. J. Med.* 2019 May 9;380(19):1881–2. doi: 10.1056/NEJMc1902837. PMID: 31067395.
30. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1862–72. doi: 10.1007/s00125-017-4370-8. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28725912.
31. Lin HW, Tseng CH. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:719578. doi: 10.1155/2014/719578. Epub 2014 Aug 31. PMID: 25254045; PMCID: PMC4164126.
32. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: 10.1371/journal.pone.0166125. PMID: 27835680; PMCID: PMC5106000.
33. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, Mattheus M, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE, Albers GW, Diener HC; EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients). Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke.* 2017 May;48(5):1218–25. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015756. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386035; PMCID: PMC5404404.
34. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2016 May 14;37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728. Epub 2016 Jan 26. Erratum for: Eur. Heart J. 2016 May 14;37(19):1535–7. PMID: 26819227; PMCID: PMC4872285.
35. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes



- in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018 Jan 9;137(2):119–29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28904068.
36. Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S): 4349. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4349>. [Batyushin MM. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S): 4349. (In Russ.)].
37. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur. J. Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):713–22. doi: 10.1002/ejhf.1713. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912605.
38. JARDIANCE (empagliflozin). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=323>. Дата обращения: 12.04.2023.
39. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab*. 2016 Aug;18(8):783–94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13. PMID: 27059700.
40. Inagaki N, Goda M, Yokota S, Maruyama N, Iijima H. Safety and efficacy of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc subgroup analyses according to body mass index in a 52-week open-label study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(11):1577–91. doi: 10.1517/14656566.2015.1055250. PMID: 26104600.
41. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, Cao A, Fung A, Pfeifer M, Alba M. Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes. Metab*. 2016 Aug;18(8):812–9. doi: 10.1111/dom.12684. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27160639; PMCID: PMC5089595.
42. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes. Metab*. 2014 May;16(5): 467–77. doi: 10.1111/dom.12273. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24528605; PMCID: PMC4237547.
43. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract*. 2013 Dec;67(12): 1267–82. doi: 10.1111/ijcp.12322. Epub 2013 Oct 13. PMID: 24118688; PMCID: PMC4282288.
44. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582–92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1. PMID: 24026211; PMCID: PMC3825495.
45. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Ekholm E, Johnsson E, Yajima T. Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. *J. Diabetes Investig*. 2016 Jul;7(4): 555–64. doi: 10.1111/jdi.12453. Epub 2016 Jan 22. PMID: 27181422; PMCID: PMC4931206.
46. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause- Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7): 1218–27. doi: 10.2337/dc14-0315. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25852208; PMCID: PMC4831907.
47. Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T'joen CL, Iqbal N, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin. Ther*. 2014 Jan 1;36(1):84–100. e9. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002. Epub 2013 Dec 28. PMID: 24378206.
48. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2015 Oct;17(10):936–48. doi: 10.1111/dom.12503. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26040302; PMCID: PMC5034797.
49. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, Stella P, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG EXTEND™ MONO investigators. Safety, tolerability and effects on cardiomet-

abolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015 Dec 23;14:154. doi: 10.1186/s12933-015-0314-0. PMID: 26701110; PMCID: PMC4690334.

50. Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Real-World Evidence for Long-Term Safety and

Effectiveness of Ipragliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: final Results of a 3-Year Post-Marketing Surveillance Study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021 Feb;22(3):373–87. doi: 10.1080/14656566.2020.1817388. Epub 2020 Oct 3. Erratum in: *Expert Opin. Pharmacother.* 2021 Jul;22(10):i. PMID: 33012212.

Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ

Белоусов Д. Ю. , Чеберда А. Е. 

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Адъювантная гормонотерапия женщин в постменопаузе на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы (РМЖ) включает анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен и эксеместан, однако наиболее эффективный лекарственный препарат не известен, а в этой ситуации роль адъювантной гормональной терапии становится особо дискуссионной. **Цель.** Проведение прямого сравнения антагонистов эстрогенов и ингибиторов ароматазы, применяемых у женщин в постменопаузальном периоде с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ, посредством систематического поиска и отбора транзитивных данных из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и последующего их количественного синтеза в сетевом метаанализе. **Методы.** Мы провели систематический обзор в двух базах: MEDLINE и The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Были рассмотрены полнотекстовые версии статей с РКИ для оценки сравнительной эффективности адъювантной гормональной монотерапии торемифеном, тамоксифеном, анастрозолом, летрозолом и эксеместаном у женщин на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ в постменопаузе, ранее не получавших гормональную терапию. Эффективность оценивали по общей выживаемости (ОВ). Был проведён сетевой метаанализ с помощью программы NetMetaXL. **Результаты.** В результате систематического поиска мы отобрали 8 РКИ с участием 25167 пациентов. При проведении синтеза полученных данных с помощью сетевого метаанализа не было получено статистически значимых различий в показателях 5-летней ОВ между препаратами сравнения. **Заключение.** Нет клинически значимых различий в 5-летней ОВ между сравниваемыми препаратами адъювантной гормональной монотерапии на ранней стадии РМЖ.

Ключевые слова: гормональная монотерапия; ранняя стадия рака молочной железы; первично-операбельный рак молочной железы; общая выживаемость; систематический обзор; сетевой метаанализ; анастрозол; летрозол; тамоксифен; торемифен; эксеместан

Для цитирования: Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. Адъювантная гормональная терапия на ранней стадии эстрогенположительного рака молочной железы: систематический обзор и сетевой метаанализ. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):75–84. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>

Поступила: 12 апреля 2023 г. **Принята:** 15 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis

Belousov D. Yu. , Cheberda A. E. 

Center for Pharmacoeconomic Research LLC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women at an early-stage of estrogen-positive breast cancer (BC) includes anastrozole, letrozole, tamoxifen, toremifene, and exemestane, but the most effective drug is not known, and in this situation, the role of adjuvant hormonal therapy becomes especially debatable. **The purpose of the study.** Conducting an indirect comparison of oestrogen antagonists and aromatase inhibitors used in postmenopausal women with early-stage estrogen-positive breast cancer through a systematic search and selection of transitive data from randomized controlled trials (RCTs), and their subsequent quantitative synthesis in a network meta-analysis. **Methods.** We conducted a systematic review in two databases: MEDLINE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Full-text versions of articles from RCTs were reviewed to evaluate the comparative efficacy of adjuvant hormonal monotherapy with toremifene, tamoxifen, anastrozole, letrozole, and exemestane in women with early-stage estrogen-positive postmenopausal breast cancer who had not previously received hormone therapy. Efficacy was assessed by overall survival (OS). A network meta-analysis was carried out using the NetMetaXL programme. **Results.** As a result of a systematic search, we selected 8 RCTs involving 25167 patients. When performing a synthesis of the obtained data using a network meta-analysis, no statistically significant differences in 5-year OS were obtained between the comparators. **Conclusions.** There are no clinically significant differences in 5-year OS between the compared drugs of adjuvant hormonal monotherapy in early-stage breast cancer.



Keywords: hormonal monotherapy; early-stage breast cancer; primary operable breast cancer; overall survival; systematic review; network meta-analysis; anastrozole; letrozole; tamoxifen; toremifene; exemestane

For citation: Belousov DYU, Cheberda AE. Adjuvant hormone therapy in early-stage estrogen-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):75–84. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0017>

Received: April 12, 2023. **Accepted:** April 15, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Эндокринная терапия рака молочной железы (РМЖ) остаётся приоритетной по эффективности системной терапией женщин, страдающих эстрогенположительным РМЖ [1, 2].

Тамоксифен, как антиэстрогенный препарат, применяется у пациентов с эстрогенположительным РМЖ с 1977 г. Кроме того, было доказано, что адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет эффективна и может снизить частоту рецидивов и частоту смерти [3]. Одновременно исследование ATLAS [4] и исследование aTTom [5] показали, что продолжение лечения тамоксифеном в течение 10 и более лет продемонстрировало преимущество предшествующей терапии для повышения общей выживаемости (ОВ), в сравнении с применением в течение 5 и менее лет. Эти результаты соответствуют результатам других исследований: CRC [6], SBCCG [7], ECOG [8] и *Delozier T et al.* [9].

Торемифен, как и тамоксифен, является одним из антиэстрогеновых препаратов и связывается с эстрогеновыми рецепторами [10, 11]. Предыдущие исследования показали, что существенной разницы между применением в течение 5 лет тамоксифена и торемифена для пациентов не было [10, 12].

Ингибиторы ароматазы, включающие анастрозол, летрозол и эксеместан, применяют в лечении женщин в постменопаузе с ранней стадией (англ. early-stage breast cancer) эстрогенположительного и/или прогестеронположительного РМЖ [1, 13, 14]. Исследование АТАС [15] и исследование BIG 1–98 [16] показали большую эффективность и безопасность монотерапии анастрозолом и летрозолом в сравнении с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного и/или прогестеронположительного РМЖ. Сравнение эксеместана и анастрозола в качестве 5-летней адъювантной монотерапии в исследовании МА. 27 не выявило превосходства по результатам лечения РМЖ [17]. Клиническое исследование FACE [18] продемонстрировало одинаковую эффективность при лечении больных летрозолом и анастрозолом.

Однако в опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвящённых адъювантной гормонотерапии ранней стадии РМЖ, могут быть выбраны как разные схемы лечения, так и разные препараты сравнения, что затрудняет выбор наиболее эффективной гормональной

терапии ранней стадии РМЖ в реальной клинической практике. Для того, чтобы ответить на вопрос о наиболее эффективном лекарственном препарате (ЛП) для адъювантной гормонотерапии, необходим метаанализ, который объединил бы прямые и косвенные доказательства, сравнил эффективность разных видов гормональной монотерапии, тем самым обеспечил в реальной клинической практике поддержку принятия решений по выбору оптимальной терапии для женщин на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ.

В проведённом *Yu Z et al.* (2017 г.) систематическом обзоре и сетевом метаанализе [19] было показано, что у пациентов, принимавших тамоксифен, максимальную эффективность демонстрировала 10-летняя монотерапия, которая может снизить смертность при ранней стадии РМЖ (ОВ: ТАМ 10 лет vs ТАМ 5 лет отношение угроз (ОУ): 0,886 (95% ДИ 0,81-0,96)). У торемифена ОУ 0,95 (95% ДИ 0,71-1,26), при непрямом сравнении с 5-летним лечением тамоксифеном. Эксеместан и летрозол не показали большей эффективности в отношении анастрозола по ОВ (ОУ: ЭКС vs АНА: 0,93 (95% ДИ 0,77-1,13), ЛЕТ vs АНА: 0,98 (95% ДИ 0,82-1,17)). Таким образом, в данном сетевом метаанализе не наблюдалась статистически достоверная разница в эффективности между препаратами сравнения по показателю «общая выживаемость» [19]. Данный сетевой метаанализ имеет несколько ограничений: были объединены исследования разной длительности наблюдения, не все пациенты были в постменопаузальном периоде с эстрогенположительным РМЖ, поэтому его следует интерпретировать с осторожностью.

Таким образом, сегодня существует необходимость ответить на вопрос о наиболее эффективном ЛП для адъювантной монотерапии на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию.

Целью настоящей работы стало проведение непрямого сравнения антагонистов эстрогенов и ингибиторов ароматазы, применяемых у женщин в постменопаузальном периоде с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ, посредством систематического поиска и отбора транзитивных данных из РКИ и последующего их количественного синтеза в сетевом метаанализе.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения релевантных РКИ, посвящённых изучению применения адъювантной гормонотерапии на ранней стадии РМЖ.

Показания к применению препаратов сравнения: адъювантная монотерапия на ранней стадии эстрогенположительного (гормоноположительного) рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию.

Популяция пациентов, согласно коду МКБ-10: C50 — злокачественные новообразования молочной железы.

Популяция пациентов, на которых распространяются результаты данного исследования: женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, с вновь диагностированным, на ранней стадии, эстрогенположительным РМЖ, ранее не получавшие гормональную терапию.

Препараты сравнения: в систематический обзор были включены пероральные противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов (гормональная терапия), применяемые для уменьшения активности эстрогенов, к которым относят: антагонисты эстрогенов: тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы: анастрозол, летрозол и эксеместан.

Выбор критериев эффективности (исходов). В качестве основного критерия эффективности, демонстрирующего прямую клиническую эффективность гормональной терапии РМЖ для пациентов, был взят показатель общей выживаемости (ОВ; *англ.* overall survival; OS), который определён как *время от момента рандомизации до момента смерти пациента от любой причины*. Учитывались все смертельные случаи, в том числе не связанные с РМЖ. В анализ были включены все рандомизированные пациенты.

Систематический поиск и отбор релевантных РКИ производился с учётом определённых ранее показаний к применению ЛП сравнения и оцениваемых исходов согласно рекомендации «Предпочтительные параметры отчётности для систематических обзоров и метаанализа» (*англ.* Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis; PRISMA) [20].

Два исследователя (Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е.) независимо друг от друга проводили поиск, отбор и извлечение данных в двух библиографических базах данных: MEDLINE® [21] (через

PubMed) и Кокрейновском регистре контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL) [22] на предмет наличия резюме по проведённым РКИ. Разногласия по выбору исследования были решены путём консенсуса.

Язык публикации не являлся критерием отбора найденных работ. Просматривали резюме всех имеющихся исследований, включая библиографии для других значимых публикаций (например, из систематических обзоров и метаанализов). Если одно и то же исследование было опубликовано в разных источниках и использовались примерно одинаковые данные, в анализе применяли только самые последние, крупные или полные РКИ и данные. Мы использовали только полнотекстовые версии научных публикаций. Извлекаемую информацию заносили в специально разработанную электронную базу данных в MS Excel. Пример поисковой стратегии в базе PubMed:

```
("Tamoxifen"[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND ((Clinical Study [ptyp] OR Clinical Trial [ptyp] OR Clinical Trial, Phase III [ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms] NOT "Observational Study"[ptyp] NOT "advanced"[All Fields] NOT "premenopausal"[All Fields])
```

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и невключения. Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным ниже:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

Критерии включения: дизайн исследований: РКИ; стадия РМЖ: первично-операбельный РМЖ (I стадия или ранняя стадия); возраст: ≥ 60 лет; менструальный статус: постменопауза; гормональный статус: эстрогенположительный РМЖ; РКИ должны содержать информацию об основном исходе (критерии эффективности) — общей выживаемости; длительность наблюдения в РКИ: 5 лет; способ введения ЛП: пероральный приём; предшествующая гормональная терапия не проводилась или с момента её отмены прошло более 1 года.

Критерии невключения: дизайн исследований: нерандомизированные проспективные клиниче-

ские исследования, ретроспективные когортные исследования, литературные обзоры, клинические исследования I и II фазы, исследования фармакокинетики, исследования биодоступности, исследования биоэквивалентности, исследования качества жизни, изучение комплаентности, превентивные исследования, фармакоэкономические исследования, систематические обзоры и метаанализы; другая стадия РМЖ: местно-распространённый (первично-неоперабельный) инвазивный РМЖ, метастатический РМЖ или рецидив болезни, протоковая карцинома *in situ*; способ введения ЛП: в/м или п/к введение; метод лечения: неоадьювантная гормональная терапия, адьювантная гормональная терапия проводилась в течение ближайшего года, режимы «переключения» (например, с тамоксифена на ингибиторы ароматазы или наоборот), комбинированная гормональная терапия.

Результаты

По сформированному запросу было найдено 2105 потенциально значимых статей, соответствующих поисковому запросу, для дальнейшего анализа их заголовков и аннотаций. Всего по препарату анастрозол было выявлено 330 статей, по летрозолу — 371, тамоксифену — 1068, торемифену — 63, эксместану — 273. Как видно из данных, представленных в поэтапной схеме отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ по рекомендации PRISMA [20] на рис. 1, для полнотекстового прочтения были отобраны и оценены на их приемлемость критериям включения/невключения 95 публикаций, которые были разделены на две группы: включены в систематический обзор и последующий сетевой метаанализ — 8 РКИ, отклонены авторами — 87 публикаций, так как они соответствовали описанным ранее критериям не включения.

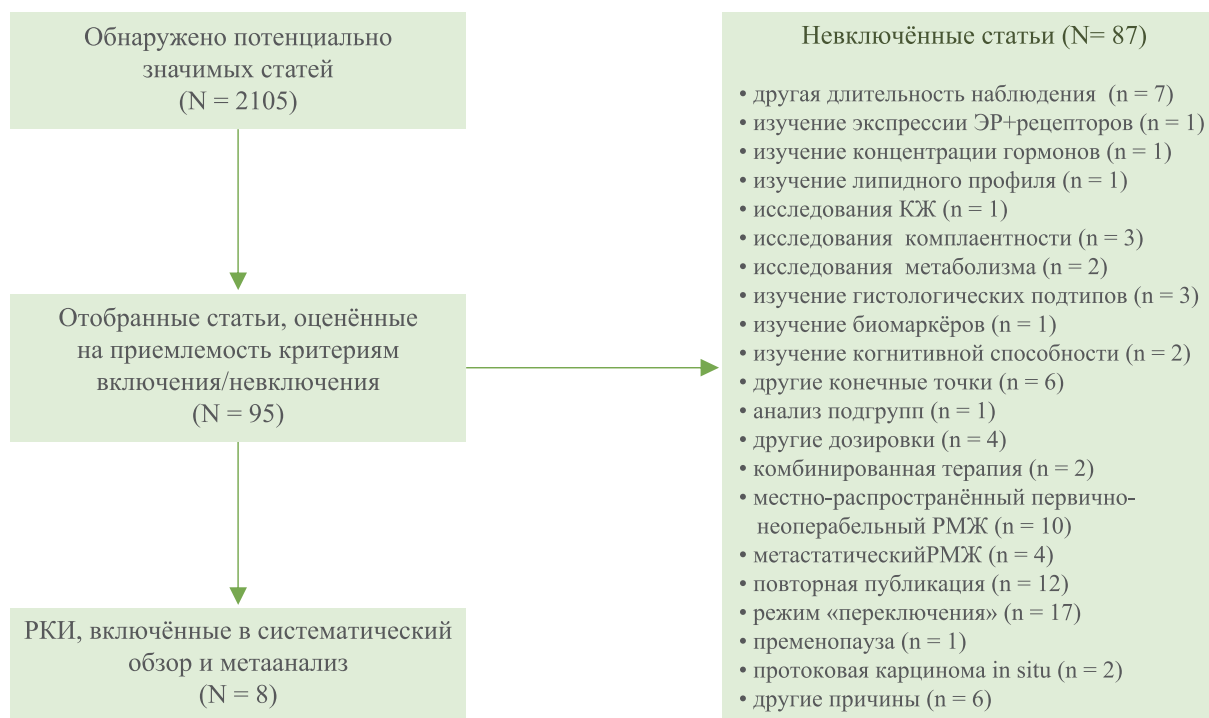


Рис. 1. Поэтапная схема отбора исследований в систематический обзор и сетевой метаанализ

Из отобранных 8 РКИ [10, 12, 15, 17, 18, 23, 24, 25] мы извлекли информацию в электронную базу данных в MS Excel, включающую дозировки ЛП сравнения, дизайн клинического исследования, процент больных в менопаузе, процент больных с эстроген-положительным РМЖ, средний возраст пациентов, длительность наблюдения в РКИ (см. табл. 1), а также исходы — общую выживаемость (см. табл. 4).

Как видно из табл. 1, сравниваемые базовые характеристики пациентов с РМЖ на ранней стадии совпадали и могли бы существовать в рамках одного РКИ, то есть они *транзитивны*, поэтому могут

быть перенесены из одного исследования в другое: ЛП сравнения имели одинаковые показания — адьювантная гормональная монотерапия на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ, средняя длительность наблюдения — около 5 лет или были отобраны данные за 5 лет наблюдения; средний возраст женщин > 60 лет, количество в менопаузе > 95%.

Для оценки методологического качества отобранных исследований мы использовали методику, разработанную ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России в Методических рекомендациях по проведению сравнительной клинической эффективности и без-



опасности ЛП [26], в которой в качестве обоснования для вынесения оценки используются сведения из вопросников для оценки методологического ка-

чества исследований (выявляется риск возникновения систематической ошибки) в зависимости от их дизайна (см. табл. 2).

Таблица 1. Характеристика отобранных рандомизированных контролируемых исследований

РКИ, год	Изучаемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Средняя длительность наблюдения, мес.	Кол-во в менопаузе, %	Кол-во с ЭР+, %	Средний возраст, лет
IBCSG, 2004	ТОР 60 (n=399)	TAM 20 (n=374)	66,0	Н. Д.	75	70
SBCSG, 2007	TAM 40 (n=1374)	нет лечения (n=1364)	60,0	98	68	62
ATAC, 2010	АНА 1 (n=3125)	TAM 20 (n=3116)	68,0	100	88	64
NAFTA, 2010	ТОР 60 (n=906)	TAM 20 (n=907)	59,0	95	100	68
BIG 1–98, 2011	ЛЕТ 2,5 (n=2463)	TAM 20 (n=2459)	60,0	95	100	61
MA. 27, 2013	АНА 1 (n=3787)	ЭКС 25 (n=3789)	49,2	100	99	64
Kimura, 2014	ТОР 40 (n=126)	TAM 20 (n=126)	66,5	100	96	63
FACE, 2017	ЛЕТ 2,5 (n=2061)	АНА 1 (n=2075)	60,0	99	99	62

Примечания: * — все данные по ИТТ-популяции (intention-to-treat) — в анализ включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Н. Д. — нет данных; ЭР+ — эстрогенположительный рак молочной железы; ТОР — торемифен; ЛЕТ — летрозол; АНА — анастрозол; TAM — тамоксифен; ЭКС — эксеместан.

Таблица 2. Оценка риска систематических ошибок

РКИ	IBCSG, 2004	SBCSG, 2007	ATAC, 2010	NAFTA, 2010	BIG 1–98, 2011	MA. 27, 2013	Kimura, 2014	FACE, 2017	Вопросы для оценки риска систематических ошибок
Риск систематической ошибки	?	+	+	?	+	+	?	?	Метод рандомизации
	?	+	+	?	+	?	?	?	Соккрытие рандомизационной последовательности
	-	-	+	?	+	+	?	+	«Ослепление» пациентов и медперсонала в процессе лечения
	?	-	+	?	+	+	?	?	«Ослепление» лиц, оценивающих эффективность
	?	+	+	+	+	+	+	?	Пропуски в данных об исходах
	+	?	+	+	+	+	+	+	Представление результатов исследования
	?	+	+	+	+	+	+	+	Другие источники систематических ошибок: % женщин в менопаузе
	+	+	+	+	+	+	+	+	Другие источники систематических ошибок: % эстрогенположительных
	?	+	?	?	?	?	?	?	Конфликт интересов

Примечания: + — низкий риск ошибки; — — высокий риск ошибки; ? — неопределённый риск ошибки. Другие источники систематических ошибок: процент женщин в менопаузе и эстрогенположительных: низкий риск ошибки: $\geq 50\%$; высокий риск ошибки: $< 50\%$; неопределённый риск ошибки: не упоминается в статье.

Далее мы оценили уровень доказательности данных и методологическое качество отобранных РКИ, в зависимости от их дизайна и риска систематических ошибок (СО) [27]. Уровень доказательности Па (высокое методологическое качество)

присваивается при низком риске всех СО или неопределённом риске одной (любой) СО; уровень Пб (удовлетворительное методологическое качество) — при неопределённом риске двух и более СО; уровень Пс (низкое методологическое ка-

чество) — при высоком риске одной и более СО. Результаты оценки методологического качества

и уровня доказательности отобранных РКИ показаны в табл. 3.

Таблица 3. Методологическое качество и уровень доказательности включённых в систематический обзор исследований

Исследование	Дизайн	Методологическое качество	Уровень доказательности
IBCSG, 2004	РКИ	Низкое	IIc
SBCSG, 2007	РКИ	Низкое	IIc
ATAC, 2010	РКИ	Высокое	IIa
NAFTA, 2010	РКИ	Удовлетворительное	IIb
BIG 1–98, 2011	РКИ	Высокое	IIa
MA. 27, 2013	РКИ	Удовлетворительное	IIb
Kimura, 2014	РКИ	Удовлетворительное	IIb
FACE, 2017	РКИ	Удовлетворительное	IIb

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Методологическое качество включённых в систематический обзор РКИ различалось (табл. 3). Присутствовали два РКИ с низким методологическим качеством (уровнем доказательности IIc), четыре с удовлетворительным (уровнем доказательности IIb) и только два с высоким (уровнем доказательности IIa). Низкое методологическое качество было связано с отсутствием описания в РКИ «ослепления» пациентов и медперсонала в процессе лечения либо с отсутствием «ослепления» лиц, оценивающих эффективность (табл. 2).

По итогам выполненного систематического поиска было обнаружено одно релевантное РКИ, не включённое в ранее опубликованные сетевые метаанализы — Kimura и соавт., 2014 г. [25], что стало обоснованием для проведения собственного количествен-

ного синтеза результатов отобранных РКИ. В качестве обобщённой величины эффекта гормональной терапии ранней стадии РМЖ в сопоставляемых выборках мы использовали показатель общей выживаемости. Были отобраны данные по эффективности только по рандомизированным в группы сравнения эстрогенположительным больным из ИТТ-популяции (англ. intention-to-treat (ITT)). Кроме того, в исследовании IBCSG, 2004 г. [12], общая ИТТ-популяция больных в группе торемифена была равна 525 чел. и 510 чел. в группе тамоксифена, а включено в анализ только 399 и 374 больных с эстрогенположительным РМЖ соответственно; в исследовании SBCSG, 2007 г. [23], медиана наблюдения составляла 18 лет, но для данного сетевого метаанализа были взяты данные за 5 лет (см. табл. 4).

Таблица 4. Исходы: 5-летняя общая выживаемость

РКИ	Изучаемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Общая выживаемость*				ОШ в РКИ (95% ДИ)
			Изучаемый ЛП, чел.	ЛП сравнения, чел.	Изучаемый ЛП, %	ЛП сравнения, %	
IBCSG, 2004	TOP 60 (n=399)	TAM 20 (n=374)	344	315	86,2	84,2	0,94 (0,64–1,37) p=0,73
SBCSG, 2007	TAM 40 (n=1374)	Нет лечения (n=1364)	1170	1137	85,2	83,4	0,90 (0,81–1,00) p=0,055
ATAC, 2010	АНА 1 (n=3125)	TAM 20 (n=3116)	2785	2757	89,1	88,5	0,92 (0,79–1,06) p = Н. Д.
NAFTA, 2010	TOP 60 (n=906)	TAM 20 (n=907)	872	867	96,2	95,6	0,95 (0,62–1,45) p=0,951
BIG 1–98, 2011	ЛЕТ 2,5 (n=2463)	TAM 20 (n=2459)	2160	2121	87,7	86,3	0,82 (0,70–0,95) p = Н. Д.
MA. 27, 2013	АНА 1 (n=3787)	ЭКС 25 (n=3789)	3563	3581	94,1	94,5	0,93 (0,77–1,13) p=0,46
Kimura, 2014	TOP 40 (n=126)	TAM 20 (n=126)	123	123	97,6	97,6	p=0,94

Таблица 4. Исходы: 5-летняя общая выживаемость

РКИ	Изучаемый препарат, мг (n = кол-во больных*)	Препарат сравнения, мг (n = кол-во больных*)	Общая выживаемость*				ОШ в РКИ (95% ДИ)
			Изучаемый ЛП, чел.	ЛП сравнения, чел.	Изучаемый ЛП, %	ЛП сравнения, %	
FACE, 2017	ЛЕТ 2,5 (n=2061)	АНА 1 (n=2075)	1638	1611	79,5	77,6	0,98 (0,82–1,17) p=0,79

Примечания: * – все данные по ИТТ-популяции (intention-to-treat) – в анализ включены все пациенты, которые были рандомизированы в группы сравнения; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТОР – торемифен; ЛЕТ – летрозол; АНА – анастрозол; ТАМ – тамоксифен; ЭКС – эксместан; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости; Н. Д. – нет данных.

Непрямое сравнение проводили в программе NetMetaXL версии 1.6.1 [28] на основе программного обеспечения MS Excel, которая обеспечивает интерфейс для проведения метаанализа байесовской сети с использованием WinBUGS. Этот инструмент позволяет подготавливать и вводить данные, устанавливать предположения модели и выполнять сетевой метаанализ, при этом результаты автоматически отображаются в электронной таблице MS Excel.

На рис. 2 показан график допустимых сравнений в сетевом метаанализе. Пациенты общим количеством 25167 человек рандомизированно получали лечение по одной из 6 схем адъювантной гормональной монотерапии РМЖ.

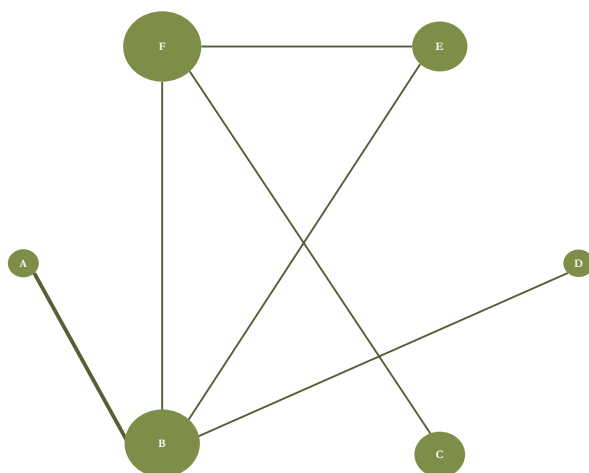


Рис. 2. График сетевого метаанализа

Примечание: каждая точка представляет один препарат; линии между двумя точками представляют собой прямое сравнение ЛП в РКИ; диаметр точки и толщина линии прямо пропорциональны количеству РКИ на одно сравнение; А – торемифен; В – тамоксифен; С – эксместан; D – нет лечения; E – летрозол; F – анастрозол.

Результаты непрямого сравнения 5-летней общей выживаемости путём проведения сетевого метаанализа показали, что статистически значимая гетерогенность отсутствует ($p \geq 0,10$ в тесте χ^2), поэтому для обобщения результатов мы использовали модель с фиксированным эффектом [29]. Результаты

метаанализа выявили, что отношение шансов (ОШ) больше 1, а доверительный интервал для ОШ включает 1 для всех препаратов сравнения (см. рис. 3).

Лечение 1 vs Лечение 2



Рис. 3. Форест-график: результаты непрямого сравнения гормональной терапии ранней стадии рака молочной железы по показателю «5-летняя общая выживаемость»

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Данные результаты означают, что не было получено статистически значимых различий в показателях 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ между ЛП сравнения: анастрозолом, летрозолом, тамоксифеном, торемифеном и эксместаном.



Обсуждение

Для ответа на вопрос о наиболее эффективном ЛП для адъювантной гормонотерапии мы провели систематический обзор РКИ и сетевой метаанализ, в котором объединили и прямые, и непрямые доказательства, сравнили эффективность разных видов адъювантной монотерапии на ранней стадии эстрогенположительного РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде, ранее не получавших гормональную терапию. По заранее разработанному Плану проведения систематического обзора нами был проведён поиск и отбор имеющихся на момент проведения РКИ, посвящённых изучению применения адъювантной гормонотерапии на ранней стадии РМЖ. В систематический обзор были включены пероральные антагонисты эстрогенов (тамоксифен, торемифен) и ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан). В качестве основного критерия эффективности, демонстрирующего прямую клиническую эффективность гормональной терапии РМЖ для пациентов, мы взяли показатель 5-летней общей выживаемости. В результате информационного поиска было найдено 2105 потенциально значимых статей, из которых было отобрано и оценено на их соответствие критериям включения/исключения 95 статей, а после применения критериев отбора было включено в систематический обзор и последующий сетевой метаанализ 8 РКИ. Методологическое качество включённых в систематический обзор РКИ различалось: присутствовали 2 РКИ с низким методологическим качеством (уровнем доказательности Пс), 4 с удовлетворительным (уровнем доказательности Пв) и только 2 с высоким (уровнем доказательности Па). Низкое методологическое качество было связано с отсутствием описания в РКИ «ослепления» пациентов и медперсонала в процессе лечения либо с отсутствием «ослепления» лиц, оценивающих эффективность. Сравнимые базовые характеристики популяции пациентов, лечебных стратегий, режимов дозирования и форм выпуска ЛП принципиально не различались, то есть РКИ были транзитивны. Пациенты общим количеством 25167 человек рандомизированно получали лечение по одной из 6 схем адъювантной гормональной монотерапии РМЖ, а результаты непрямого сравнения 5-летней ОВ путём проведения сетевого метаанализа показали, что статистически значимая гетерогенность отсутствует, поэтому для обобщения результатов мы использовали модель с фиксированным эффектом. Результаты сетевого метаанализа пока-

зали, что ОШ больше 1, а ДИ для ОШ включает 1 для всех ЛП сравнения, что говорит об отсутствии статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного РМЖ между ЛП сравнения (анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен и эксеместан).

Ограничения

Основные ограничения данного систематического обзора и сетевого метаанализа связаны с методологическим качеством включённых в систематический обзор РКИ: оно было разным, присутствовали два исследования с низким методологическим качеством (уровнем доказательности Пс), четыре с удовлетворительным (уровнем доказательности Пв) и только два с высоким (уровнем доказательности Па). Низкое методологическое качество было связано либо с отсутствием информации об «ослеплении» пациентов и медперсонала в процессе исследования, либо с отсутствием информации об «ослеплении» лиц, оценивающих эффективность, что может привести к риску возникновения систематической ошибки в результатах РКИ, что ведёт к ослаблению достоверности при оценке методологического качества проведённого нами сетевого метаанализа.

Вывод

В результате проведённого систематического обзора и последующего сетевого метаанализа не было получено статистически значимых различий в 5-летней общей выживаемости у женщин в постменопаузе с ранней стадией эстрогенположительного рака молочной железы между лекарственными препаратами сравнения: анастрозолом, летрозолом, тамоксифеном, торемифеном и эксеместаном.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало, что эффективность, выраженная в показателе 5-летней общей выживаемости, между препаратами анастрозол, летрозол, тамоксифен, торемифен или эксеместан сопоставима. Эти выводы позволяют провести сравнительный клинико-экономический анализ для исследуемых лекарственных препаратов, что расширит понимание их фармакоэкономических свойств и обеспечит более надёжное лечение ранней стадии рака молочной железы, с точки зрения как эффективности, так и экономической выгоды.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е. — разработка Плана проведения систематического обзора, методологии сетевого метаанализа, поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Belousov DYu, Cheberda AE — development of the Systematic Review Plan, network meta-analysis methodology, search for publications and systematic review, analysis and interpretation of the results, writing the text, editing, and final approval of the manuscript.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Чеберда Алексей Евгеньевич — исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

ABOUT THE AUTHORS

Belousov D. Yu. — General Director of Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

e-mail: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Cheberda A. E. — Executive Director of Center for Pharmacoeconomics Research LLC, Moscow, Russian Federation

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-8201-7321>

Литература/References

1. Рак молочной железы. Клинические рекомендации, 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4.
2. Dodwell D, Williamson D. Beyond tamoxifen: extended and late extended endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2008;34(2):137–44.
3. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771–84.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805–16.
5. Gray RG, Rea D, Handley D, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013 (suppl; abstr 5).
6. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. Current Trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88(24):1834–9.
7. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph nodepositive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996;88(24):1828–33.
8. Delozier T, Spielmann M, Mace-Lesec'h J, Janvier M, Hill C, Asselain B, et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. *J. Clin. Oncol Off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;18(20):3507–12.
9. Machin D, Andersen KW. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997;89(9):659–60.
10. Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, Nurko J, McMasters K, Edwards MJ. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer. *Cancer.* 2010 May 15;116(10):2307–15. doi: 10.1002/cncr.24940
11. Warri AM, Huovinen RL, Laine AM, Martikainen PM, Harkonen PL. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells in vivo and in vitro. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(17):1412–8.

12. Pagani O, Gelber S, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group trials 12–93 and 14–93. *Ann. Oncol.* 2004;15(12):1749–58.
13. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(3):509–18.
14. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J. Oncol. Pract.* 2010;6(5):243–6.
15. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF, ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135–41.
16. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8–1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1101–8.
17. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Sledge GW, Budd GT, Rabaglio M, Ansari RH, Johnson DB, Tozer R, D'Souza DP, Chalchal H, Spadafora S, Stearns V, Perez EA, Liedke PE, Lang I, Elliott C, Gelmon KA, Chapman JA, Shepherd LE. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA. 27 — a randomized controlled phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:1398–404. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7805
18. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, Ejlertsen B, Gnant M, Jonat W, Pritchard KI, Dowsett M, Hart L, Poggio S, Comarella L, Salomon H, Wamil B, O'Shaughnessy J. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1041–8. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2871
19. Yu Z, Guo X, Jiang Y et al. Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis. *Breast Cancer.* 2018;25(8–16). doi: 10.1007/s12282-017-0794-8
20. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Режим доступа: <http://prisma-statement.org/>.
21. Библиографическая база MEDLINE®. Режим доступа: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>.
22. Кокрейновский регистр контролируемых исследований (Cochrane Control Trials Registry, CENTRAL). Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
23. Rutqvist LE, Johansson H; Stockholm Breast Cancer Study Group. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol.* 2007;46(2):133–45. doi: 10.1080/02841860601034834
24. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Láng I, Smith I, Chirgwin J, Pienkowski T, Wardley A, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1–98 study. *J. Clin. Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1117–24. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6455. Epub 2011 Feb 14.
25. Kimura M, Tominaga T, Kimijima I, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer.* 2014;21(3):275–83. doi: 10.1007/s12282-012-0394-6
26. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од.
27. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. [Metodicheskie rekomendacii FGBU “CEKKMP” Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. (In Russ.)].
28. Brown S, Hutton B, Clifford T, Coyle D, Grima D, Wells G, Cameron C. A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses — an overview and application of NetMetaXL. *Systematic Reviews* 2014;3:110. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-110>.
29. Методические рекомендации по проведению метаанализа. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2017 № 181-од.

Простые кисты паренхимы яичка: обзор литературы

Шорманов И. С.¹ , Рыжков А. И.^{1,2} , Соколова С. Ю.² 

¹ - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

² - ООО «Мать и Дитя Ярославль», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Простые кисты паренхимы яичка до недавнего времени считались крайне редкой патологией. Последние годы данное состояние диагностируется чаще, что во многом связано с широким применением ультразвукового исследования органов мошонки. Единый подход к ведению пациентов с данной нозологией на сегодняшний день не выработан, что послужило основанием для проведения обзора литературы, посвящённой простым кистам паренхимы яичка. **Результаты.** Простые кисты паренхимы яичка наблюдаются у 8–10% пациентов. Этиология простых интратестикулярных кист остаётся неизвестной. Небольшие кисты паренхимы яичка чаще всего бессимптомны, болевая симптоматика характерна для крупных кист размером более 2 см. Ультразвуковое исследование позволяет с высокой точностью дифференцировать простые кисты паренхимы яичка от других кистозных поражений яичка. Бессимптомные единичные кисты паренхимы яичка не требуют хирургического лечения и, вероятно, нуждаются в динамическом наблюдении. Пациентам с симптоматическими и множественными кистами следует рекомендовать хирургическое лечение. Предпочтение следует отдавать органосохраняющим техникам в виде резекции / энуклеации кисты. Орхэктомия для лечения простых интратестикулярных кист следует применять в исключительных случаях.

Ключевые слова: простая киста паренхимы яичка; интратестикулярная киста; киста яичка

Для цитирования: Шорманов И. С., Рыжков А. И., Соколова С. Ю. Простые кисты паренхимы яичка: обзор литературы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(2):85–90. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0018>

Поступила: 20 апреля 2023 г. **Принята:** 22 апреля 2023 г. **Опубликована:** 20 мая 2023 г.

Simple intratesticular cysts: literature review

Shormanov I. S.¹ , Ryzhkov A. I.^{1,2} , Sokolova S. Yu.² 

¹ - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

² - ООО "Mother and Child Yaroslavl", Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Introduction. Until recently, simple cysts of the testicular parenchyma were considered extremely rare pathology. Recently, this condition has been diagnosed more often, which is largely due to the widespread use of ultrasound examination of the scrotum. To date, a unified approach to the management of patients with this nosology has not been developed, which served as the basis for a review of the literature on simple cysts of the testicular parenchyma. **Results.** Simple cysts of the testicular parenchyma are observed in 8–10% of patients. The etiology of simple intratesticular cysts remains unknown. Small cysts of the testicular parenchyma are most often asymptomatic, pain symptoms of a nature for large cysts larger than 2 cm. Asymptomatic single cysts of the testicular parenchyma do not require surgical treatment and probably need dynamic monitoring. In patients with symptomatic and multiple cysts, surgical treatment should be recommended. Preference should be given to organ-preserving techniques in the form of cyst resection/enucleation. Orchiectomy for the treatment of simple intratesticular cysts should be considered in exceptional cases.

Keywords: simple testicular parenchyma cyst; intratesticular cyst; testicular cyst

For citation: Shormanov IS, Ryzhkov AI, Sokolova SYu. Simple intratesticular cysts: literature review. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(2):85–90. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0018>

Received: April 20, 2023. **Accepted:** April 22, 2023. **Published:** May 20, 2023.

Введение

Интратестикулярные кисты классифицируют на простые, сложные, дермоидные, эпидермоидные и др. [1]. Простые кисты паренхимы яичка до недавнего времени считались крайне редкой патологией [2–4]. Последние годы данное состояние диагностируется чаще, что во многом связано с ши-

роким применением ультразвукового исследования органов мошонки [5].

Первое описание клинического случая простой кисты у ребёнка приведено в работе Schmidt SS с соавт., опубликованной в 1966 году. Киста яичка размером 2,3 x 1,4 x 1,3 см диагностирова-

на интраоперационно у пятимесячного ребёнка. Выполнена орхэктомия, результаты морфологического исследования подтвердили диагноз простой кисты [6].

Первое описание клинического случая простой кисты яичка у взрослых выполнено *Tosi SE с соавт.* в 1975 году. Авторы приводят наблюдение мужчины 58 лет с бессимптомной кистой паренхимы яичка диаметром 2 см. Киста была удалена путём резекции белочной оболочки и диссекции стенки кисты от паренхимы яичка. По результатам гистологического исследования стенка кисты представлена фиброзной тканью и выстлана однослойным кубическим эпителием [7].

На сегодняшний день не выработан единый подход к ведению пациентов с данной нозологией, что послужило основанием для проведения обзора литературы, посвящённой простым кистам паренхимы яичка.

Эпидемиология

Gooding GA с соавт. при проведении ультразвукового исследования органов мошонки выявили интратестикулярные кисты у 30 (9,8%) из 307 обследованных мужчин. Авторы также выполнили ультразвуковое исследование 80 трупных яичек и обнаружили кисты только в одном из них [8]. *Leung ML с соавт.* при обследовании 40 бессимптомных мужчин выявили интратестикулярные кисты у 8% [9].

Кисты паренхимы яичка могут наблюдаться в любом возрасте, но наиболее часто встречаются у мужчин старше 40 лет [9, 10]. Средний возраст пациентов с простыми кистами яичка, по данным наиболее крупных из опубликованных исследований, составил от 59 до 64,5 года [4, 8, 11].

Чаще всего кисты паренхимы яичка имеют одностороннюю локализацию, двусторонние поражения встречаются менее чем в 4% случаев [4]. В 79% случаев наблюдаются солитарные кисты [11]. В литературе представлены единичные наблюдения множественных простых кист яичка [11–13].

Средний размер простых кист паренхимы яичка варьирует в интервале от 0,2 до 2 см [9–11], при этом в литературе можно встретить описание значительно более крупных кист. Так, в работе *Fang YM с соавт.* приведены клинические наблюдения кист яичка размером 6,5 x 6 см и 8,6 x 5 см [3].

Этиология и патогенез

Патогенез и этиология простых кист яичка на сегодняшний день не известны. Предполагается, что кисты паренхимы яичка в детском возрасте являются аномалиями развития и формируются из остатков Вольфова и Мюллера протока [5]. Во взрослом возрасте возможными причинами об-

разования кист яичка считаются травма или воспалительный процесс. При этом в большинстве опубликованных наблюдений нет указаний на перенесённую травму и воспалительные заболевания яичка [5]. Исследования, оценивающие биохимический состав жидкости, извлечённой из простых кист яичка, показывают, что она имеет состав транссудата, а не экссудата, что, по мнению авторов, не подтверждает теорию о поствоспалительном генезе данных образований [3].

Клиническая картина

Маленькие кисты паренхимы яичка, как правило, бессимптомны, не пальпируются при физикальном обследовании и выявляются случайно при ультразвуковом исследовании органов мошонки по другому поводу [14]. Крупные кисты, размером более 2 см, могут выявляться при физикальном исследовании и часто сопровождаются болевой симптоматикой [11, 15, 16]. Вероятно, наличие болевого синдрома напрямую связано с размерами кисты. В упомянутой ранее работе *Fang YM с соавт.* болевой синдром наблюдался у обоих пациентов с диаметром кист более 6 см [3]. В исследования *Shergil IS с соавт.* ни у одного из одиннадцати пациентов с простыми кистами паренхимы яичка размером от 1 до 33 мм (средний размер 6 мм) не наблюдалось болевой симптоматики [4].

Диагностика

Основным методом диагностики кист паренхимы яичка на сегодняшний день является ультразвуковое исследование. Физикальное обследование малоинформативно, так как пальпаторно можно выявить только крупные кисты [3].

Ещё в 1983 году *Rifkin* и *Jacobs* описали патогномоничные ультразвуковые признаки простой кисты яичка: анэхогенное образование с чётко очерченной стенкой, со всех сторон окружённое неизменённой (по эхоструктуре) паренхимой яичка, с характерными для простых кист феноменами краевой тени и дистального усиления акустического сигнала [17, 18].

При патоморфологическом исследовании используют следующие критерии простой кисты яичка: (а) расположение в паренхиме яичка, (б) отсутствие вовлечения белочной оболочки яичка, (в) содержимое кисты — прозрачная жидкость, не содержащая сперматозоиды, (г) стенка кисты представлена фиброзной тканью, полностью или частично выстланной изнутри плоским или кубическим эпителием [3, 17].

Дифференциальную диагностику простой кисты яичка следует проводить с другими кистозными образованиями яичка: дермоидными и эпидермоидными кистами, кистами белочной оболочки

яичка, лимфангиомой, тератомой, расширением rete testis [19].

Дифференциальная диагностика основывается на результатах ультразвукового исследования и в большинстве случаев не вызывает трудностей, так как простые кисты паренхимы яичка имеют весьма патогномичную ультразвуковую картину [15]. В сомнительных случаях может быть полезно выполнение компрессионной соноэластографии [20] или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов мошонки. При выполнении МРТ для простых кист яичка характерно отсутствие солидного компонента и контрастного усиления [21].

Тактика ведения пациентов

Тактика ведения пациентов с простыми кистами паренхимы яичка остаётся предметом дискуссии. Описаны три основных подхода при данной патологии: динамическое наблюдение, иссечение/энуклеация кисты и орхэктомия [18, 22].

Динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение стало широко использоваться благодаря внедрению в клиническую практику высокоточного ультразвукового исследования, позволяющего неинвазивно определять изменения структуры кисты.

Hobarth K и соавт. наблюдали за 17 пациентами с простыми интратестикулярными кистами посредством регулярного ультразвукового исследования органов мошонки и забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, определения онкомаркеров на протяжении 1–108 месяцев (в среднем 29,3 месяца) и не обнаружили изменений структуры и размеров кист у наблюдаемых пациентов [18].

Shergill IS с соавт. приводит результаты наблюдения 24 мужчин с простыми кистами яичка, выявленными по результатам ультразвукового исследования за период с 1994 по 2005 год. Средний диаметр кист составил 6 мм (от 1 до 33 мм), средний возраст мужчин 64,5 года (от 35 до 92 лет). Во всех случаях кисты яичка были бессимптомными, поэтому пациентам не предлагалось оперативное лечение, а выполнялось динамическое наблюдение посредством регулярных ультразвуковых исследований. За период наблюдения, который в среднем составил 32 месяца (от 6 до 124 месяцев), ни в одном случае не произошло значимого изменения размеров и структуры кист яичка [4].

Al-Jabri T с соавт. наблюдали 24 мужчин, у которых при УЗИ мошонки были выявлены интратестикулярные кисты размером от 2 до 44 мм. Медиана наблюдения составила 29,5 месяца (от 4 до 108 месяцев). Только у одного пациента при наблюдении отмечено появление болевой симптоматики и увеличение кисты в размерах на 13 мм за 15 месяцев,

что потребовало оперативного лечения в объёме орхэктомии. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило диагноз простой кисты яичка и отсутствие признаков малигнизации. Авторы приходят к выводу, что простые кисты требуют динамического наблюдения в течение определённого времени и при отсутствии динамики со стороны структуры и размеров кисты за указанный период нет необходимости выполнять последующие ультразвуковые исследования [11].

Представленные данные указывают на высокую безопасность динамического наблюдения и позволяют рассматривать данный подход как оптимальный для пациентов с бессимптомными кистами паренхимы яичка. Открытым остаётся вопрос о сроках, через которые необходимо проводить контрольные ультразвуковые исследования, и длительности наблюдения в целом.

Органосохраняющее хирургическое лечение. Органосохраняющие методики хирургического лечения простых интратестикулярных кист описаны в единичных исследованиях в виде иссечения кисты паренхимы яичка [16, 23] и иссечения с резекцией белочной оболочки [7]. Ни в одном из указанных наблюдений не отмечено развития послеоперационных осложнений. Наблюдение за 3 пациентами после органосохраняющего хирургического лечения простых кист яичка не выявило рецидива и каких-либо признаков злокачественных изменений паренхимы яичка в работе *Kratzik с соавт.* [22].

Представленные данные позволяют рассматривать резекцию/энуклеацию кисты как предпочтительный подход у пациентов с симптоматическими простыми кистами паренхимы яичка. Применение данного подхода позволяет сохранить функцию яичка, что особенно важно у молодых пациентов.

Орхэктомия. Орхэктомия как метод лечения кисты паренхимы яичка преимущественно встречается в ранних публикациях. В большинстве работ авторы указывают на риск выявления злокачественного новообразования как причину выполнения орхэктомии [23].

Кистозные образования яичка действительно связаны со значимым риском злокачественных новообразований. В работе *Hamm B* приведены результаты лечения 34 пациентов с кистозными поражениями яичка, 29 из которых были подвергнуты хирургическому лечению с последующим гистологическим исследованием. У 16 прооперированных пациентов по результатам гистологического исследования были диагностированы злокачественные новообразования, при этом у 15 пациентов предоперационная ультразвуковая картина демонстрировала сложные кисты, содержащие тканевой компонент. В данном исследовании 5 пациентов

с признаками простой кисты яичка не подвергались оперативному лечению, проводилось динамическое наблюдение с регулярным ультразвуковым контролем [24].

Allameha F с соавт. приводит наблюдение злокачественной опухоли клеток Сертоли у пациента с множественными простыми кистами яичка. Автор акцентирует внимание на том, что предоперационная ультразвуковая картина соответствовала критериям простой кисты яичка и только патоморфологическое исследование позволило выявить злокачественное новообразование [13].

Другим возможным показанием к выполнению орхэктомии могут быть крупные кисты паренхимы яичка у пациентов старшей возрастной группы. По мнению *Fang с соавт.*, орхэктомия может являться предпочтительным методом лечения для пациентов старше 50 лет с простыми кистами паренхимы яичка размером более 5 см [22].

На сегодняшний день широкая доступность и высокая разрешающая способность ультразвукового исследования позволяют с высокой точностью установить диагноз простой кисты яичка. В современной литературе нам удалось найти только одно наблюдение злокачественной опухоли у пациента с множественными кистами паренхимы яичка [13], случаев выявления злокачественных образований у пациентов с единичными простыми кистами паренхимы яичка мы не обнаружили. Данные результаты позволяют нам говорить о минимальном риске злокачественных изменений у пациентов с единичными кистами паренхимы яичка и неоправданности выполнения орхэктомии из-за рисков злокачественной трансформации. Проведение орхэктомии у пациентов с простыми интратестикулярными кистами, по нашему мнению, может быть оправдано в исключительных случаях. Например, при множественных кистах паренхимы яичка и/или при отсутствии или критически малом объеме остаточной паренхимы яичка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Шорманов И. С. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Рыжков А. И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Соколова С. Ю. — сбор и обработка материала.

Результаты

Результаты проведенного анализа литературы позволяют нам предложить следующий алгоритм ведения пациентов с простыми кистами паренхимы яичка (см. рисунок).



Рис. Алгоритм ведения пациентов с простыми кистами паренхимы яичка

Заключение

Простые кисты паренхимы яичка не являются крайне редкой патологией и наблюдаются у 8–10% пациентов. Этиология простых интратестикулярных кист остаётся неизвестной. Небольшие кисты паренхимы яичка чаще всего бессимптомны, болевая симптоматика характерна для крупных кист размером более 2 см. Ультразвуковое исследование позволяет с высокой точностью дифференцировать простые кисты паренхимы яичка от других кистозных поражений яичка. Бессимптомные единичные кисты паренхимы яичка не требуют хирургического лечения и, вероятно, нуждаются в динамическом наблюдении. Пациентам с симптоматическими и множественными кистами следует рекомендовать хирургическое лечение. Предпочтение следует отдавать органосохраняющим техникам в виде резекции/энуклеации кисты. Орхэктомию для лечения простых интратестикулярных кист следует применять в исключительных случаях.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Shormanov IS — study concept and design, editing; Ryzhkov AI — study concept and design, collection and processing of material, writing the text; Sokolova SY — collection and processing of material.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шорманов Игорь Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

РИНЦ Author ID: 715193

Рыжков Алексей Игоревич — к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: 1129682@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

РИНЦ Author ID: 294904

Соколова Светлана Юрьевна — врач-уролог ООО «Мать и Дитя Ярославль», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: ntvbyfntnrf@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

ABOUT THE AUTHORS

Shormanov Igor S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology FSBEI HE “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

RSCI Author ID: 715193

Ryzhkov Alexey I. — M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology FSBEI HE “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: 1129682@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-7919-9830>

RSCI Author ID: 294904

Sokolova Svetlana Y. — urologist, LLC “Mother and Child Yaroslavl”, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: ntvbyfntnrf@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-3673-0713>

Литература/References

1. Fahmy MAB. Scrotum in Human Conscience. *Normal and Abnormal Scrotum*. Springer, 2021. P. 11–25.
2. Ceylan H, Karaca I, Sari I, Ortaç R, Ozokutan BH, Kervancioğlu S. Simple testicular cyst: a rare cause of scrotal swelling in infancy. *Int. J. Urol.* 2004 May;11(5):352–4. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00789.x. PMID: 15147558.
3. Fang Y, Zhao L, Yan F, Cui X, Zhou F. Strategy for treating simple testicular cyst in adults. *Am. J. Mens Health.* 2011 May;5(3):193–7. doi: 10.1177/1557988310364055. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20413388.
4. Shergill IS, Thwaini A, Kapasi F, Potluri BS, Barber C. Management of simple intratesticular cysts: a single-institution 11-year experience. *Urology.* 2006 Jun;67(6):1266–8. doi: 10.1016/j.urolgy.2006.01.022. PMID: 16765188.
5. Hatsiopoulou O, Dawson C. Simple intratesticular cysts in adults: a diagnostic dilemma. *BJU Int.* 2001 Aug;88(3):248–50. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02277.x. PMID: 11488739.
6. Schmidt SS. Congenital simple cyst of the testis: a hitherto undescribed lesion. *J. Urol.* 1966;96(2):236–8.
7. Tosi SE, Richardson JR. Simple cyst of the testis: case report and review of the literature. *J. Urol.* 1975;473–5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)67061-7
8. Gooding GA, Leonhardt W, Stein R. Testicular cysts: US findings. *Radiology.* 1987 May;163(2):537–8. doi: 10.1148/radiology.163.2.3550884. PMID: 3550884.
9. Leung ML, Gooding GA, Williams RD. High-resolution sonography of scrotal contents in asymptomatic subjects. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1984 Jul;143(1):161–4. doi: 10.2214/ajr.143.1.161. PMID: 6610313.
10. Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, Resnick MI. Benign intrascrotal lesions. *J. Urol.* 2004 May;171(5):1765–72. doi: 10.1097/01.ju.0000123083.98845.88. PMID: 15076274.
11. Al-Jabri T, Misra S, Maan ZN, Khan K, Coker C, Thompson P. Ultrasonography of simple intratesticular cysts: a 13 year experience in a single centre. *Diagn. Pathol.* 2011 Mar 24;6:24. doi: 10.1186/1746-1596-6-24. PMID: 21435258; PMCID: PMC3070615.
12. Kang SM, Hwang DS, Lee JW, Chon WH, Park NC, Park HJ. Multiple intratesticular



- cysts. *World J. Mens Health.* 2013 Apr;31(1):79–82. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.1.79. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23658871; PMCID: PMC3640158.
13. Allameh F, Alinejad Khorram A, Hojjati SA, Rastian N. Sertoli cell tumor in patient with multiple intratesticular cysts. *Urol. Case Rep.* 2022 Jul 4;44:102153. doi: 10.1016/j.eucr.2022.102153. PMID: 35832857; PMCID: PMC9272340.
 14. Takihara H, Valvo JR, Tokuhara M, Cockett AT. Intratesticular cysts. *Urology.* 1982 Jul;20(1):80–2. doi: 10.1016/0090-4295(82)90546-5. PMID: 7112806.
 15. Dmochowski RR, Rudy DC, Weitzner S, Corriere JN Jr. Simple cyst of the testis. *J. Urol.* 1989 Oct;142(4):1078–81. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38997-8. PMID: 2677412.
 16. Demirel F, Yalçinkaya F, Cakan M, et al. Case report: Simple cyst of testis (testis sparing surgery). *Türk Üroloji Dergisi.* 2008;34(3):382–3.
 17. Rifkin MD, Jacobs JA. Simple testicular cyst diagnosed preoperatively by ultrasound. *J. Urol.* 1983 May;129(5):982–3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)52498-2. PMID: 6854775.
 18. Höbarth K, Kratzik C. High resolution ultrasonography in the diagnosis of simple intratesticular cysts. *British Journal of Urology.* 1992 Nov;70(5):546–9. doi: 10.1111/bju.1992.70.5.546. PMID: 1467863.
 19. Mahlkecht A, Mahlkecht P, Fallaha M, Wieser A. Tubular ectasia of the rete testis (TERT). Differential diagnosis of cystic testicular disorders. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2015 Mar 31; 87(1):5–7. doi: 10.4081/aiua.2015.1.5. PMID: 25847888.
 20. Bhansali PJ. Intratesticular Simple Cyst — Ultrasound and Elastography Appearance. *Journal of Evolution of medical and Dental Sciences.* 2021;10:1561–2.
 21. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics.* 2007 Sep-Oct;27(5):1239–53. doi: 10.1148/rg.275065172. PMID: 17848688.
 22. Kratzik C, Hainz A, Kuber W, Donner G, Lunglmayr G, Frick J, Schmoller HJ, Amann G. Surveillance strategy for intratesticular cysts: preliminary report. *J. Urol.* 1990 Feb;143(2):313–5. doi: 10.1016/s0022-5347 (17)39943-3. PMID: 2405187.
 23. Khorsandi M, Lobby N, Harkaway RC, Ginsberg PC. Testicular cysts: management and literature review. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1999 Oct; 99(10):537–8. doi: 10.7556/jaoa.1999.99.10.537. PMID: 10578562.
 24. Hamm B, Fobbe F, Loy V. Testicular cysts: differentiation with US and clinical findings. *Radiology.* 1988 Jul;168(1):19–23. doi: 10.1148/radiology.168.1.3289090. PMID: 3289090.



PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY