



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА
ФМБА РОССИИ

ISSN 2782-6430

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

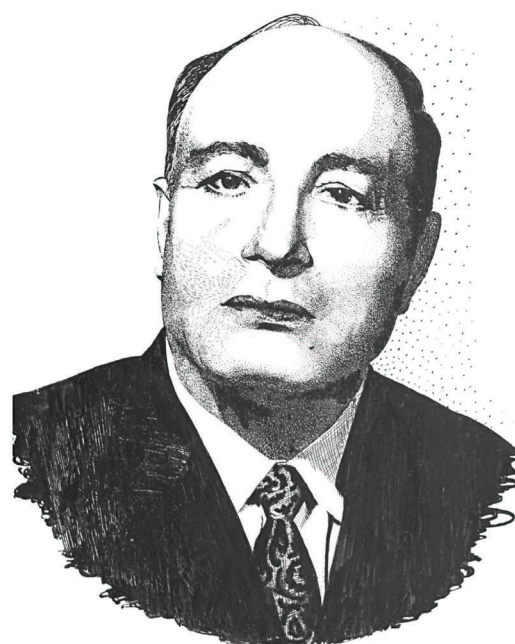
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

2024

№3



РУКОВОДИТЕЛЬ ФМБА РОССИИ ВЕРОНИКА СКВОРЦОВА ПОЗДРАВИЛА С ДНЕМ ЗНАНИЙ ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА

2 сентября 2024 г. в Медико-биологическом университете инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна состоялось торжественное празднование Дня знаний. С новым учебным годом ординаторов, аспирантов и преподавательский состав МБУ ИНО поздравила руководитель Федерального медико-биологического агентства Вероника Игоревна Скворцова.

«Сегодня вы становитесь частью большой и дружной семьи ФМБА России — Агентства особого назначения. Это структура, которая занимается фундаментальными, прикладными, клиническими исследованиями, разработками новейших лекарств, вакцин и других иммунобиологических препаратов, тест-систем, детекторов. Вы сможете не просто слушать лекции, но и перенимать уникальный опыт у своих наставников, участвовать в научных исследованиях, которых нет ни в одном другом учреждении Российской Федерации. Здесь заложена особая атмосфера творчества и профессиональной сплоченной работы. Сегодня перед вами открыты колоссальные перспективы», — подчеркнула Вероника Скворцова.

Современный мир и его вызовы ставят перед медицинским сообществом все более сложные и важные задачи. Медицинские специальности развиваются в ответ на новые вызовы. Глава Агентства особо отметила, что на ФМБА России возложена высокая миссия охраны здоровья людей в стратегических отраслях, необходимых для развития и процветания нашей Родины, укрепления ее обороноспособности.

«Сегодня чрезвычайную значимость приобретают направления военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии. Независимо от того, чему вы учитесь, вы все должны иметь навыки экстремальной и экстренной медицины. Это очень важно. ФМБА России закономерно называют медицинским спецназом. Сегодня сводные мобильные медицинские отряды, в которых одновременно служат около 300 человек, оказывают медицинскую помощь на самых ответственных направлениях: Энергодар, Мариуполь, Курская, Белгородская, Воронежская область, Северный и Южный Крым», — подчеркнула Вероника Скворцова.

Руководитель ФМБА России отметила, что большинство учащихся после завершения ординатуры продолжают свой профессиональный путь в структуре Агентства. Подтверждением этих слов стало видеобращение выпускников, которые трудоустроились в подведомственные медучреждения в г.Озерск и г.Энергодар.

На базе МБУ ИНО сегодня функционирует 25 кафедр и идет подготовка по 73 медицинским специальностям ординатуры и 26 научным специальностям аспирантуры. Среди почетных гостей торжественного празднования Дня знаний — заместитель министра здравоохранения России Андрей Плутницкий и первый заместитель руководителя ФМБА России Татьяна Яковлева.

В этом году в Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования зачислено 300 человек: из них 46 студентов — это выпускники с красным дипломом, 3 — лауреата российских олимпиад и около 150 человек имеют медицинский стаж. Университет будет способствовать формированию индивидуального вектора развития учащихся, — отметил в своем выступлении генеральный директор ГНЦ ФМБЦ им.А.И. Бурназяна Александр Самойлов: *«Кадры здравоохранения — это интеллектуальный потенциал общества, который требует длительной подготовки, постоянного профессионального развития. Прежде всего, медицинские кадры должны обладать широким междисциплинарным кругозором, навыками командной работы. Возрастает роль научной и высокотехнологичной составляющей в компетенциях врача, применения принципов предиктивно-превентивной и персонализированной медицины».*

В праздновании Дня знаний приняли участие и ординаторы кафедры терапии Медико-биологического факультета РНИМУ им.Н.И. Пирогова, открытой на базе МБУ ИНО в прошлом году. Начиная с третьего курса, учащиеся обучаются клиническим дисциплинам терапевтического профиля по специальности «Лечебное дело», осваивая при этом и фундаментальные медицинские технологии, в частности, молекулярную биологию, биотехнологии, радиобиологию и фармагеномику.

В завершении торжественной встречи был заложен «Сквер наставников». Руководители посадили на территории университета яблони, символизирующие плоды просвещения — передачу знаний от учителя к ученику.



КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

2024. № 3

Периодичность издания: четыре выпуска в год

Учредитель и издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр Российской Федерации.
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна

Миссия журнала – публикация научных статей и обзоров по проблемам профилактики, диагностики, передовых методов диагностики лечения и реабилитации больных с онкологическими, хирургическими, кардиологическими, неврологическими, гематологическими заболеваниями, травматологии, анестезиологии и реанимации.

Цель журнала – освещение передовых достижений клинической медицины для оказания методической помощи широкому кругу клинических специалистов.

Главный редактор: **Самойлов Александр Сергеевич** – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: **Олесева Валентина Николаевна** – д.м.н., профессор;
Научный редактор: **Праскурничий Евгений Аркадьевич** – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Азимова Ю.Э. – д.м.н., ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
Астрелина Т.А. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Ахаладзе Г.Г. – д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦ рентгенодиагностики МЗ РФ.
Восканян С.Э. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Дубров В.Э. – д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
Ефанов М.Г. – д.м.н., профессор, МНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
Журавель С.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Ионова Е.А. – д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Казаков В.Ф. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Колбахова С.Н. – к.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Петинати Н.А. – к.м.н., ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ.
Попугаев К.А. – д.м.н., доцент, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Рогачева Е.Р. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Рылова Н.В. – д.м.н., профессор, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Серета А.П. – д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ.
Синкин М.В. – к.м.н., ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Хабарина Н.В. – д.м.н., доцент, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
Шахнович П.Г. – д.м.н., ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управделами Президента РФ.
Шейх Ж.В. – д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина» ДЗМ.

Редакционный совет https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru

Джабер Ибрагим (Jaber Ibrahim) – профессор ортопедии и хирургии суставов медицинского факультета Дамасского университета (Сирия).
Дидковский Николай Антонович – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России.
Киочи Такаори (Kioichi Takaoiri) – MD, PhD, FACS, FMS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan (Япония).
Котельников Геннадий Петрович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета.
Кульчицкая Детелина Борисова – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии МЗ РФ.

Никола Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии I Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского.
Ридэн Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, эксперт ГБУЗ НПКЦ диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, врач радиолог Центрального института диагностической и интервенционной радиологии Клиники г. Людвигсхафен-на-Рейне (Германия). Член ESR, POP.
Стоянович Людмила – MD, PhD, профессор Белградского университета (Сербия).
Федорова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.
Фехсе Борис – профессор, доктор медицины, научный руководитель Центра онкологии Междисциплинарной клиники и поликлиники трансплантации стволовых клеток Униклиники Гамбург-Эппендорф (Германия).

Журнал входит в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, индексируется в РИНЦ

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования. Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Правила рецензирования: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Лихачева С.К.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

Сайт журнала: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре. Рег. номер: ПИ № ФС77-82512 от 23 декабря 2021 г.

Подписано в печать 25.09.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 8.10 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

CLINICAL BULLETIN

Klinicheskii Vestnik

2024. № 3

Frequency of publication: four issues per year

Founder & publisher:

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia

Mission – publication of scientific articles and reviews on the problems of prevention, diagnosis, advanced methods of diagnostics and treatment and rehabilitation of patients with oncological, surgical, cardiological, neurological, hematological diseases, traumatology, anesthesiology and resuscitation.
Purpose – inform about advanced achievements of clinical medicine to provide methodological assistance a wide range of clinical professionals.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;**Deputy Editor-in-Chief:** *Olesova V.N.* – Dr. Sci. Med., Prof.;**Deputy Editor-in-Chief for Science:** *Praskurnichiy E.A.* – Dr. Sc. (Med.), Prof..Editorial Board https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Azimova Ju. Ed.** –

Dr. Sc. (Med.), Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia.

Astrelina T.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Ahaladze G.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology, Moscow, Russia.

Voskanyan S.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Dubrov V.E. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Russia.

Efanov M.G. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.S. Loginov MCSC, Moscow, Russia.

Ionova E.A. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Kazakov V.F. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Kolbahova S.N. –

PhD (Med.), Assoc. Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Petinati N.A. –

PhD (Med.), National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia.

Popugaev K.A. –

Dr. Sc. (Med.), Assoc. Prof., N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Rogacheva E.R. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Rylova N.V. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sereda A.P. –

Dr. Sc. (Med.), Prof., R.R. Vreden Institute of Traumatology and Orthopedics named, Moscow, Russia.

Sinkin M.V. –

PhD (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Shakhovich P.G. –

Dr. Sc. (Med.), Associate Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

Sheikh Zh.V. –

Dr. Sc. (Med.), Central Clinical Hospital of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation.

Dr. Sc. (Med.), Prof., S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Editorial Council https://klinvest.fmbafmbc.ru/edit_ru**Jaber Ibrahim** –

Professor of the Orthopedics and Joint Surgery of the Medical Faculty of Damascus University

Didkovskiy Nikolay Antonovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Honored doctor of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Clinical Immunology of the FSBI Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the FMBA of Russia

Kioichi Takaori –

MD, PhD, FACS, FMAS(H) IASGO Secretary General Department of Surgery Kyoto University Hospital Kyoto, Japan

Kotelnikov Gennady Petrovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head of the Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of the Samara State Medical University

Kulchitskaya Detelina Borisovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Restorative Medicine, Balneology and Physiotherapy, Nursing with a course of sports medicine of the MBU ICE of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Professor at the FSBI "National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikoda Vladimir Vladimirovich –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Chief scientific officer of the Resuscitation and Intensive Care Department of the First Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Riden Tatyana Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Expert-adviser of the FSBI Scientific and practical clinical center of diagnostics and telemedicine technologies of the Moscow Department of Healthcare, radiologist of the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Clinics in Ludwigshafen am Rhein, Member of the ESR, RSR.

Stoyanovich Lyudmila –

MD, PhD, Professor at the University of Belgrade

Fedorova Nataliya Vladimirovna –

Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Fehse Boris –

Dr. Sc. (Med.), Prof., Scientific director of the The Center for Oncology and the Department of Stem Cell Transplantation of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
 All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: <https://klinvest.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>
 Reviews of articles are presented on the NDЛ website: https://klinvest.fmbafmbc.ru/review_ru
 Requirements: https://klinvest.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Likhacheva S.K.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rdcm@mail.ruThe journal website: <http://klinvest.fmbafmbc.ru/>

The journal is registered by ROSKOMNADZOR. Reg. No.: PI No FS77-82512 dated december 23, 2021.

Signed to print 25.09.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 8.10 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ

ОНКОЛОГИЯ	5	Использование элементов алгоритмических нейронных сетей на современном этапе развития практической онкологии <i>Нарыков А.В., Завьялов А.А.</i>
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ	11	Эндокринопатия у родильницы с тяжелой внебольничной пневмонией, потребовавшей применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение) <i>Альтигулер Н.Э., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И., Докукин А.А., Губарев К.К., Куцый М.Б., Попугаев К.А.</i>
	23	Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение <i>Кругляков Н.М., Архипов Д.А., Попугаев К.А., Паринов О.В., Самойлов А.С.</i>
СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА	34	Уровень ампутации и пролактин: особенности гормонального профиля спортсменов-паралимпийцев <i>Михеев С.Ю., Пустовойт В. И., Михеева В.М., Юрку К.А., Иванов М.В.</i>
	38	Особенности медико-биологического сопровождения спортсменов с ампутациями конечностей <i>Михеев С.Ю., Пустовойт В. И., Юрку К.А., Иванов М.В.</i>
	43	Травмы коленного сустава в структуре травматизма у спортсменов высших достижений <i>Петрова В.В., Хан А.В., Назарян С.Е., Шулепов П.А., Петров А.А.</i>
	50	Клинические наблюдения психофизиологических ограничений при сохранении баланса у гребцов-слаломистов <i>Орлова Н.З., Брагин М.А., Колесникова И.А.</i>
ГЕМАТОЛОГИЯ	57	Опыт лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старшей возрастной группы с острым миелоидным лейкозом <i>Шимановская Л.Т., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А., Желнова Е.И., Чуднова Т.С., Кочнева О.Л., Зотина Е.Н., Яцков К.В., Мутовина З.Ю., Паршин В.В., Астрелина Т.А.</i>
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ	63	Факторы риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Обзор данных литературы <i>Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Стасюк Т.В.</i>
	73	К вопросу о многообразии и эффективности методик терапии андрогенетической алопеции <i>Липова Е.В., Карасев Е.А., Витвицкая Ю.Г.</i>
	79	Метанефральная аденома почки: три клинических наблюдения и краткий обзор литературы <i>Шехтер М.А., Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А.</i>

CONTENTS

ONCOLOGY	5	Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology <i>Narykov A.V., Zavyalov A.A.</i>
ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATIVE CARE	11	Endocrinopathy in a Puerperal with Severe Community-Acquired Pneumonia, Requiring the Use of Veno Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Case Report) <i>Altshuler N.E., Kruglyakov N.M., Bagzhanov G.I., Dokukin A.A., Gubarev K.K., Kutcyi M.B., Popugaev K.A.</i>
	23	Intrapulmonary Percussion Ventilation in a Patient with an Extremely Severe Course of a New Coronavirus Infection: a Clinical Observation <i>Krugljakov N.M., Arkhipov D.A., Popugaev K.A., Parinov O.V., Samoilov A.S.</i>
SPORTS MEDICINE	34	Amputation Level and Prolactin: Features of the Hormonal Profile of Paralympic Athletes <i>Mikheev S.Yu., Pustovoit V.I., Mikheeva V.M., Yurku K.A., Ivanov M.V.</i>
	38	Features of Medical and Biological Support for Athletes with Limb Amputations <i>Mikheev S.Yu., Pustovoit V.I., Yurku K.A., Ivanov M.V.</i>
	43	Knee Joint Injuries in the Structure of Injuries Among Elite Athletes of the Highest Achievements <i>Petrova V.V., Khan A.V., Nazaryan S.E., Shulepov P.A., Petrov A.A.</i>
	50	Clinical Examples of Psychophysiological Limitations in Maintaining Balance in Slalom Rowers <i>Orlova N.Z., Bragin M.A., Kolesnikova I.A.</i>
HEMATOLOGY	57	Experience in the Treatment of Coronavirus Infection Covid-19 in an Older Patient with Acute Myeloid Leukemia <i>Shimanovskaya L.T., Misyurina E.N., Baryakh E.A., Zhelnova E.I., Chudnova T.S., Kochneva O.L., Zotina E.N., Yatskov K.V., Mutovina Z.Yu., Parshin V.V., Astrelina T.A.</i>
INTERNAL DISEASES	63	Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Literature Review <i>Badykova K.M., Kitayeva Yu.S., Praskurnichy E.A., Stasyuk T.V.</i>
	73	On the Question of the Diversity and Effectiveness of Therapy Methods for Androgenetic Alopecia <i>Lipova E.V., Karasev E.A., Vitvitskaya Yu.G.</i>
	79	Metanephric Adenoma: Three Case Report and Short Review <i>Shehter M.A., Lishchuk S.V., Dubova E.A., Pavlov K.A.</i>

А.В. Нарыков, А.А. Завьялов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ АЛГОРИТМИЧЕСКИХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Нарыков Антон Вадимович: vaaanton1999@gmail.com

Резюме

Совершенствование программного обеспечения функционирующих компьютерных систем играет ключевую роль в организации всех областей здравоохранения. Создание и внедрение нейросетей, базирующихся на принципе глубокого машинного обучения, является наиболее перспективным направлением развития. Медицина и онкология, в частности, шагая в ногу со временем, активно используют новейшие компьютерные разработки. В данном обзоре представлены наиболее перспективные варианты применения компьютерных программ, в основе которых, лежит модель искусственной нейросети (ИН), а также потенциальные возможности их использования в онкологической службе. Для поиска сведений об инновационных разработках были использованы базы PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования включал последние 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modelling», а также другие словарные и тематические формы. В итоге, нами было использовано 19 литературных источников. Многообразие возможных областей применения программ с интегрированным искусственным интеллектом в онкологической службе значительно расширяет возможности для биоинженеринга. Искусственный интеллект уже применяется в программах для анализа гистологических срезов, цитогамм и т.п. Появилась новая наука под названием «Радиомика», в которой искусственный интеллект интегрирован в «лучевую» и геномную карту пациентов, получающих противоопухолевую терапию.

Ключевые слова: искусственный интеллект в онкологии, машинное обучение в программном обеспечении онкологической службы, современные программы для ведения онкологических пациентов

Для цитирования: Нарыков А.В., Завьялов А.А. Использование элементов алгоритмических нейронных сетей на современном этапе развития практической онкологии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 05–10. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-05-10

A.V. Narykov, A.A. Zavyalov

Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Narykov Anton Vadimovich: vaaanton1999@gmail.com

Abstract

The key role in healthcare system organizing belongs to the improvement of computer systems' software that is applied already. The most promising development direction consists in creating and introducing of neural networks based on deep machine learning principle. A medicine in general and an oncology in particular actively use modern computer technologies walking along with the world. This article is observed the most promising ways of computer programs usage based on artificial neural network model and their potential in oncology practice. An information about innovative developments for last 10 years was taken from PubMed and Google Scholar data bases. The search queries included following terms: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modelling» and other vocabulary and thematic forms. As a result, 19 literary sources were used. A variety of using scenarios of artificial intelligence integrated computer programs significantly expands bioengineering facilities. An artificial intelligence is already used for analyzing of histological sections, cytograms and etc. A new science discipline named "Radiomics" has appeared. Radiomics implies integration of artificial intelligence in "X-ray" and genomic map of patients which are under antitumor therapy.

Keywords: artificial intelligence in oncology, machine learning in oncology software, modern programs for managing oncology patients

For citation: Narykov AV, Zavyalov AA. Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:05-10. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-05-10

Введение

За последнее десятилетие искусственный интеллект (ИИ) сделал значительный шаг вперёд в своём развитии, внося существенный вклад в решение множества биомедицинских проблем. В отличие от классических компьютерных программ, нейросети с интегрированным ИИ обладают способностью к постоянной обучаемости, а также возможностью применения полученных в моделируемых ситуациях «знаний», при выполнении запросов пользователя. Исследователи прогнозируют увеличение возможностей и потенциальных областей применения искусственного интеллекта в медицине как на современном этапе, так и в ближайшем обозримом будущем.

Искусственный интеллект — это свойство искусственной системы, благодаря которому она наделяется творческими функциями, применяемыми для имитации человеческого сознания. Говоря об искусственном интеллекте, необходимо понимать такой термин, как машинное обучение — это одна из способностей современных компьютерных программ, основанных на искусственной нейронной сети (ИНС), в которой математические и статистические подходы применяются для повышения производительности алгоритмических систем. Принцип работы алгоритма ИНС представлен на рисунке.

С каждым годом человечество расширяет количество возможных сфер своей жизнедеятельности,

в которых автоматизирует разнообразные процессы благодаря цифровым программам. Медицина и онкология, в частности, не стали исключением.

Исторически, на начальных этапах «цифровизации» системы здравоохранения, произошла замена бумажных носителей данных цифровыми (электронные медицинские карты). Далее была успешно внедрена телекоммуникационная медицина, связав самые отдаленные регионы страны с федеральными клиническими центрами. В последующем появились «онлайн-записи» к специалистам, «единые медицинские информационные системы» и др. На современном этапе развития цифровых технологий, при широких возможностях машинного обучения, остро стоит вопрос, насколько вышеупомянутые технологии, основанные на глубоком машинном обучении ИНС применимы в системе здравоохранения. А также, с какими техническими и особенно юридическими трудностями предстоит столкнуться на этапе интеграции в практическую медицину подобных систем.

Цифровизация здравоохранения кардинально изменила все фазы лечебного процесса, предоставив как поставщикам медицинских услуг (в лице бюджетных, коммерческих медицинских организаций и частнопрактикующих врачей), так и пациентам доступ к информации, основанной на крупнейших информационных базах сферы здравоохранения. На смену медицине, ориентированной

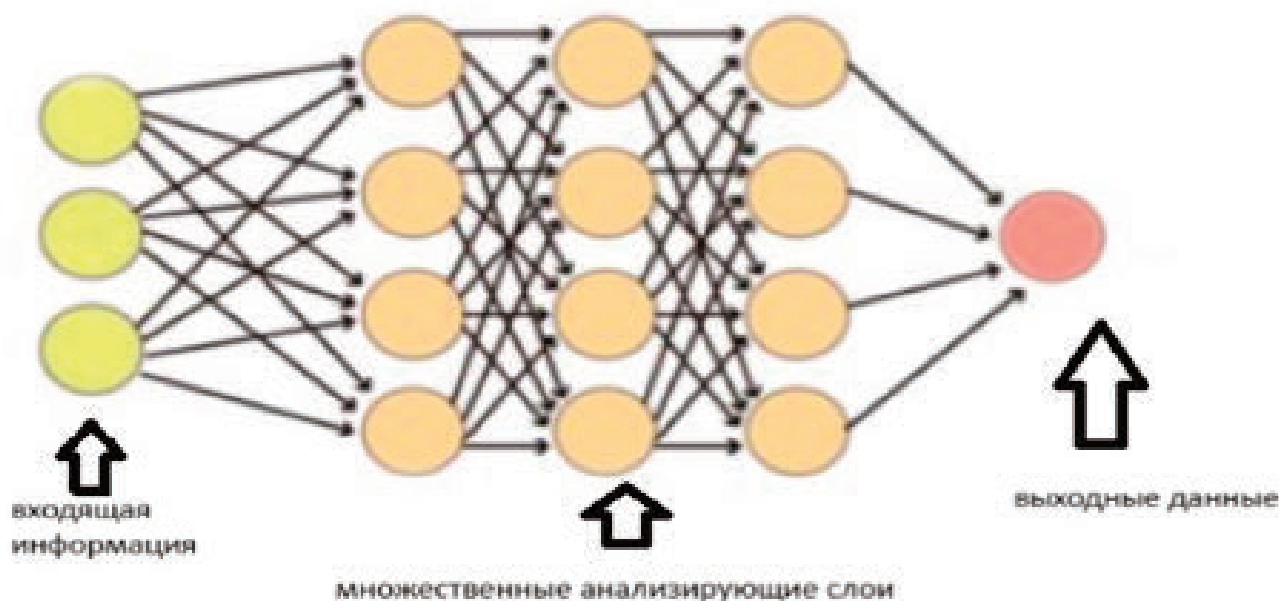


Рисунок. Принцип работы алгоритма искусственной нейронной сети (адаптировано из: Shimizu Hideyuku et al., 2020)
Figure. Operating principle of the artificial neural network algorithm (adapted from: Shimizu Hideyuku et al., 2020)

на преемственность и передачу клинического опыта в отдельно взятом учреждении, приходит подход, базирующийся на использовании обширного фактического материала, полученного из различных точек мира путем интеграции клинического опыта, сфокусированного в отношении конкретного пациента. Быстро развивающиеся технологии искусственного интеллекта будут оказывать всё большее влияние на функционирование онкологической службы в ближайшем будущем, как в практической, так и в теоретической сфере медицины.

Оптимистично считать, что, учитывая растущие потоки информационных данных, которые охватывают множество клинических характеристик пациентов, а также сопоставление полученных в результате диагностического поиска медицинских сведений с вероятными исходами заболевания, можно будет разработать единую динамическую модель для определения индивидуального подхода к лечению в отношении каждого онкологического больного. Таким образом, можно создать своего рода «виртуальное руководство» для врача-онколога и пациента.

Материалы и методы

Поиск источников информации проводился в PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования данных литературы составлял 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «artificial intelligence», «cancer», «radiotherapy and computer modeling», а также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось научным трудам, опубликованным в период 2018-2024 гг.

Результаты исследования

В работе японских коллег во главе с Shimizu H., показано применения искусственного интеллекта в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с диагнозом: злокачественное новообразование. Уже на этапе диагностического поиска возможно применение обучаемых нейронных сетей в определении степени злокачественности новообразования на основе графического анализа маммограмм, цитограмм, а также гистологических препаратов, загруженных в компьютерную базу. ИИ применим для дифференцировки доброкачественных от злокачественных опухолей по заданным признакам и характеристикам. Автоматическая гистологическая оценка на основе комплексной и качественной обработки больших объёмов информации позволяет как значительно сократить время, необходимое для анализа микропрепаратов, так и избежать ложных результатов, связанных с человеческим фактором [1,2].

Американские учёные из Case Western Reserve University во главе с Tippedreddy C. занимались созданием унифицированных автоматизированных алгоритмов «визуализационного» анализа биомаркеров (индикаторов биологических реакций, представленных преимущественно белками, образующимися в организме как при патологии, так и при нормальном функционировании). Оценка уровня биомаркеров

имеет высокую прогностическую ценность, как при диагностике, так и динамическом мониторингировании определенных онкологических заболеваний. Искусственная нейронная сеть сопоставляла данные динамического анализа исследуемых биомаркеров опухоли с изменением рентгенологических свойств (характеристики новообразования оценивались на основании данных, полученных при проведении компьютерной томографии (КТ)) у онкологических пациентов, получающих лучевую терапию. Исследование является неинвазивным, а также относительно недорогостоящим и высокоинформативным (ввиду того, что визуализация проводилась по 3D-модели). Оценка томографических характеристик опухоли проходила в совокупности с постоянным мониторингом лабораторных показателей (так, для некоторых опухолей применялась жидкостная биопсия, для других — определение онкомаркеров в крови и пр.), динамика уровня которых поступала в базу данных искусственной нейронной сети. По результатам сопоставления полученной информации с уже накопленным «клиническим» опытом, программа давала прогностическую оценку ответа на проводимую терапию [3].

Схожей проблемой в 2014-м году занималась группа ученых во главе с Aerts H. J. Они, одними из первых, создали компьютерный инструмент, производящий оценку генотипических характеристик опухоли на основе её фенотипических проявлений (КТ и МРТ исследование). В принципе работы данной программы лежит глубокое машинное обучение и последующая алгоритмическая оценка параметров, заранее установленных в программном коде. Благодаря успеху разработки и внедрения вышеописанных алгоритмов, стало активно развиваться новое направление — «Радиомика» (наука, интегрирующая радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение с целью оценки генетической структуры опухоли) [4]. В последнее время для таких задач все чаще применяется глубокое обучение (отличается от машинного обучения тем, что помимо статистики и математики, для решения проблематики используется архитектура нейросети) [5,6].

Радиогеномные подходы, позволяющие прогнозировать геномный статус опухоли на основании данных её фенотипа, потенциально могут быть применены в качестве неинвазивных биомаркеров в совокупности с уже существующими молекулярными анализаторами. А в будущем могут стать обязательными в рамках рутинной визуализации на уровне общей лечебной сети. Этот подход по своей «атравматичности» будет аналогичен методам жидкостной биопсии, основанной на определении циркулирующей ДНК опухоли, которые уже на данном этапе развития онкологии считаются минимально инвазивным инструментом для динамического мониторинга злокачественных опухолей. Учитывая вышеописанные принципиально новые методики в медицине, команда ученых (Kockwelp J. et al.) разработала алгоритмически-ориентированную модель ИИ, использующуюся для прогнозирования

наличия геномных особенностей опухолевых масс по данным КТ-изображений, а также определили потенциальную возможность скрининга пациентов с подозрением на злокачественный процесс [7].

Таким образом, системы анализа изображений искусственным интеллектом могут использоваться в различных целях: они могут ускорить диагностические мероприятия, а также сделать онкологический поиск более последовательным и доступным даже в условиях ограниченных ресурсов. С другой стороны, системы анализа изображений на основе глубокого машинного обучения способны в некоторых случаях извлекать из изображений прогностическую, а также прогнозирующую информацию и, таким образом, служить биомаркером для прецизионной (точной) онкологии – раздела персонифицированной медицины [8].

В последнее время возможности генетических исследований биологического материала достигли значительных высот, однако имеются определенные трудности в обнаружении корреляционных связей между выявленными мутациями генов и фенотипическим проявлением обнаруженных генетических аномалий. Именно этот этап возможно полностью автоматизировать, применив нейронные сети, которые самостоятельно, на основе интеграции многочисленных взаимодополняющих входных данных, способны найти взаимосвязи между выявленными генетическими «поломками» и их клиническим проявлением, что потенциально значительно оптимизирует и индивидуализирует дальнейшую тактику лечения [9].

Одними из первых, кто успешно внедрил во врачебную практику глубокое машинное обучение стали американские коллеги (Siegel R.L. et al.), которые разработали компьютерный инструмент, способный проводить стратифицированную прогностическую оценку (дать вероятностный прогноз прогрессирования, рецидива или ремиссии онкопроцесса) у пациентов с раком молочной железы, что послужило началом для персонификации медицинской помощи с применением ИИ в США [10]. Работает данный инструмент на основе оценки 184 генов. Результаты сопоставляются с усредненными эпидемиологическими показателями выживаемости из исторической сводки. Данная система оценки превзошла по точности прогнозирования ныне использующиеся системы стратификации риска прогрессирования рака молочной железы (MammaPrint и Oncotype). Чувствительность этой методики составляет от 46-96 % по выводам различных исследовательских групп [11,12].

Электронные медицинские записи (ЭМЗ) лежат в основе документирования всей медицинской информации о пациентах в онкологической службе, а также ЭМЗ объединяют мультимодальные данные, связанные с диагностикой рака и определением биомаркеров в онкологической службе. Большая часть данных ЭМК (электронных медицинских карт) не структурирована или слабо структурирована, что затрудняет динамический анализ. Более того, эта информация часто распределяется по различным

первичным ИТ-системам (например, лабораторной компьютерной системе или информационной системе больницы), которые, в свою очередь, могут быть не предназначены для поддержки функциональной совместимости (способности эффективно функционировать с другими медицинскими программами). Методы алгоритмического анализа искусственным интеллектом были применены к данным ЭМК и позволили сделать данные доступными в структурированном виде. Плохая конструкция ЭМК является лимитирующим фактором получения полной клинической информации для многих врачей, и даже способствует их профессиональному выгоранию (как было выяснено в исследованиях Mukhiyadin R. в 2022 г.). [13]

Таким образом, системы поддержки анализа данных пациентов на основе искусственного интеллекта могут быть полезны для всех пользователей медицинской документации. ЭМК часто содержат динамические данные пациентов, которые сложно анализировать, однако, они служат потенциальной точкой приложения для аналитического машинного обучения нейронных сетей или динамических моделей (Topf V.) [14].

Также в ЭМК «современного типа» для улучшения точности диагностики, а также повышения ценности клинических данных необходимо включать субъективные ощущения пациентов, которые получают противоопухолевую терапию, либо же указание своего ежедневного самочувствия на основании стандартизированных опросников, которые пациент способен проходить, находясь дома, в амбулаторных условиях, без явки к врачу-специалисту. Эти данные передаются на сервер и оцениваются искусственной нейронной сетью. В настоящее время технология готова к применению, как для оценки вероятности развития онкологических заболеваний, так и для выявления ряда заболеваний на ранних стадиях. Однако прогресс в этой области значительно ограничен качеством данных исходной медицинской документации, формированием специализированных анкет и опросников, а также определением возможностей широкого применения вышеупомянутой технологии в клинике. (Weinstein JN). [15]

Искусственный интеллект является ключевым фактором трансформации здравоохранения в персонифицированную медицину. Ежегодно выделяются многочисленные дотации (государственные пособия, гранты) в инновационные стартапы, разрабатывающие нейронные сети, способные алгоритмически оценивать те или иные заданные параметры, упрощающие клиническое ведение пациентов. Таким ресурсом стала облачная платформа лучевой визуализации Arterys, которая в 2018 году была одобрена FDA в качестве инструмента, помогающего врачам проводить динамический мониторинг опухолей (оценивать размеры, прогрессию и пр.) на основе магнитно-резонансных и компьютерных томограмм пациентов с раком легких и печени. В 2019 году FDA одобрило применение в медицине искусственной нейронной системе под названием

PAIGE.AI (разработка на основе проектов Proscia и PathAI), работающей на программном обеспечении, в основе которого лежат алгоритмы глубокого машинного обучения искусственного интеллекта и интерпретация загруженных в «облако» гистологических препаратов (как окрашенных обычными красителями, так и иммуногистохимические препараты). Например, искусственный интеллект используется для прогнозирования течения колоректального рака на основе данных оцифрованных гистопатологических изображений (Janowczyk A. et al.). Базируется ресурс на сличении полученного снимка с архивными препаратами уже «ответченными» врачами-патоморфологами. [16,17]

Одним из самых известных применений искусственной нейросети в онкологии является проект IBM Watson Oncology, который используется для прогнозирования и поиска всевозможных алгоритмов лечения злокачественных новообразований. Однако, его применение на данный момент осуществляется исключительно в лабораторно-испытательных условиях, ввиду отсутствия юридических регламентирующих законов, позволяющих определить и делегировать ответственность за решения, принятые «искусственным помощником» врачей онкологов. [18]

Очевидно, что результаты испытания аналитических систем, обладающих всеми или отдельными свойствами экспериментальной инфраструктуры, могут предопределить вектор последующего инновационного развития автоматизированных платформ внутреннего контроля качества текущей онкологической практики в реальном времени. [19].

Выводы

Учитывая изначально гетерогенный, фрагментированный и частный характер медицинских данных, специалистам в области онкологии, сложно достичь уровня надежности данных, которым обладают другие технологические отрасли. Следовательно, необходимы стратегии для оптимизации и унификации «входящих данных», а также жёсткие рамки, в которых может работать искусственный интеллект применительно к сфере здравоохранения. К примеру: правильный выбор алгоритма для анализа полученных данных, улучшение архитектуры модели, предварительная обработка данных и новые методы оценки информации. Для достижения максимального клинического эффекта, первоочередное значение имеет продуманный выбор вариантов использования ИИ в условиях функционирования онкологической службы.

После тщательного тестирования, узкоспециализированные искусственные нейросети можно будет агрегировать в процесс лечения пациентов для исключения возможных врачебных ошибок. Выдвинутые идеи способствуют повсеместной разработке, как новых приложений с интегрированным искусственным интеллектом, так и оптимизации ныне существующих компьютеризированных инструментов, использующихся в здравоохранении.

На момент написания статьи существует более двадцать приложений с интегрированным искусственным интеллектом, специально предназначенных для клинической онкологии, и каждое из них выполняет узкую задачу, используя однопоточную систему данных в конкретной точке приложения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Shimizu H., Nakayama K.I. A 23 Gene-Based Molecular Prognostic Score Precisely Predicts Overall Survival of Breast Cancer Patients. *EBioMedicine*. 2019; 46:150-159.
- Shimizu H., Nakayama K.I. Artificial Intelligence in Oncology. *Cancer Sci*. 2020 May; 111;5:1452-1460.
- Tippareddy C., Jiang S., Bera K., Ramaiya N. Radiology Reading Room for the Future: Harnessing the Power of Large Language Models Like ChatGPT. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2023 Aug 30:S0363-0188(23)00133-0. doi: 10.1067/j.cpradiol.2023.08.018. Epub ahead of print. PMID: 37758604.
- Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., Bussink J., Monshouwer R., Haibe-Kains B., Rietveld D., Hoebbers F., Rietbergen M.M., Leemans C.R., Dekker A., Quackenbush J., Gillies R.J., Lambin P. Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nat Commun*. 2014 Jun 3;5:4006.
- Bera K., Braman N., Gupta A., Velcheti V., Madabhushi A. Predicting Cancer Outcomes with Radiomics and Artificial Intelligence in Radiology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Feb;19;2:132-146. doi: 10.1038/s41571-021-00560-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34663898; PMCID: PMC9034765.
- Rodriguez-Ruiz A., Lång K., Gubern-Merida A., et al. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison with 101 Radiologists. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111:916-922.
- Kockwelp J., et al. Cell Selection-Based Data Reduction Pipeline for Whole Slide Image Analysis of Acute Myeloid Leukemia. in: *Comp vis Pattern Recog Work*. 2022;25:1825-1834.
- Bejnordi BE et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women with Breast Cancer. *JAMA*. 2017;318:2199-2210.
- Bodalal Z., Trebeschi S., Nguyen-Kim T.D.L., Schats W., Beets-Tan R. Radiogenomics: Bridging Imaging and Genomics. *Abdom. Radiol*. 2019;44:1960-1984.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
- Wang S., Yang D.M., Rong R., Zhan X., Xiao G. Pathology Image Analysis Using Segmentation Deep Learning Algorithms. *Am J Pathol*. 2019;189:1686-1698.
- Bera K., Schalper K.A., Rimm D.L., Velcheti V., Madabhushi A. Artificial Intelligence in Digital Pathology – new Tools for Diagnosis and Precision Oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2019;16:703-715.
- Mukhiyadin A., Makhazanova U., Serikbayeva S., Kassekeyeva A., Muratova G., Karaulybayev S., Muratkhan R., Kenzhebay A. Journal of Theoretical and Applied Information Technology; 2023;101;2:458-470.
- Topf V., Kheifetz Y., Daum S., Ballhausen A., Schwarzer A., Trung K.V., Stocker G., Aigner A., Lordick F., Scholz M., Knödler M. Individual Hematotoxicity Prediction of Further Chemotherapy Cycles by Dynamic Mathematical Models in Patients with Gastrointestinal Tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Aug;149;10:6989-6998. doi: 10.1007/s00432-023-04601-9. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36854800; PMCID: PMC10374676.
- Weinstein J.N., Collisson E.A., Mills G.B., Shaw K.R., Ozenberger B.A., Ellrott K., Shmulevich I., Sander C., Stuart J.M. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Nat Genet*. 2013 Oct;45;10:1113-20. doi: 10.1038/ng.2764. PMID: 24071849; PMCID: PMC3919969.
- Janowczyk A., Zuo R., Gilmore H., Feldman M., Madabhushi A. HistoQC: an Open-Source Quality Control Tool for Digital Pathology Slides. *Jco Clin Cancer Inform*. 2019; 3:1-7.

17. Xu Z., Moro C.F., Bozóky B., Zhang Q. GAN-based Virtual Re-Staining: a Promising Solution for Whole Slide Image Analysis. Arxiv.Org. 2019.
18. Zou F.W., Tang Y.F., Liu C.Y., Ma J.A., Hu C.H. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Real Clinical Practice for Cervical Cancer Patients in China: A Retrospective Analysis. Front Genet. 2020 Mar 24;11:200.
19. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т.76. №5. С. 554-559 [Andreyev D.A., Zav'yalov A.A. Medical Informatics in Ensuring Quality Control of Oncological Care: Promising Areas of Development. Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76;5:554-559 (In Russ.)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024

Н.Э. Альтшулер¹, Н. М. Кругляков¹, Г. И. Багжанов¹, А. А. Докукин², К. К. Губарев¹, М. Б. Куцый¹, К. А. Попугаев¹

ЭНДОКРИНОПАТИЯ У РОДИЛЬНИЦЫ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ПОТРЕБОВАВШЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²АО «Европейский медицинский центр», Москва

Контактное лицо: Попугаев Константин Александрович: stan.popugaev@yahoo.com

Резюме

Введение: Частота проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации у беременных и в раннем послеродовом периоде увеличилась за последние полтора десятилетия. Эндокринопатия критических состояний часто определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания.

Цель: Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатий у пациентов при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Материалы и методы: Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, вирусно-бактериальной этиологии (H1N1 и *Acinetobacter baumannii*), потребовавшая применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Результаты: Развитие надпочечниковой дисфункции вызванной критическим состоянием рассматривалось на основании потребности в норадреналине. На фоне проводимой комбинированной терапии (норадреналина и гидрокортизона) была достигнута ранняя стабилизация гемодинамики. Тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием, рассматривалась при снижении уровня тиреотропного гормона и трийодтиронина в плазме крови, развитии кишечной дисфункции и синусовой брадикардии.

Заключение: Развитие надпочечниковой дисфункции (сосудистая недостаточность, потребовавшая применения вазопрессоров, гипонатриемия) и тиреоидной дисфункции (сочетание трех и более факторов: брадикардия, гастростаз, спонтанная гипотермия или отсутствие лихорадки на фоне инфекционного процесса, уровень тиреотропного гормона на нижней границе нормы или ниже, низкий уровень тиреоидных гормонов. Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции при развитии критического состояния дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного пациента и улучшить исход.

Ключевые слова: критическое состояние; гидрокортизон; экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для цитирования: Альтшулер Н.Э., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И., Докукин А.А., Губарев К.К., Куцый М.Б., Попугаев К.А. Эндокринопатия у родильницы с тяжелой внебольничной пневмонией, потребовавшей применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 11–22. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-11-22

N.E. Altshuler¹, N.M. Kruglyakov¹, G.I. Bagzhanov¹, A.A. Dokukin², K.K. Gubarev¹, M.B. Kutcyi¹, Popugaev K.A.¹

Endocrinopathy in a Puerperal with Severe Community-Acquired Pneumonia, Requiring the Use of Veno Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Case Report)

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²European Medical Center Moscow, Russia

Contact person: Popugaev Konstantin Aleksandrovych: stan.popugaev@yahoo.com

Abstract

Justification: The article presents a clinical case of adrenal and thyroid dysfunction and their correction in a puerperal with severe community-acquired pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). We discuss the lack of diagnostic criteria for adrenal and thyroid dysfunction in critical condition; diagnosis and tactics of treatment with hydrocortisone and levothyroxine sodium in critical illness: initiation, duration, dose titration and withdrawal of the preparation. The aim. The frequency of extracorporeal membrane oxygenation in pregnant women and in the early postpartum period has increased over the last decade and a half. Endocrinopathy of critical illness often determines the severity of patients' condition and their outcome.

Objective: Timely detection of adrenal and thyroid dysfunction and their correction in a puerperal with severe community-acquired pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation.

Materials and methods: The puerperal with community-acquired bilateral polysegmental pneumonia of severe degree, viral-bacterial etiology (H1N1 and *Acinetobacter baumannii*) required the use of extracorporeal membrane oxygenation.

Results: The development of critical illness-related corticosteroid insufficiency was considered on the basis of noradrenaline requirement. On the background of the conducted combined therapy (noradrenaline and hydrocortisone) early hemodynamic stabilization was achieved. Thyroid dysfunction caused by critical condition was considered with decreased plasma levels of thyroid stimulating hormone and triiodothyronine development of intestinal dysfunction and sinus bradycardia.

Conclusion: Development of adrenal dysfunction (vascular insufficiency that required the use of vasopressors, hyponatremia) and thyroid dysfunction (combination of three or more factors: bradycardia, gastrostasis, spontaneous hypothermia or absence of fever against the background of infectious process, thyroid stimulating hormone level at or below the lower limit of normal, low levels of thyroid hormone). Timely and adequate correction of endocrine dysfunction in the development of critical illness makes it possible to reduce the severity of the intensive care patient's condition and improve the outcome.

Keywords: *critical illness; hydrocortisone; extracorporeal membrane oxygenation*

For citation: Altshuler NE, Kruglyakov NM, Bagzhanov GI, Dokukin AA, Gubarev KK, Kutcyi MB., Popugaev K.A. Endocrinopathy in a Puerperal with Severe Community-Acquired Pneumonia, Requiring the Use of Veno Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Case Report). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:11-22. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-11-22

Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС), ассоциированный с повреждением легких вирусом гриппа А (H1N1)-РДС, может быть быстро прогрессирующим заболеванием. Особенности тропности вируса к легочной ткани и скорость его репликации позволяют ему развить быстрое и практически тотальное поражение легких. Кроме того, выраженная гиперпродукция воспалительных цитокинов с развитием системной эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции позволяет характеризовать системное поражение H1N1 как вирусный сепсис [1, 2]. Клиническое течение H1N1-РДС существенно отличается от РДС, вызванного другими причинами. При H1N1-РДС происходит длительное восстановление газообмена в легких, возникает потребность в вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО) в 20% случаев, что приводит к длительному пребыванию пациентов в отделении интенсивной терапии. Сочетание первичного вирусного и вторичного воспалительного поражений легких обуславливает не только длительность нарушений газообмена и легочной перфузии, но и высокую частоту развития нозокомиальной бактериальной пневмонии. Поэтому на стадии развернутого H1N1-РДС чаще всего имеет место сочетание вирусно-бактериального сепсиса с полиорганной дисфункцией (ПОД), одним из компонентов которой является эндокринопатия критических состояний (КС) [3]. Эндокринопатия КС часто определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания [4, 5]. Своевременная и адекватная коррекция эндокринопатии КС часто улучшает исход заболевания у реанимационных пациентов [5, 6, 7]. Парадоксальность ситуации заключается в том, что нередко проблема эндокринопатии КС остается за скобками направлений интенсивной терапии, реализуемых лечащей командой отделения реанимации.

Частота проведения ЭКМО у беременных и в раннем послеродовом периоде увеличилась за последние полтора десятилетия [8, 9]. В 1999 году частота использования ЭКМО у данной категории пациентов составляла 0,23/100 000; в 2015 году увеличилась до 2,57/100 000. При этом пациентки, нуждающиеся в проведении ЭКМО, составляли старшую возрастную группу и имели сопутствующую патологию, а также низкий уровень дохода. Общий показатель выживаемости у беременных и в раннем послеродовом периоде варьирует от 62,7 %

до 72% (беременные с сердечной и дыхательной недостаточностью, потребовавшие применения ЭКМО). Основными диагнозами, приводящими к применению ЭКМО у беременных и в послеродовом периоде, являются: сердечная недостаточность (31,3%), остановка кровообращения (19,3%), кардиогенный шок (39,8%), послеродовая кардиомиопатия (28,9%), пневмония (43,4%), острая дыхательная недостаточность (62,7%).

Нами был выполнен поиск статей по теме эндокринопатии при применении ЭКМО у беременных и пациенток в послеродовом периоде. Для обеспечения полноты списка литературы с целью составления систематического обзора в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Scopus был выполнен поиск соответствий по ключевым словам и словосочетаниям, корням ключевых слов с учетом возможных словоформ. Ключевые слова: беременность, послеродовый период, экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКМО, гидрокортизон, кортизол, адренокортикотропный гормон, тиреотропин, тироксин. Критерии исключения – применение ЭКМО при коронавирусной инфекции - Coronavirus disease 2019; детский возраст. В результате поиска был проведен анализ данных о применении ЭКМО у беременных и рожениц за период с 1995 по 2023 год (рис. 1). После рассмотрения 86 публикаций только в двух работах были обнаружены данные о серии клинических случаев, посвященных применению ЭКМО при тяжелом РДС у беременных и родильниц во время пандемии H1N1 от 2009 и 2019 гг. [10, 11]. Случаев рассмотрения эндокринопатии и путей ее коррекции у родильниц с тяжелой внебольничной пневмонией, потребовавших применения ЭКМО, в доступной нам литературе выявлено не было.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует важность своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии КС у родильницы с тяжелым течением внебольничной пневмонии, потребовавшей проведения ВВ ЭКМО.

Цель

Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатий у пациентов при применении ЭКМО.

Материалы и методы

Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, вирусно-бактериальной этиологии

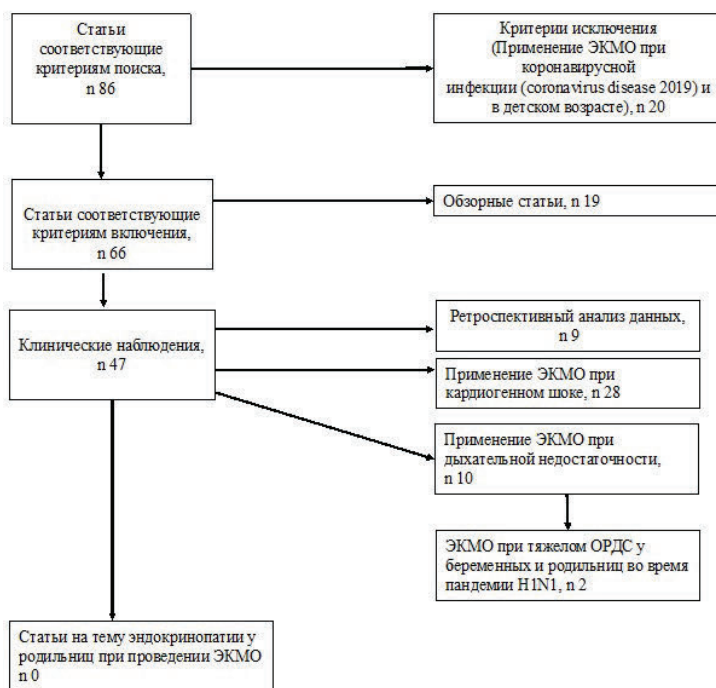


Рис. 1. Блок-схема PRISMA: систематический обзор опубликованных данных по теме эндокринопатии у родильниц при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации

Fig. 1. PRISMA flow diagram: systematic review of published data on the topic of endocrinopathy in a puerperal requiring extracorporeal membrane oxygenation

(H1N1 и *Acinetobacter baumannii*) потребовавшая применения ВВ ЭКМО.

Результаты и обсуждение

Больная Л., 37 лет, 26 недель беременности обратилась амбулаторно с жалобами на боль и заложенность в правом ухе. Несмотря на проводимую терапию (виферон, лазолван, парацетамол), боль в ухе нарастала, присоединились суковичные выделения из уха, лихорадка до 38,5° С. На 15-е сутки болезни с диагнозом «Острый гнойный правосторонний средний отит» пациентка была госпитализирована. На момент поступления срок беременности – 28 недель. Назначена антибактериальная и противовирусная терапия: цефепим, клаксид и тамифлю. Общее состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная, признаков дыхательной дисфункции не было. Консультирована гинекологом. Диагноз – беременность первая, многоплодная, в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и подсадка эмбрионов) 28–29 недель, дихориальная диамниотическая двойня.

На третьи сутки госпитализации (18-е сутки болезни) на фоне проводимого в стационаре лечения состояние пациентки ухудшилось: появился кашель со светлой мокротой, одышка, общая слабость. При осмотре дыхание спонтанное, частота дыхательных движений составляла 37 раз в мин, сатурация O₂ в артериальной крови – 60% при инсуффляции увлажненным кислородом (O₂) 10 л/мин. По лабораторным данным: кислотно-щелочное равновесие артериальной крови – pH 7,39; парциальное давление углекислого газа – 30,7 мм рт. ст.; парциальное дав-

ление O₂ – 43 мм рт. ст.; лактат – 3,76 ммоль/л; избыток оснований – 5 мм рт. ст. Ввиду дыхательной дисфункции (респираторный индекс <90, парциальное давление O₂ в артериальной крови <60 мм рт. ст., частота дыхательных движений >35 раз в минуту) пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. Гемодинамика после перевода на искусственную вентиляцию легких была нестабильной, поддерживалась норадреналином 0,1 мкг/кг/мин. Артериальное давление – 110–125/50–70 мм рт. ст. По жизненным показаниям выполнена рентгенография органов грудной клетки – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плодов выполнена операция: экстренная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечены два живых плода мужского пола 900 г и 1100 г, новорожденные переведены для первого этапа выхаживания в неонатальное отделение. В послеоперационном периоде, учитывая наличие герпетических высыпаний в области каймы губ, к терапии добавлен ацикловир. Начат курс иммунологическим препаратом – иммуноглобулин человека нормальный.

На четвертые сутки госпитализации (19-е сутки болезни) состояние пациентки крайне тяжелое (шкала Sequential Organ Failure Assessment – SOFA – 6 баллов), проводилась искусственная вентиляция легких, седация, менингеальные симптомы и грубая очаговая симптоматика не определялись. Проводилась интенсивная терапия в условиях реанимационного отделения. Фибробронхоскопия – катаральный бронхит. В анализах крови: общий белок – 49,9 г/л, альбумин – 30,5 г/л, креатининфосфокиназа –

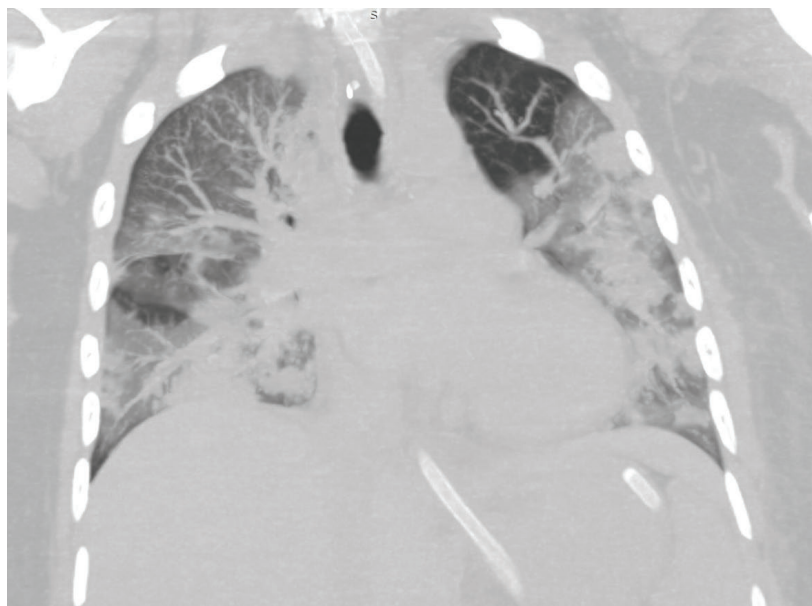


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки на ЭКМО на С0
Fig. 2. Computed tomography of the chest on ECMO on C0.

218 Ед/л, С-реактивный белок – 20,7 мг/л, мочевины – 3,3 ммоль/л, креатинин – 71,9 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 110 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 41 Ед/л, общий билирубин – 10,2 мкмоль/л, амилаза – 12 Ед/л, лейкоциты – 11.3×10^9 /л, лимфоциты – 3%, гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – 3.2×10^{12} , тромбоциты – 200×10^9 , международное нормализованное отношение – 1,1, активированное частичное тромбопластиновое время – 58, фибриноген – 3,2 г/л, Д-димер – 3469 мг/мл, калий – 3,99 ммоль/л, натрий – 138,6 ммоль/л. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, белок – 0.16 г/л. При микробиологическом исследовании мокроты выявлена *Acinetobacter baumannii*.

Вирусологическое исследование со слизистой ротоглотки – возбудитель вируса гриппа H1N1. Проводимая терапия: антибактериальная (меропенем, линезолид), противовирусная (осельтамивир), седативная, блокаторы протонной помпы, диуретики, низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия, достинекс, иммуноглобулин, парацетамол.

На 5-е сутки госпитализации (20-е сутки болезни), учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, оказана респираторная поддержка в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, фракция O_2 100%, положительное давление в конце выдоха до 12 см водного столба, сатурация 84–85%; кислотно-щелочное состояние артериальной крови pH 7,15, парциальное давление O_2 51%, парциальное давление углекислого газа (CO_2) 65%; шкала SOFA – 9 баллов. Было принято решение об инициации ВВ ЭКМО с последующим переводом в этот же день санавиацией в центр ЭКМО (ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства).

На момент поступления в центр ЭКМО (C0) состояние пациентки крайне тяжелое, по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II оно со-

ответствовало 20 баллам, по шкале SOFA – 12 баллам. Сознание медикаментозно угнетено – 4 балла по шкале Richmond Agitation-Sedation Scale (седация дексмететомидином). По данным исследования компьютерной томографии головы выявлено субарахноидальное кровоизлияние (рис. 2). Седация, анагезия и миорелаксация в период наблюдения проводилась дексмететомидином, морфином 1% 1 мл, ардуаном 4 мг. Для коррекции эпизодов психомоторного беспокойства применяли кветиапин и прегабалин. Температура – 37,1° С.

По результатам компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и таза картина двустороннего инфильтративного процесса в легких с субтотальным поражением паренхимы (рис. 2), двусторонний «малый» гидроторакс, уретеропиелозктазия справа, мочеточник сдавлен увеличенной маткой, гематома по левой стенке таза, минимальный асцит.

По лабораторным данным: лейкоциты – 12.2×10^9 /л, эритроциты – 3.16×10^{12} /л, гемоглобин – 93 г/л, тромбоциты – 208×10^9 /л, прокальцитонин > 0,05.

Проводилось искусственная вентиляция легких через интубационную трубку со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 19 в мин., положительное давление в конце выдоха – 12 см вод. ст., фракция O_2 – 40%, дыхательный объем – 350–400 мл, давление пиковое – 27 см H_2O , сатурация O_2 – 99–100%. Параметры ВВ ЭКМО: обороты – 2880 мл/мин, объем – 4,60 л/мин., фракция O_2 – 4 л/минуту. Последующую коррекцию потока для ВВ ЭКМО осуществляли под контролем показателей оксигенации (парциальное давление O_2 в артериальной крови – 60–80 мм рт. ст., сатурация – 88–94%).

Гемодинамика нестабильная, проводилась инфузия норадреналина в дозе 0,27 мкг/кг/мин. Пульс ритмичный, при оценке частоты сердечных сокращений каждые 6 часов наблюдалась тенденция к брадикардии при нестабильной гемодинамике: 64–53 – 61–59 уд/мин. Артериальное давление – 113/62 мм рт. ст.



Рис. 3. Динамика уровня АКТГ в плазме крови при проведении ЭКМО. Референсные значения АКТГ – 4,7-48,8 пг/мл
 Fig. 3. Dynamics of ACTH levels in blood plasma during ECMO. Reference ACTH values are 4.7-48.8 pg/ml.

Электрокардиограмма – ритм синусовый. Эхокардиограмма – полости не расширены, уплотнение корня аорты и створок аортального клапана, уплотнение створок аортального клапана с недостаточностью митрального клапана 1 степени, трикуспидальной недостаточностью 1–2 степени. Нарушения систолической и диастолической функции не выявлено. Незначительный перикардиальный выпот. Количество свободной жидкости в полости перикарда около 100 мл.

Желудочно-кишечный тракт. При осмотре живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Перистальтика: крайне вялая. Стула не было трое суток. Выполнена установка назогастрального зонда надлежащего диаметра, сброс по зонду – 100 мл.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных состояние было расценено как септическое с развитием септического шока. Диагноз: беременность 1 многоплодная, в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и подсадка эмбрионов) 28–29 недель, дихориальная диамниотическая двойня. Состояние после оперативного родоразрешения от 28.02.2019: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени, вирусной-бактериальной этиологии (H1N1 и *Acinetobacter baumannii*), что потребовало проведения ВВ ЭКМО по жизненным показаниям. Сепсис. Септический шок. Догоспитальные геморрагические осложнения (спонтанное субарахноидальное

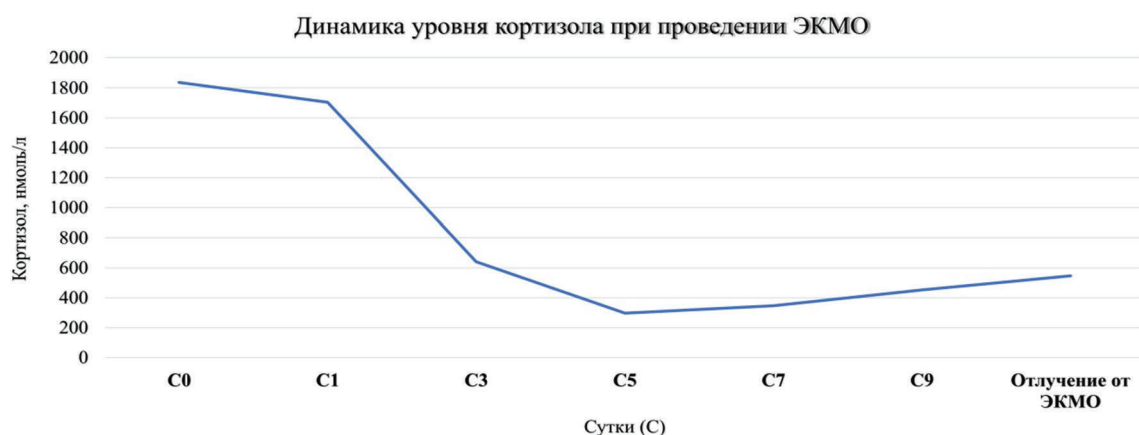


Рис. 4. Динамика уровня кортизола при проведении ЭКМО. Референсное значение общего кортизола при развитии критических состояний – выше 275 нмоль/л [5]
 Fig. 4. Dynamics of cortisol levels during ECMO. The reference value of total cortisol in the development of critical illness is above 275 nmol/l [5]

кровоизлияние: острые пластинчатые субдуральные гематомы в виде тонких полосок в теменной области и по намету мозжечка справа). Осложнения: респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 3 ст.; гематома полости малого таза; уретеропиелозктазия справа; минимальный асцит. Сопутствующие: острый гнойный средний правосторонний отит; полисинусит, герпес-вирусная инфекция.

Проведена диагностика эндокринопатий КС (надпочечниковая и тиреоидная дисфункции). Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови составили: кортизол – 1837 нмоль/л и АКТГ – 3 пг/дл (рис. 3, 4). В соответствии с существующими рекомендациями по лечению пациентов с септическим шоком в день поступления в центр ЭКМО к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [1].

В связи с брадикардией (частота сердечных сокращений составила 55–60 ударов в мин), отсутствием лихорадки на фоне сепсиса и пареза желудочно-кишечного тракта, а также с учетом уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 0,02 МЕД/л, свободного трийодтиронина (св. Т3) 2,64 пмоль/л, св. тироксина (св. Т4) 15,6 пмоль/л на третьи сутки (С3) была диагностирована тиреоидная дисфункция и начата терапия левотироксином натрия (рис. 5, 6, 7)

Таким образом, тяжесть состояния пациентки была обусловлена H1N1-РДС, потребовавшим ВВ ЭКМО, ПОД в объеме церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, кишечной, а также эндокринной.

На С1 проведения ЭКМО пациентка была выведена из седации, уровень сознания по шкале Глазго составил 14 баллов.

Положительная динамика в состоянии пациентки позволила начать снижать респираторную поддержку на С6 проведения ЭКМО, а завершить эту процедуру на 11 сутки (день отлучения от ЭКМО). За этот период по шкале SOFA тяжесть состояния снизилась до 4 баллов. Уровень С-реактивного белка – 59 мг/л, лейкоцитоз – $11,2 \times 10^9/\text{л}$. Уровень прокальцитонина и лактата нормализовались к третьим суткам проведения ЭКМО. Гемодинамика также стабилизировалась на третьи сутки проведения ЭКМО.

На С1 ЭКМО гидрокортизон вводили в дозе 200 мг/сут. по 50 мг, в/в, болюсно, 4 раза в сутки. На этом фоне потребность в норадреналине ко вторым суткам наблюдения снизилась с полной его отменой к третьим суткам, когда доза гидрокортизона составила 100 мг/сутки. На 4 сутки проведения ЭКМО доза гидрокортизона составила 50 мг/сутки, на 5 сутки в связи со стабилизацией гемодинамики гидрокортизон был отменен. При этом уровень натрия в плазме крови составил на протяжении 4-х суток 152–144 ммоль/л. При динамической оценке уровня кортизола его концентрация в плазме составила на С1 – 1704 нмоль/л, С3 – 641,00 нмоль/л, С5 – 296 нмоль/л, С7 – 347 нмоль/л, С9 – 452 нмоль/л и в день отлучения от ЭКМО – 547 нмоль/л. Уровень АКТГ в плазме крови составил на С1 2 нг/дл, С3 – 1 нг/мл, С5 – 10 нг/мл, С7 – 28,1 нг/мл, С9 – 29 нг/мл, в день отлучения от ЭКМО – 28,9 нг/мл (рис. 3).

Уровень ТТГ на в плазме крови составил 0,02 МЕД/л, св. Т4 – 11 пмоль/л, св. Т3 – 2,29 пмоль/л (рис. 5, 6, 7). С третьих суток (С3) начата заместительная терапия левотироксином натрия из расчета 3 мкг/кг/в сутки, 150 мкг×2 раза в сутки, с С4 по 100 мкг×2 раза в сутки. Ежедневно проводили оценку температуры тела, частоты сердечных сокращений, усвоения энтерального питания, раз в

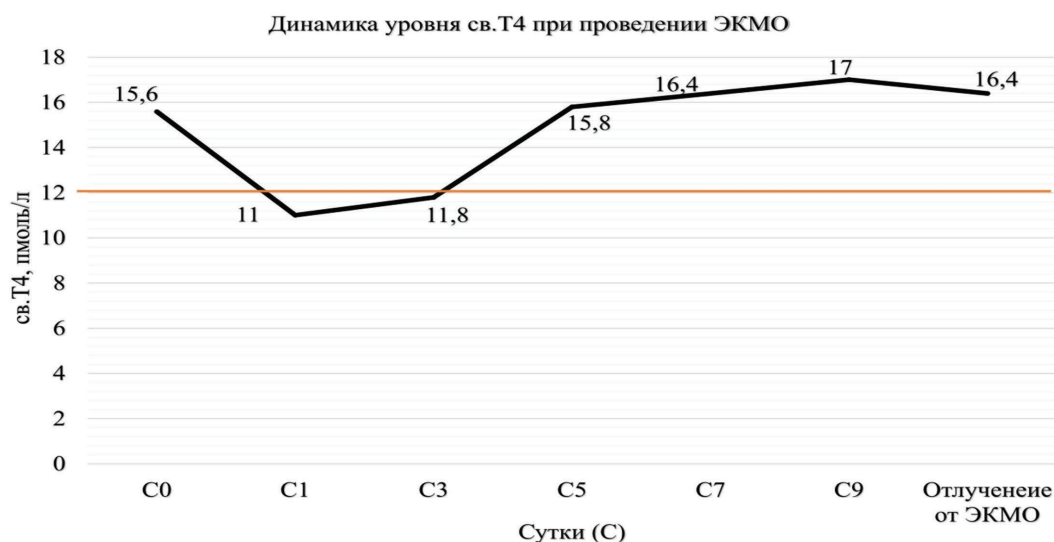


Рис. 5. Динамика уровня св. Т4 в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня св. Т4 (12–22 пмоль/л)

Fig. 5. Dynamics of T4 in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of free T4 (12–22 pmol/l).

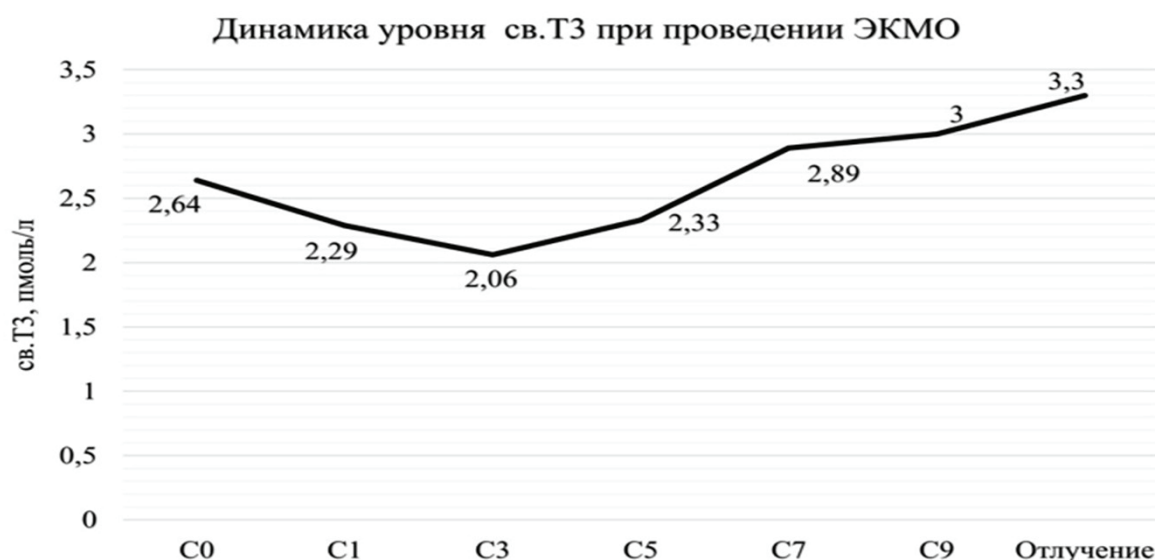


Рис. 6. Динамика уровня св. Т3 в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня св. Т3 (3,1 - 6,8 пмоль/л)

Fig. 6. Dynamics of T3 levels in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of free T3 (3.1 - 6.8 pmol / l)

двое суток – контроль уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3. Ввиду отсутствия в Российской Федерации внутривенной формы левотироксина натрия, в гастральный зонд вводили таблетированную форму левотироксина натрия. Максимальную суточную дозу разделяли на два приема (в 6 утра и в 18 часов) для улучшения усвоения препарата в условиях существующего пареза желудочно-кишечного тракта.

При динамической оценке тиреоидного статуса на фоне лечения левотироксином натрия наблюдалась тенденция к повышению уровня ТТГ с 0,03 мЕД/л до 0,19 мЕД/л; уровень св. Т4 возрастал в пределах референсных значений с 11,8 пмоль/л до 16,1 пмоль/л, уровень св. Т3 возрос до референсных значений с 2,06 пмоль/л до 3,3 пмоль/л (рис 5, 6, 7).

На фоне проводимой терапии левотироксином натрия постепенно, в течение трех суток, была купирована брадикардия с формированием нормокар-

дии в течение всех суток, восстановилось нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, появилась субфебрильная лихорадка.

На 18-е сутки от момента поступления в центр ЭКМО пациентка была переведена в пульмонологическое отделение с последующей выпиской из ФМБЦ имени А.И. Бурназяна.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует течение заболевания, вероятно, наиболее тяжелой категории реанимационных пациентов-родильниц с РДС на фоне повреждения легких вирусом гриппа H1N1, потребовавшего проведения ВВ ЭКМО. Заболевание осложнилось развитием ПОД, сепсиса, септического шока.

Любое КС приводит к эндокринной дисфункции, но не всегда приводит к ее повреждению/истощению. Развитие КС следует рассмотреть в преломлении эндокринной дисфункции [12].

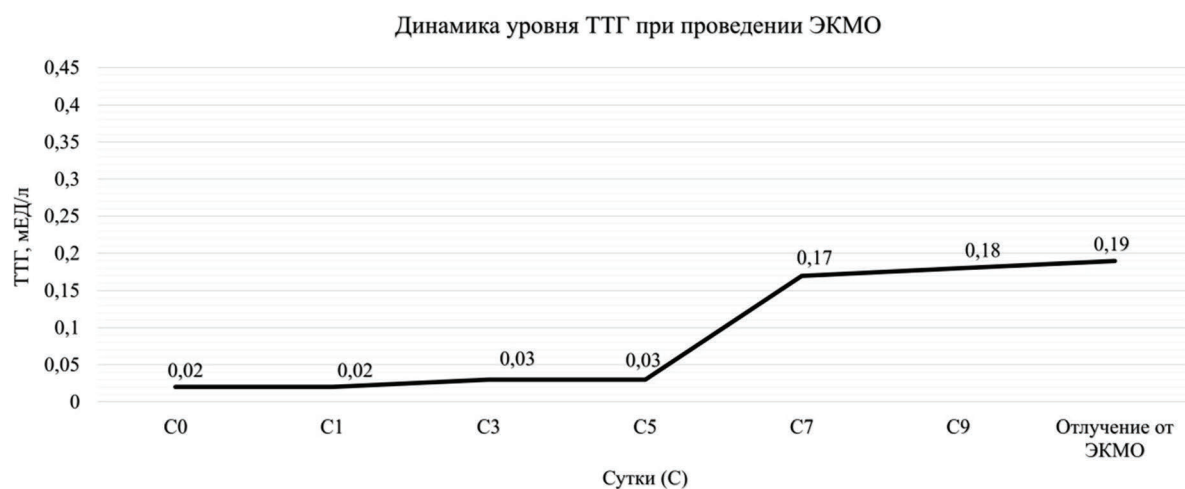


Рис. 7. Динамика уровня ТТГ в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня ТТГ в плазме норма (0,4 - 4,0 мЕД/л)

Fig. 7. Dynamics of TSH levels in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of TSH in plasma are normal (0.4 - 4.0 mU / l)

Динамические изменения концентраций в плазме крови АКТГ, общего кортизола при развитии КС характеризуют фазы критического состояния: острая фаза чаще всего характеризуется повышением уровня АКТГ и, как следствие, повышением уровня кортизола. Подострая фаза характеризуется устойчивым повышением уровня общего кортизола при низком уровне АКТГ. В острой фазе КС существенное увеличение уровня кортизола на первых этапах вызвано АКТГ и характеризуется стресс-реакцией [13]. В случае невосстановления витальных функций в течение нескольких суток развитие синдрома ПОД КС переходит из острой фазы в подострую (до 14–21 дня), а затем в хроническую фазу (более 14–21 дня) [12, 14]. В подострой и хронической фазах КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ [13]. Вероятно, гиперпродукция кортизола в данном случае, путём обратной отрицательной связи, подавляет синтез и секрецию АКТГ. Такую лабораторную картину мы наблюдали у пациентки в день поступления в ЭКМО-центр. При этом высокий уровень кортизола не является показателем сохранности системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень, так как не исключена глюкокортикоидная резистентность [15, 16]. Развитие тканевой кортикостероидной резистентности при КС может быть обусловлено несколькими факторами: глюкокортикоидный рецептор α является классическим рецептором глюкокортикоидов и функционирует как лиганд-зависимый транскрипционный фактор; глюкокортикоидный рецептор β не способен связываться с гормоном, находится в ядре клетки и является доминантным ингибитором глюкокортикоидного рецептора α . Высокое содержание изоформ глюкокортикоидного рецептора β на фоне провоспалительных цитокинов может играть значительную роль в механизме развития резистентности к глюкокортикоидам [17], которая, предположительно, и является ключевым фактором в неэффективно высоком уровне кортизола плазмы.

У пациентов без сопутствующей патологии щитовидной железы при КС в 70% случаев наблюдается снижение уровня св. Т3 как биологически активного гормона на фоне возрастающего уровня реверсивного Т3 как в плазме крови, так и внутриклеточно. Низкая концентрация св. Т3 обусловлена изменением вектора энергозатрат, направленных на преодоление запредельных потребностей организма в виде глюконеогенеза, липолиза и протеолиза в острой фазе КС [18, 19, 20]. Данные изменения развиваются при снижении активности дейодиназы 1 и 2 или при активизации дейодиназы 3 в периферических тканях [21, 22]. При этом уровень ТТГ и св. Т4 остается в пределах референсных значений. Данный синдром принято называть синдромом эутиреоидной патологии, не требующей заместительной терапии левотироксином натрия [23]. При сохраняющихся более 7 дней нарушениях витальных функций, несмотря на достижения полноценной нутритивной поддержки, наблюдается снижение

уровня св. Т3, снижение содержания св. Т4 и низконормального или сниженного уровня ТТГ в утренней плазме крови у пациентов. В период подострой фазы КС низкая концентрация св. Т3 уже не является адаптивным механизмом, поскольку величина острого снижения св. Т3 связана с тяжестью заболевания и с риском летального исхода [24, 25, 26]. Снижение уровня св. Т4, вероятно, объясняется низкой пульсовой амплитудой ТТГ и в течение суток, что характерно для центрального гипотиреоза [27]. Этот факт подтверждался повышением уровня ТТГ и тиреоидных гормонов при введении тиреотропин рилизинг-фактора и гормона роста.

Другим объяснением снижения амплитуды секреции ТТГ является повышение активности Д2 в гипоталамусе и гипофизе. Как следствие, происходит трансформация св. Т4 в активный св. Т3. Такое локальное увеличение тиреоидных гормонов в гипоталамусе и гипофизе воспринимается ими как избыточная секреция св. Т4 и св. Т3 что, в свою очередь, подавляет активность как тиреотропин рилизинг-фактора, так и ТТГ. Вследствие этого снижается синтез и секреция тиреоидных гормонов [28, 29]. То есть подавление активности работы щитовидной железы со стороны центральной нервной системы (ЦНС) обусловлено истощением тиреотропин рилизинг-фактора и/или повышением внутриклеточного уровня тиреоидных гормонов (св. Т3 и св. Т4) в гипоталамусе. В такой ситуации периферические ткани адаптируются к дефициту тиреоидных гормонов за счет увеличения количества транспортеров гормонов щитовидной железы, локальной активизации гормона щитовидной железы (увеличения Д2) и экспрессии генов активной изоформы рецептора [30, 31]. Было доказано, что повышенная активизация Д2 в легких обусловлена сепсисом и острым повреждением легких при РДС [32]. Снижение функциональной активности щитовидной железы может быть также вызвано применением экзогенного допамина и кортизола [33, 34]. В нашем наблюдении мы не использовали допамин. Несмотря на истощение системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и усиление внутриклеточной трансформации св. Т4 в св. Т3 в ходе развития КС и формирования синдрома ПОД, наблюдательная тактика, рекомендуемая в остром периоде КС без изменений, экстраполируется на подострую фазу КС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют рекомендации по назначению тиреоидных гормонов как в острой, так и подострой, хронической фазах КС [35]. Причинами рассмотрения только синдрома эутиреоидной патологии в подострой фазе КС являются: небольшое количество исследований и выборки; устоявшаяся вышеуказанная концепция, не позволяющая рассматривать центральный гипотиреоз в подострой фазе КС; невозможность проведения рандомизированного исследования по причине гетерогенности выборки в отношении степени поражения ЦНС на фоне ПОД и длительности применения седативных и наркотических средств; недооценка влияния тиреоидных гормонов на органы

и системы при проведении дифференциальной диагностики: гастростаз, брадикардия при отсутствии кардиальной патологии, гипотермия и отсутствие температурной реакции при сепсисе и септическом шоке.

ЭКМО – жизненноспасающий метод интенсивной терапии, но он сам по себе может приводить к эндокринопатии [36]. Это было показано в рамках ранее проведенного и опубликованного нами исследования. Подтверждается обратная взаимосвязь низких уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3 как с высоким уровнем лактата, так и с высокой балльной оценкой шкалы SOFA при применении ЭКМО. Лактат – это суррогатный маркер, являющийся одним из значимых показателей генерализованной тканевой гипоксии [37]. Низкие уровни ТТГ и тиреоидных гормонов в плазме крови и их обратная взаимосвязь с уровнем лактата в артериальной крови в день отлучения/смерти на ЭКМО являются признаком повреждения ядер ЦНС, регулирующих поведение нейроэндокринной системы в КС [34, 38].

В нашем наблюдении снижение уровней св. Т4, св. Т3 и ТТГ в день подключения пациентки к ЭКМО характеризует подострую фазу КС [38]. Одновременное с этим нарастание клинических признаков гипотиреоза и их коррекция в период развития КС вносит весомый вклад в восстановление функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой функции, терморегуляции. Тиреоидная дисфункция, вызванная КС и развитием органной дисфункции, рассматривалась в нашей работе при сочетании трех и более факторов: брадикардии; гастростазе; спонтанной гипотермии или отсутствии лихорадки на фоне инфекционного процесса; низконормальном или низком уровне ТТГ, низком уровне свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4). Брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту), не связанная с нарушением сердечного ритма и проводимостью или приемом медикаментов, урежающих сердечный ритм, являлась критерием для принятия решения о назначении левотироксина натрия. Гастростаз расценивался при темпе сброса более 500 мл за 6 часов в отсутствие механической обструкции выходного отдела желудка и кишечной непроходимости, что требовало добавления к терапии прокинетики как препаратов первой линии [39]. В качестве прокинетиков использовались эритромицин и метоклопрамид в рекомендуемых дозах [40, 41]. При отсутствии эффективности прокинетической терапии (сохраняющийся сброс более 500 мл за следующие 6 часов) производилось добавление левотироксина натрия к терапии.

Данные результаты тиреоидного статуса у наблюдаемой нами пациентки свидетельствовали об истощении или о необратимых повреждениях диэнцефальной зоны [42]. Наряду с вышеизложенным мы наблюдали восстановление системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники на фоне приема левотироксина натрия (усвоение энтерального питания, компенсация синусовой брадикардии, повышение уровня св. Т3 до референсных значений), а также повышение

в динамике уровня ТТГ в плазме крови, что является признаком благоприятного исхода [38, 12, 43].

У беременных и рожениц проблема эндокринной дисфункции еще более усложняется. Особенности течения заболевания у обсуждаемой пациентки демонстрируют, что есть острая необходимость продолжать исследования для более глубокого понимания патофизиологии инфекции при беременности. Уникальная физиология беременности, иммунологические, гормональные, питательные и поведенческие изменения, приводящие к изменениям восприимчивости к патогенным агентам, часто приводят к росту септических осложнений и, как следствие, материнской и перинатальной смертности [44, 45]. Сама по себе беременность во многом является не только исходно иммунодефицитным состоянием, способствующим развитию и прогрессированию инфекции, но и меняет гормональный ответ в организме женщины, в том числе и в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. В силу этого в КС у беременных быстро происходит истощение синтеза эндогенного кортизола и повышение рефрактерности рецепторов к нему, что можно рассматривать как течение надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием [46]. Во время септического шока у беременных сверхактивный иммунный ответ приводит к гипервоспалительному состоянию, вызывая вазодилатацию, гипотензию и снижение доставки кислорода к тканям. Следовательно, благодаря своим противовоспалительным свойствам глюкокортикостероиды являются привлекательным терапевтическим вариантом для лечения сепсис-опосредованной гипотензии. Было показано, что кортикостероиды ингибируют ядерный фактор-κВ, что снижает продукцию интерлейкина - 1, интерлейкина - 6, интерлейкина - 8, фактора некроза опухоли - α и рецепторов фактора некроза опухоли 1 и 2. Оксид азота является основным медиатором вызванной сепсисом вазодилатации, и было показано, что глюкокортикостероиды ингибируют индукции оксид азот-синтазу, не влияя на конститутивную продукцию оксид азота [47]. Наряду с их ролью в модуляции иммунной системы, глюкокортикостероиды повышают чувствительность к катехоламинам. Хотя точный механизм процесса неизвестен, он, по-видимому, связан с адренергическими рецепторами, поскольку было замечено, что введение глюкокортикостероидов повышает чувствительность к норадреналину у пациентов с септическим шоком. Кроме того, глюкокортикостероиды увеличивают продукцию ангиотензиногена, активность ангиотензинпревращающего фермента и плотность рецепторов ангиотензина 1 типа, что приводит к повышенной чувствительности к вазоконстрикции, опосредованной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Глюкокортикостероиды также могут увеличивать активность рецепторов вазопрессина V1, что приводит к дальнейшему сужению сосудов [48].

Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции приводит к снижению тяжести состояния реанимационного пациента и улучшению исходов. Несмотря на высокую

концентрацию эндогенного кортизола, инициация терапии гидрокортизоном на С0 основывалась, прежде всего, на нестабильной гемодинамике, потребовавшей применения норадреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин. При этом на фоне введения гидрокортизона у пациентки снижалась потребность в дозе норадреналина с последующей ее отменой. Кроме того, обратимость септического шока на С3 на фоне введения гидрокортизона подтверждается результатами целого ряда исследований [1, 49]. Наряду с вышесказанным мы наблюдали снижение эндогенного кортизола к низконормальным значениям с одновременным возрастанием уровня АКТГ в плазме крови выше нижней границы допустимых значений. На фоне дальнейшего возрастания уровня АКТГ содержание кортизола на С11 достигло верхней границы референсных значений. Восстановление гипоталамо-гипофизарной системы ассоциировалось с восстановлением уровня сознания, улучшением перфузионно-вентиляционного соотношения [1, 6].

В литературе имеются данные о кратности введения гидрокортизона, но нет информации ни о длительности, ни о темпе его снижения. Учитывая свойства гидрокортизона, необходимо уменьшать исходно рекомендованную схему лечения (300 мг/сутки - первые сутки, далее по 200 мг/сутки последующие) после снижения и полной отмены норадреналина. Коррекция дозы гидрокортизона также требует контроля уровня натрия в плазме крови. Длительность введения гидрокортизона после отмены норадреналина зависит от целевых значений артериального давления и уровня натрия.

В частности, пациентке потребовалось только три дня для компенсации надпочечниковой функции. Следует отметить, что при выявлении клинически значимой тиреоидной дисфункции сначала необходимо компенсировать надпочечниковую дисфункцию. Титрация дозы левотироксина натрия проводилась на основании клинической картины, как было указано выше. После отлучения от ЭКМО титрация дозы левотироксина натрия проводилась на основании оценки ТТГ, св. Т4, св. Т3 раз в неделю; через 28 дней левотироксин натрия был отменен.

Заключение

При наличии нескольких состояний, каждое из которых способно вызвать тяжелый эндокринный дефицит, следует почти «a priori» назначать заместительную гормональную терапию. Это касается, прежде всего, гидрокортизона и левотироксина натрия. По результатам нашего наблюдения, длительный анамнез заболевания, приведший к развитию КС и применению ЭКМО, стал причиной развития надпочечниковой дисфункции (сосудистая недостаточность, потребовавшая применения вазопрессоров, гипонатриемия) и тиреоидной дисфункции (сочетание трех и более факторов: брадикардия, гастростаз, спонтанная гипотермия или отсутствие лихорадки на фоне инфекционного процесса, уровень ТТГ на нижней границе нормы или ниже, низкий уровень св. Т3 и св. Т4). Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции при развитии КС дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного пациента и улучшить исход.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F. R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H. C., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W. J., Alshamsi F., Angus D. C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Coz Yataco A., De Waele J., Dellinger R. P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Hylander M. M., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papatheanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C. L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47;11:1181-247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 3459969
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Осипова Г.Л., Самсонова М.В. Клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // Пульмонология. 2014. №5. С.11-19. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Osipova G.L., Samsonova M.V. Federal Guidelines on Diagnosis and Management of Severe Influenza on Behalf of Russian Respiratory Society. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2014;5:11-19 (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19
- Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Landoni G., Frati G., Patroniti N., Pesenti A., Pappalardo F. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Patients with H1N1 Influenza Infection. A Systematic Review and Meta-Analysis Including 8 Studies and 266 Patients Receiving ECMO. *Crit Care.* 2013;17;1:R30. DOI: 10.1186/cc12512. PMID: 23406535
- Zhang J, Fu S, Liu F, Wan J, Wu S, Jiang G, Tao W, Zhou W, Qian K. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis. A Retrospective Single-Center (Cohort) Study. *Int J Gen Med.* 2022;15. 4837-47. DOI: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999
- Annan D., Pastores S.M., Rochwerg B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Umberto M.G., Olsen K.M., Rodgers S., Russell J.A., Berghe Van den G. Greet. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I). Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med.* 2017;45;12:2078-88. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737. PMID: 28938253
- Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II). Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2018;44;4:474-7. DOI: 10.1007/s00134-017-4951-5. PMID: 29090327
- Annan D., Renault A., Brun-Buisson C., Megarbane B., Quenot J-P., Siami S., Cariou A., Forceville X., Schwebel C., Martin C., Timsit J-F., Misset B., Benali M.A., Colin G., Souweine B., Asehnoune K., Mercier E., Chimot L., Charpentier C., François B., Boulain T., Petitpas F., Constantin J-M., Dhonneur G., Baudin F., Combes A., Bohé J., Llorifere J-F., Amathieu R., Cook F., Michel M., Leroy O., Capellier G., Dargent A., Hissem T., Maxime V., Bellissant E. CRICS-TRIGGERSEP Network Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378;9:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716. PMID: 29490185
- Пырегов А.В., Баранов И.И., Острик К.А. Международный и национальный опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в акушерстве // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. 2020. №4. С. 19-27. [Pyregov A.V.,

- Baranov I.I., Ostrik K.A. International and National Experience of Using Extracorporeal Membrane Oxygenation In Obstetrics. *Akusherstvo i Ginekologiya. Novosti, Mneniya, Obucheniye* = Obstetrics and Gynecology. News, Opinions, Training. 2020;4:19-27 (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14003.
9. Zhang J.J.Y., Ong J.A., Syn N.L., Lorusso R., Tan C.S., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women. A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Intensive Care Med.* 2021;36;2:220-8. DOI: 10.1177/0885066619892826. PMID: 31829108
 10. Скопец А.А., Жаров А.С., Потапов С.И., Афонин Е.С., Андреева М.Д., Галдина Т.В., Шульженко Л.В., Безух Е.В., Порханов В.А. Первый случай кесарева сечения у беременной во время экстракорпоральной мембранной оксигенации в Российской Федерации // Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова. 2019. №3. С. 90–97. [Skopets A.A., Zharov A.S., Potapov S.I., Afonin E.S., Andreeva M.D., Galdina T.V., Shulzhenko L.V., Bezukh E.V., Porkhanov V.A. The First Case of Cesarean Section in a Pregnant Woman During Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ecmo) in Russia. *Vestnik Intensivnoy Terapii imeni A.I. Saltanova* = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova. 2019;3:90–97 (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-90-97
 11. Nair P., Davies A.R., Beca J., Bellomo R., Ellwood D., Forrest P., Jackson A., Pye R., Seppelt I., Sullivan E. & Webb S. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe ARDS in Pregnant and Postpartum Women during the 2009 H1N1 Pandemic. *Intensive Care Med.* 2011;37;4:648-654. DOI: 10.1007/s00134-011-2138-z. PMID: 21318437
 12. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior Pituitary Function in Critical Illness. *Endocr Connect.* 2019;8;8:R131-R143. DOI: 10.1530/EC-19-031. PMID: 31340197
 13. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal Function and Dysfunction in Critically Ill Patients. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15;7:417-27. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7. PMID: 30850749
 14. Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1998;83;6:1827–34. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4763. PMID: 9626104
 15. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic Inflammation-Associated Glucocorticoid Resistance and Outcome of Ards. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:24-53. DOI: 10.1196/annals.1321.004. PMID: 15265772
 16. Schwingshackl A., Meduri G.U. Rationale for Prolonged Glucocorticoid use in Pediatric ARDS. What the Adults Can Teach Us. *Front Pediatr.* 2016;4:58. DOI: 10.3389/fped.2016.00058. PMID: 27379217
 17. Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции мРНК // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15. №4. С. 621-32 [Merkulov V.M., Merkulova T.I. Glucocorticoid Receptor Isoforms Generated by Alternative Splicing and Alternative Translation Initiation. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2011;15;4:621-32 (In Russ.).]
 18. Boonen E., Van den Berghe G.V. Endocrine Responses to Critical Illness. Novel Insights and Therapeutic Implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99;5:1569-82. DOI: 10.1210/jc.2013-4115. PMID: 24517153
 19. Gardner D.F., Kaplan M.M., Stanley C.A., Utiger R.D. Effect of Triiodothyronine Replacement on the Metabolic and Pituitary Responses to Starvation. *N Engl J Med.* 1979;300:579-84. DOI: 10.1056/NEJM197903153001102. PMID: 105290
 20. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid Function in Critically Ill Patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3;10:816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9. PMID: 26071885
 21. Chopra I.J., Huang T.S., Beredo A., Solomon D.N., Chua Teco G.N., Mead J.F. Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to 3,5,3-Triiodothyronine in Sera of Patients with Nonthyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:666-72. DOI: 10.1210/jcem-60-4-666. PMID: 2857729
 22. Michalaki M., Vagenakis A.G., Makri M., F Kalfarentzos F., Kyriazopoulou V. Dissociation of the Early Decline in Serum T3 Concentration and Serum IL-6 Rise and Tnf in Nonthyroidal Illness Syndrome Induced by Abdominal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4198-205. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7795. PMID: 11549650
 23. Балаболкин И.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство. М.: Медицина. 2007. [Balabolkin I.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Tiroidologiya* = Fundamental and Clinical Thyroidology. A Guide. Moscow, Med-
 - itsina Publ., 2007 (In Russ.).] ISBN 5-225-03893-X
 24. Moshang T.Jr., Parks J.S., Baker L., Vaidya V., Utiger R.D., Bongiovanni A.M., Snyder P.J. Low Serum Triiodothyronine in Patients with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:470-3. DOI: 10.1210/jcem-40-3-470. PMID: 803975
 25. Peeters R.P., Wouters P.J., van Toor H., Visser J.T., Van den Berghe G. Serum 3,3,5-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3-Triiodo-Thyronine/Rt3 are Prognostic Markers in Critically Ill Patients and are Associated with Postmortem Tissue Deiodinase Activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4559-65. DOI: 10.1210/jc.2005-0535. PMID: 15886232
 26. Padhi R., Kabi S., Panda B.N., Jagati S. Prognostic Significance of Nonthyroidal Illness Syndrome in Critically Ill Adult Patients with Sepsis. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2018;8:165-72. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_29_17. PMID: 30181975
 27. Van den Berghe G., de Zegher F., Veldhuis J.D., Wouters P., Gouwy S., Stockman, Weekers W.F., Schetz M., Lauwers P., Bouillon R., Bowers S.Y. Thyrotrophin and Prolactin Release in Prolonged Critical Illness. Dynamics of Spontaneous Secretion and Effects of Growth Hormone Secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1997;47:599-612. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x. PMID: 9425400
 28. Boelen A., Kwakkel J., Thijssen-Timmer D.C., Alkemade A., Fliers E., Wiersinga W.M. Simultaneous Changes in Central and Peripheral Components of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Lipopolysaccharide-Induced Acute Illness in Mice. *J Endocrinol.* 2004;182:315-23. DOI: 10.1677/joe.0.1820315. PMID: 15283692
 29. Mebis L., Debaveye Y., Ellger B., Derde S., Ververs E.-V., Langouche L., Darras V.M., Fliers E., Visser T.J., Van den Berghe G. Changes in the Central Component of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in a Rabbit Model of Prolonged Critical Illness. *Crit Care.* 2009;13:R147. DOI: 10.1186/cc8043. PMID: 19747372
 30. Mebis L., Langouche L., Visser T.J., Van den Berghe G. The Type ii Iodothyronine Deiodinase is Upregulated in Skeletal Muscle during Prolonged Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3330-3. DOI: 10.1210/jc.2007-0510. PMID: 17504898
 31. Mebis L., Paletta D., Debaveye Y., Ellger B., Langouche L., D'Hoore A., Darras V.M., Visser T.J., Van den Berghe G. Expression of Thyroid Hormone Transporters during Critical Illness. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:243-50. DOI: 10.1530/eje-09-0290. PMID: 19439506
 32. Kollmar R., Staykov D., Dörfler A., Schellinger P.S., Schwab S., Bardutzky J. Hypothermia Reduces Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke.* 2010;41:1684-9. DOI: 10.1161/strokeaha.110.587758. PMID: 20616317
 33. Berghe Van den G., Zegher de F., Lauwers P. Dopamine and the Sick Euthyroid Syndrome in Critical Illness. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1994;41:731-7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02787.x. PMID: 7889608
 34. Faglia G., Ferrari C., Beck-Peccoz P., Spada A., Travaglini P., Ambrosi B. Reduced Plasma Thyrotropin Response to Thyrotropin Releasing Hormone after Dexamethasone Administration in Normal Subjects. *HormMetab Res.* 1973;5:289-92. DOI: 10.1055/s-0028-1093930. 4199902
 35. Sciacchitano S., Capalbo C., Napoli C., Anibaldi P., Salvati V., Vitis C. de, Mancini R., Coluzzi F., Rocco M. Nonthyroidal Illness Syndrome. To Treat or Not to Treat? Have We Answered the Question? A Review of Metanalyses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:850328. DOI: 10.3389/fendo.2022.850328. PMID: 35620389
 36. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Губарев К.К., Баржанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипоталамус-надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации. проспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022. №3. С. 69–81 [Altshuler N.E., Kutcyu M.B., Kruglyakov N.M., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I., Popugaev K.A. Changes in the Pituitary-Adrenal System for Extracorporeal Membrane Oxygenation. Aprospective Study. *Vestnik Intensivnoy Terapii im. A.I. Saltanova* = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova. 2022;3:69–81 (In Russ.).] DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-69-81
 37. Vincent J.L., Silva A. Q. E., Couto Jr L., Taccone F.S. The Value of Blood Lactate Kinetics in Critically Ill Patients. A Systematic Review. *CritCare.* 2016;20;1:257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5. PMID: 27520452
 38. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Губарев К.К., Баржанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипоталамус-щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023. №1. С. 43–55. [Altshuler N.E., Kutcyu M.B., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I.,

- Popugaev K.A. Changes in the Pituitary – Thyroid System during Extracorporeal Membrane Oxygenation. Aprospective Observational Study. *Vestnik Intensivnoy Terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2023;1:43–55 (In Russ.)). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-43-55
39. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., Cani P., Ponche F., Bleichner G. Upper Digestive Intolerance during Enteral Nutrition in Critically Ill Patients. Frequency, Risk Factors, and Complications. *Crit Care Med*. 2001;Oct.29(10):1955–61. DOI: 10.1097/00003246-200110000-00018. PMID: 11588461
40. Lewis K., Alqahtani Z., McIntyre L., Almenawer S., Alshamsi F., Rhodes A., Evans L., Angus D.C., Alhazzani W. The Efficacy and Safety of Prokinetic Agents in Critically Ill Patients Receiving Enteral Nutrition. A Systematic Review and Meta-Analysis of randomized Trials. *CritCare*. 2016;20;1:259. DOI: 10.1186/s13054-016-1441-z
41. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Попов Т.В. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Методические рекомендации. М.: 2004. 18 с. [Gelfand B.R., Martynov A.N., Guryanov V.A., Popov T.V. Profilaktika Stress-Povrezhdeniy Verkhnego Otdela Zheludochno-Kishechnogo Trakta u Bol'nykh v Kriticheskikh Sostoyaniyakh = Prevention of Stress Injuries of the Upper Gastrointestinal Tract in Critically Ill Patients. Method. Recommendations. Moscow Publ., 2004. 18 p. (In Russ.)].
42. Akroun N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of Brain Signaling During Sepsis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2009;7;4:296–301. DOI: 10.2174/157015909790031175. PMID: 20514209
43. Zhang J.G., Fu S.M., Liu F., Wan J-G., Wu S-B., Jiang G-H., Tao W-Q., Zhou W., Qian K-J. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis. A Retrospective Single-Center (Cohort) Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:4837–47. DOI: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999
44. Dudley D.J., Witkin S.S., Muin D.A., Abdel-Fattah S., Thorp J.M. Infection during Pregnancy. Continued Challenges into the 21st Century. *BJOG*. 2022;129;2:177–8. DOI: 10.1111/1471-0528.16988. PMID: 34919776
45. Bowyer L., Robinson H.L., Barrett H., Crozier T.M., Giles M., Idel I., Lowe S., Lust K., Marnoch C.A., Morton M.R., Said J., Wong M., Makris A. SOMANZ Guidelines for the Investigation and Management Sepsis in Pregnancy. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 2017;57;5:540–51. DOI: 10.1111/ajo.12646. PMID: 28670748
46. Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in Pregnancy and the Puerperium. *Int J ObstetAnesth*. 2018;36:96–107. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010. PMID: 29921485
47. Potter E.K., Hodgson L., Creagh-Brown B., Forni L.G. Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow. A Systematic Review. *Shock*. 2019;52;1:5–12. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001239. PMID: 30102639
48. Yerke J., Strnad K., Bauer S.R. Corticosteroids for Septic Shock. Another Chapter in the Saga. *Hosp Pharm*. 2020;55;2:135–42. DOI: 10.1177/0018578719829416. PMID: 32214449
49. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for Treating Sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3. PMID: 26633262

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

Н.М. Кругляков, Д.А. Архипов, К.А. Попугаев, О.В. Паринов, А.С. Самойлов

ИНТРАПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ПЕРКУССИОННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С КРАЙНЕ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Кругляков Николай Михайлович: nik160@mail.ru

Резюме

Введение: Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), развивающийся при новой коронавирусной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) штамма коронавируса, который вызывает коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), является ее тяжелым осложнением, требующим комплексного подхода к диагностике и терапии. При тяжелой форме COVID-19 вирусная пневмония протекает в сочетании с ОРДС, имея в основе два патологических процесса, приводящих к фиброзированию и потере газообменной функции легочной ткани [1].

Проблема вынужденной ятрогении в результате интенсивной терапии данного состояния, которая заключается в высоком риске развития баротравмы, требует поиска новых – эффективных и безопасных методов лечения таких пациентов в условиях стационара.

Описание клинического случая: Представлено описание клинического случая крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с развитием ОРДС у мужчины 62 лет. Сложность клинической ситуации состояла в уже имеющемся на момент поступления в ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России ятрогенном повреждении легких, полученном в результате проводимой ранее респираторной терапии. У пациента сформировались буллезная трансформация обоих легких, двусторонний гидропневмоторакс и пневмомедиастинум, на фоне ОРДС. Заболевание протекало с развитием сепсиса, септического шока, полиорганной недостаточности. При поступлении в реанимационное отделение ФМБЦ им. А.И. Бурназяна было решено использовать интрапульмональную перкуссионную вентиляцию легких (ИПВЛ) с традиционной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигации (В-В ЭКМО), что в результате привело к клиническому выздоровлению пациента с дальнейшим направлением реабилитации. На данный момент у пациента нет проявлений дыхательной дисфункции, социализирован, ведет активный образ жизни.

Заключение: Комбинированная терапия, включающая применение интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигации и традиционной ИВЛ с минимальными параметрами оказывает положительное влияние на восстановление легочной ткани, предупреждая стойкое её фиброзирование, и позволяет повысить эффективность дальнейшей реабилитации у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2, что может быть основанием для применения данного метода у более широкого числа пациентов

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация; коронавирусная инфекция SARS-CoV-2; ОРДС; интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких; аппарат Percussionaire IPV-2C

Для цитирования: Кругляков Н.М., Архипов Д.А., Попугаев К.А., Паринов О.В., Самойлов А.С. Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 23–33. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-23-33

N.M. Krugljakov, D.A. Ar khipov, K.A. Popugaev, O.V. Parinov A.S., Samoilov

Intrapulmonary Percussion Ventilation in a Patient with an Extremely Severe Course of a New Coronavirus Infection: a Clinical Observation

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Krugljakov Nikolay Mikhaylovych: nik160@mail.ru

Abstract

Justification: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), which develops with a new coronavirus infection of severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) of the coronavirus strain that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), is its severe complication that requires a comprehensive approach to diagnosis and therapy. In the severe form of COVID-19, viral pneumonia occurs in combination with ARDS, based on two pathological processes leading to fibrosis and loss of gas exchange function of lung tissue [1]. The problem of forced iatrogenism as a result of intensive therapy of this condition, which is a high risk of developing barotrauma, requires the search for new, effective and safe methods of treating such patients in a hospital setting.

Description of the clinical case: A description of a clinical case of an extremely severe course of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 with the development of ARDS in a 62-year-old man is presented. The complexity of the clinical situation consisted in the iatrogenic lung injury that was already present at the time of admission to the FSBI "A.I. Burnazyan SSC FMBC" of the FMBA of Russia, as a result of previously conducted respiratory therapy. The patient developed bullous transformation of both lungs, bilateral hydropneumothorax and pneumomediastinum, against the background of ARDS. The disease proceeded with the development of sepsis, septic shock, multiple organ failure. Upon admission to the intensive care

unit of the Burnazyan Federal Medical Center, it was decided to use a combination of traditional ventilation, intrapulmonary percussion ventilation (IPVL) and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO), which as a result led to the clinical recovery of the patient with further rehabilitation. At the moment, the patient has no manifestations of respiratory dysfunction, is socialized, leads an active lifestyle.

Conclusion: Combination therapy, including the use of traditional ventilation with protective parameters, In-In ECMO and IPVL, has a positive effect on the restoration of lung tissue, preventing its persistent fibrosis, and allows increasing the effectiveness of further rehabilitation in patients with severe and extremely severe SARS-CoV-2 infection, which may be the basis for the use of this method in a wider number of patients.

Keywords: *extracorporeal membrane oxygenation; coronavirus infection SARS-CoV-2; ARDS; intrapulmonary percussion ventilation; Percussionaire IPV-2C apparatus*

For citation: Krugljakov NM, Arkhipov DA, Popugaev KA, Parinov OV, Samoilov AS. Intrapulmonary Percussion Ventilation in a Patient with an Extremely Severe Course of a New Coronavirus Infection: a Clinical Observation. A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:23-33. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-23-33

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) ставит перед мировыми системами здравоохранения множество вопросов и задач. Новая коронавирусная инфекция протекает отлично от известных ранее заболеваний, а потому требует поиска новых подходов и разработки новых методов терапии [1].

Согласно позиции Всемирной Организации Здравоохранения необходимы инновационные решения для повышения возможностей оказания медицинской помощи. В медицинском сообществе идет постоянный поиск и разработки простых и доступных методов лечения, которые должны быть безопасны, эффективны для спасения жизни, улучшая ее качества. В нашем клиническом случае мы хотим продемонстрировать новый, безопасный и эффективный метод респираторной терапии ОРДС, который является ИПВЛ. На основании наших клинических наблюдений такое сочетание респираторных методик как ИВЛ с ИПВЛ вносило положительный вклад в выздоровлении реанимационных пациентов, вследствие избежание применения «жестких» параметров вентиляции, которые традиционно используются при лечении ОРДС. Тем самым, уменьшая в разы агрессию механической вентиляции легких на поврежденные легкие, снижая серьезные осложнения, некоторые из которых могли привести к летальному исходу.

В период пандемии COVID-19 проведен анализ медицинской литературы, в котором встречаются единичные случаи использования сочетание респираторных методик с ИПВЛ при ОРДС, не раскрывая ее существенную значимость в безопасности и эффективности у реанимационных пациентов [2].

По данным мировой статистики от 14% до 33% случаев заболевания протекают в тяжелой форме, требующей кислородотерапии, а 5% - в крайне тяжелой. Тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусную пневмонию, протекающую в сочетании с острым респираторным дистресс- синдромом [3].

ОРДС вызывает диффузное повреждение альвеол в легочной ткани. В острой стадии заболевания происходит формирование гиалиновых мембран, что приводит к интерстициальному утолщению и отеку с последующей пролиферацией фибробластов.

Таким образом, COVID-ассоциированный ОРДС вызывает типичное диффузное альвеолярное поражение легких. У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, развитие фиброза легких становится патогномичным для данного заболевания. Исследования показывают, что у 17% пациентов при компьютерной томографии легких (КТ) обнаружены фиброзные изменения легочной ткани. На данный момент установлено, что в процессе выздоровления альвеолоциты могут быть замещены фиброзирующей тканью, поэтому у пациентов, перенесших ОРДС на фоне COVID-19, может сформироваться стойкое фиброзирование легких.

Изначально считалось, что патогенез ОРДС в результате COVID-19, а соответственно и механика легких, отличается от обычного ОРДС. Некоторые более поздние исследования показывают, что такой разницы нет [4]. Тем не менее, это принципиально не изменяет тактики ведения тяжелых пациентов и возможных клинических исходов заболевания.

Развитие ОРДС у больных с тяжелой формой требует применения инвазивной ИВЛ, при этом параметры ИВЛ становятся более жесткими. Для обеспечения адекватного газообмена пиковое давление в легких повышают более 30 см водного столба (вод. ст.), что приводит к развитию баротравмы, внося дополнительный вклад в фиброзирование и рубцевание альвеолярной ткани. В результате возникает проблема вынужденной ятрогении на фоне патогномичных изменений в легких [5]. Интенсивная регуляция параметров газообмена приводит к развитию баротравмы, при том, что легочная ткань изначально подвержена характерным патологическим процессам [6]. Фундаментальные исследования показывают, что повторяющееся перерастяжение или спадание альвеол при каждом дыхательном цикле может вызывать локальное и системное воспаление [7].

В настоящее время для обеспечения адекватного газообмена используют метод В-В ЭКМО. Это позволяет компенсировать дыхательную недостаточность, не задействуя легкие [8]. Однако проблема восстановления структуры и нормального функционирования легочной ткани остается актуальной.

Чтобы избежать и/или уменьшить последствия использования «жестких параметров» механической вентиляции легких, было решено дополнительно

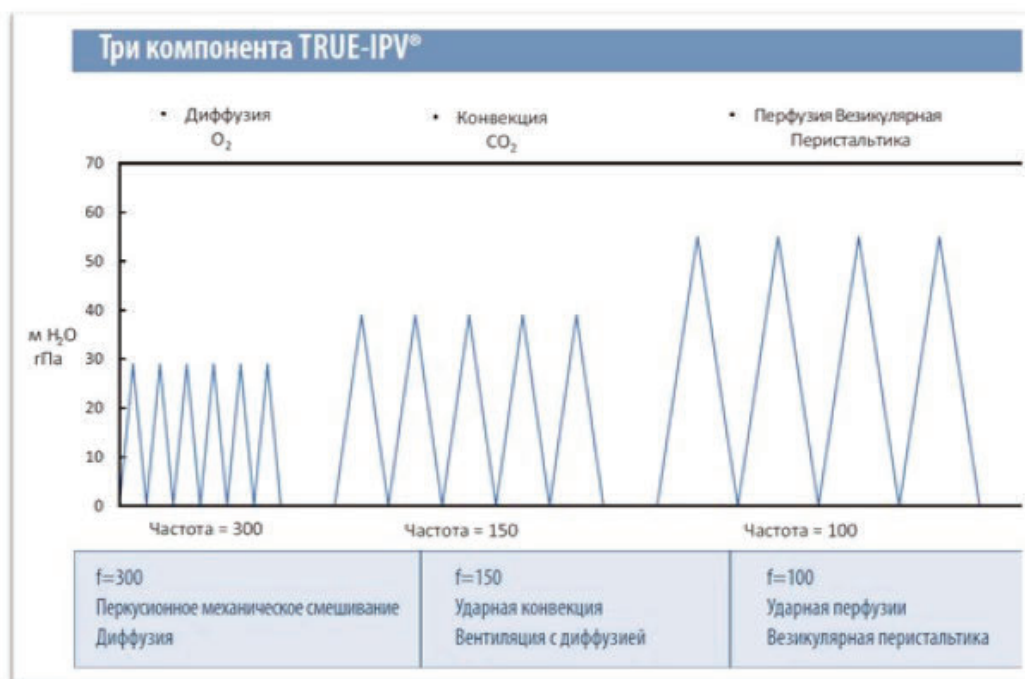


Рис. 1. Три компонента TRUE-IPV (1-е издание) первая публикация – февраль 2020 Percussionaire Corporation (страница 6)
Fig. 1. Three Components of TRUE-IPV (1st edition) first publication – February 2020 Percussionaire Corporation (page 6)

применить метод высокочастотной осцилляторной вентиляции аппаратом Percussionaire IPV-2C в составе комплексной респираторной терапии при ОРДС. Как правило, в отделениях реанимации и интенсивной терапии ИПВЛ не используется как метод терапии при ОРДС. Эта методика широко используется в отделениях терапевтического профиля с obstructivными заболеваниями легких.

В нашем случае мы демонстрируем эффективное применение ИПВЛ при ОРДС с положительным результатом в виде выздоровления пациента с минимальными рестриктивными изменениями легочной ткани. Это связано со свойствами методики, воздействующие на поврежденные легкие способствуя эвакуации вязкого секрета из трахеобронхиального дерева, также методика предотвращает ателектазирование воспаленных альвеол и баротравмы легких, и вносит немало важный вклад выздоровлении пациентов при ОРДС.

Метод высокочастотной вентиляции был разработан в 80-х г.г. и изначально применялся для лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью в результате поражения дымом и у ожоговых больных [9]. Дальнейшие исследования показали улучшение газообмена в случае неэффективности традиционной ИВЛ у пациентов с ОРДС, однако, несмотря на описанные положительные эффекты, этот метод не является частью терапии дыхательной недостаточности. В настоящее время он нашел свое применение в неонатологии и педиатрии, а также у больных с хронической obstructivной болезнью легких (ХОБЛ) и муковисцидозом с целью удаления слизи из бронхиального дерева [10].

Есть данные, что высокочастотная вентиляция показала свою эффективность в терапии тяжелого ОРДС для предотвращения ИВЛ-индуцированного

повреждения легких, а также в ситуациях пневмоторакса, интерстициальной эмфиземы легких [11].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция является одним из типов высокочастотной вентиляции, сочетая высокочастотную осцилляторную вентиляцию с механической вентиляцией. Считается, что она имеет меньший риск баротравмы, а также улучшает оксигенацию по сравнению с одной только традиционной вентиляцией. Высокочастотную вентиляцию часто сочетают с традиционной ИВЛ, а в некоторых случаях даже полностью заменяют ее в попытке уменьшить ятрогенное повреждение.

При ИПВЛ высокочастотные перкуссионные импульсы в диапазоне 60-330 циклов в минуты, своеобразные “воздушные толчки”, которые подаются в дыхательные пути с определенной частотой и накладываются на дыхательную волну, формируя низкочастотный дыхательный объем (рис.1). Это позволяет улучшить газообмен, повышая диффузию кислорода, при этом не повышая давление в дыхательных путях, таким образом, исключается вероятность баротравмы [12]. Вместе с этим происходит рекрутирование (вовлечение в газообмен) альвеол легких, мобилизация и эвакуация мокроты, усиление процессов диффузии и улучшение бронхиального кровотока и микроциркуляции структур легких, что позволяет улучшить ФОЕ, удаление CO_2 (рис.2).

У нашего пациента использовали респираторную терапию TRUE-IPV, что обеспечило перкуссионный субгидальный газообмен в дыхательных бронхолах со связанной мобилизацией альвеол, поддерживая минимальное среднее повышение интраторакального давления при выдохе для периферической стабилизации легких (рис. 3). Это обеспечивает механическую вентиляцию для обеспечения рекрутирования периферического легкого,



Рис. 2. Диаграмма рекрутирования легких (1-е издание) первая публикация – февраль 2020 Percussionaire Corporation (страница 7)
Fig. 2. Lung Recruitment Chart (1st edition) first publication – February 2020 Percussionaire Corporation (page 7)

минимизируя при этом потенциал для искусственной баротравмы.

TRUE-IPV терапия может быть реализована только с использованием Phasitron 5. Таким образом обеспечена механическая вентиляция для рекрутирования периферического легкого, при этом потенциал для искусственной баротравмы становится минимальным.

Данный метод предназначен для предотвращения дефлирования бронхиальных рекрутированных дыхательных путей и альвеол в конечное положение покоя во время каждой дефляции выдоха легкого (рис.2).

Выполняется следующим образом:

Дыхательный объем положительного давления, как правило, поставляется в миллисекунды с отношением длительностей вдоха и выдоха (аппроксимация 1:2,5) при эндобронхиальной скорости доставки от 100 до 300 циклов в минуту. Легкое наполняется по этапам шагом, накаченным к выбранному пиковому положительному давлению (колебательному равновесию), которые циклически поддерживаются, позволяя пациенту спонтанно дышать с помощью программы колебаний в любое время. Для рекрутирования и извлечения эндобронхиального секрета создается ньютоновское действие по нагнетанию.

При более длительном времени выдоха, чем время вдоха (отношение длительностей вдоха и выдоха около 1:2,5) и выбранной частоте циклов от 100 до 300 циклов в минуту, периферическим дыхательным путям и альвеолярному давлению не разрешается достигать давления окружающего воздуха до начала следующей субтидальной подачи (повторное повышение давления).

Периферические дыхательные пути и альвеолярная проходимость обычно сохраняются до того, как может произойти захват воздуха из дыхательных путей на периферическом конце. Это важно для пациентов с ограничениями бронхиального кровотока,

вторичными по отношению к отеку слизистой и подслизистой оболочки и удержанию секрета дыхательных путей, которые часто связаны с периферическими легочными инфекциями.

Эта циклическая перкуссионная эндобронхиальная субтидальная вентиляция, рассчитанная на миллисекунды, рекрутирует и поддерживает периферические дыхательные пути, обеспечивая альвеолярный газообмен без поддержания альвеолярной гиперинфляции.

Непрерывный пульсирующий перкуссионный субтидальный приток служит для постепенного рекрутирования бронхиальных дыхательных путей, обеспечивая альвеолярный газообмен без поддержания альвеолярной гиперинфляции.

После рекрутирования периферических легких в набранных бронхиолах и альвеолах поддерживается минимальное циклическое колебательное постоянное положительное давление выдоха для поддержания проходимости набранных структур в течение периода выдоха.

Это внутрилегочное удержание давления в конце выдоха помогает поддерживать функциональную остаточную емкость (ФОЕ) между импульсами. Во время программирования рекрутирования легких TRUE-IPV, трахеально-бронхиальное древо вентилируется в окружающую среду во время фазы циклического выдоха каждого доставленного субтидального объема во время планирования колебательного постоянного положительного давления (CIPAP) (рис.3).

Во время программирования постоянного положительного давления (CIPAP) создаются возвратно-поступательные градиенты потока воздуха, чтобы доставлять и восстанавливать эндобронхиальные субтидальные объемы из бронхиол и альвеол легких.

Перкуссионные эндобронхиальные субтидальные поступления производят направленное сжижающее «зачистное действие» внутри сосудов



Рис. 3. Протокол рекрутирования легких (1-е издание) первая публикация – февраль 2020 Percussionaire Corporation (страница 7- 8)
Fig. 3. Lung Recruitment Protocol (1st edition) first publication – February 2020 Percussionaire Corporation (page 7-8)

кровоснабжающие стенки расширенных альвеол и эндобронхиальных дыхательных путей. Это называется усиленное легочной везикулярной перистальтикой.

Система Phasitron использует уникальное устройство вентури в качестве предохранительной муфты, защищающей легкие от избыточного давления. Автоматически подстраиваясь к сопротивлению легких, аппарат Phasitron с точностью и безопасном режиме обеспечивает оптимальный поток воздуха, необходимый для альвеолярного пространства. При низком сопротивлении легких, к примеру, в случае податливости/растяжения легкого, весь воздух, поданный за один импульс перкуссионатора, попадает в отверстие устройства вентури. За каждый импульс в устройство вентури может поступать четырехкратный объем дополнительного воздуха. Захваченный в условиях низкого давления воздух автоматически заполняет доступное легочное пространство (рис.2). Phasitron 5, непрерывно и мгновенно реагируя, обеспечивает умеренное и безопасное давление даже в поврежденном легком.

При сочетании двух методик, ЭКМО и ИПВЛ, снижается необходимость применения бронхо- и муколитиков, которые малоэффективны при ОРДС, в связи с особенностями респираторной поддержки, так как ИПВЛ улучшает поток выдыхаемого воздуха, открывая коллабированные дыхательные пути, тем самым способствуя эвакуации слизистого компонента трахеобронхиального дерева. Более того, изменения воздушного потока в каждом высокочастотном цикле приводят к «сдвигу» механики кли-

ренса слизи, создавая условия для кашлевых или кашлеподобных состояний.

Учитывая сложность лечения и восстановления больных в последствии перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) тяжелого течения, представлено описание клинического наблюдения: успешное применение метода ИПВЛ на ЭКМО.

Клинический пример О пациенте

Пациент М., 67 лет в начале марта был доставлен в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) № 2.

Состояние крайне тяжелое, сознание медикаментозно угнетено, проводилась вазопрессорная терапия. Дыхание по средствам ИВЛ и ЭКМО.

Анамнез истории болезни

Из медицинской документации и со слов родственников наследственный и аллергический анамнезы не отягощены, имеются хронические заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, остеохондроз, диффузный эутиреоидный зоб. Эпидемиологический анамнез не осложнен.

Заболевание началось во второй половине января с повышения температуры тела до 37,7°C, першения в горле, общей слабости. Наблюдался амбулаторно, получал антибактериальную терапию Азитромицин 500 мг в сутки.

На 2-е сутки от начала заболевания в связи с ухудшением самочувствия и нарастанием лихорадки до

38,8°C пациенту сделан мазок из носа и ротоглотки на SARS-CoV-2, получен положительный результат.

На 3-е сутки от начала заболевания пациент госпитализирован по неотложным показаниям в инфекционное отделение ЦВГК им. П.В. Мандрыка, с диагнозом: Внебольничная двухсторонняя пневмония КТ1, вирусной этиологии (коронавирусная инфекция ПЦР SARS-CoV-2) где находился на лечении в течение 37 суток. С середины февраля пациент переводится в ОРИТ, ввиду ухудшения состояния, в связи прогрессирования дыхательной недостаточности (ДН). Проводимая респираторная терапия в виде неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), далее инвазивная вентиляция легких не привела к желаемому результату. В ходе лечения отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования ДН до 3 степени, вследствие развития двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-4), буллезной трансформации обоих легких, двустороннего гидроторакса, пневмомедиастинума, двустороннего напряженного тотального пневмоторакса. Двукратно выполнен торакоцентез, дренирование плевральных полостей по Беллау. Также развития острого респираторного дистресс-синдрома и развития осложнений в виде полиорганной недостаточности, сепсиса, септического шока.

С целью дальнейшего лечения пациент был транспортирован бригадой ЭКМО центра в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для дальнейшего лечения.

Физикальная диагностика

На момент осмотра в ОРИТ ЦВГК им. П.В. Мандрыка состояние больного крайне тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена полиорганной недостаточностью: Дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней субтотальной внутрибольничной пневмонии, фиброза лёгких с буллезной трансформацией, разрывом булл и развитием двустороннего пневмоторакса.

Сердечно-сосудистой недостаточностью с высокими дозами вазопрессорной поддержки на фоне сепсиса, септического шока. Печеночно-клеточной недостаточностью. Неврологическая недостаточность (церебральная на фоне гипоксии, полинейромиопатии критических состояний). Белково-энергетическая, интестинальная недостаточность вследствие сепсиса и катаболизма. Пациент жалоб не предъявляет ввиду седации и релаксации по шкале RASS-4. Кожа и слизистые умеренно бледные, физиологической влажности, теплые. Тургор тканей снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены. В области крестца влажный пролежень 8х9см, обработан. В обеих плевральных полостях установлены дренажи с активной системой аспирации, по левому зонду без отделяемого, по правому около 300 мл серозно-геморрагического отделяемого.

Осуществлялась респираторная поддержка в вспомогательном режиме вентиляции с контролем по объёму (SIMV-VC) со следующими параметрами: фракция кислорода (FiO_2) 100%, пиковое давление вдоха (PIP) 40 см водного столба (см вод. ст.), давление в конце выдоха (PEEP) 14-16 см вод. ст., дыхательный объём (V_t) 280 мл, частота дыхатель-

ных движений (f) 24 в минуту, минутный объём (MV) 6,7 л в минуту при этом удавалось достичь насыщение кислородом крови до (SpO_2) 87-89%. Аускультативно дыхание жесткое, ослабленно в нижних отделах, хрипов влажные множественные по всей легочной поверхности. Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Нестабильные показатели гемодинамики поддерживали инфузией норадреналина до достижения параметров артериального давления (АД) 130/70 мм ртутного столба (мм рт. ст.), при этом частота сердечных сокращений (ЧСС) была 86 в минуту. Пульс ритмичный, симметричный. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул жидкий однократный. Мочеотделение по уретральному катетеру, диурез соответствует инфузионной нагрузке.

Основной диагноз: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (коронавирусная инфекция ПЦР-положительна от 23.01.21г.). Крайне тяжёлое течение.

Осложнения основного диагноза: ОДН. Буллезная трансформация обоих легких. Двусторонний гидроторакс. Пневмомедиастинум. Сепсис. Септический шок. СПОН (церебральная, печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая, белково-метаболическая).

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 2 ст, риск ССО 3. ИБС. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. НК 2а. Хронический колит. Дивертикулёз толстой кишки. ДГПЖ. Отрубевидный лишай. Эутиреоидный зоб.

Динамика и исходы

Кислотно-основное состояние (КОС) артериальной крови до начала проведения ЭКМО: водородный показатель (pH) 7,28 мм рт. ст., парциальное напряжение кислорода (pO_2) 44,9 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2) 68,2 мм рт. ст. Учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, неэффективность механической вентиляции легких, а также с целью коррекции критической респираторной гипоксемии было решено начать проведение В-В ЭКМО.

Пациент был подключен к аппарату ЭКМО (Maquet Rotaflow PLS, Германия) выездной бригадой ЭКМО-Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по схеме: бедренная вена - внутренняя яремная вена со скоростью потока (V) 4,5 л в минуту из заборной канюли и потоком свежих газов ($Flow O_2$) 5 л в минуту, FiO_2 100%, 2200 оборотов в минуту (RPM), давление на заборной канюле (Рдост.) 9 мм рт. ст., давление на возвратной канюле (Рвозв.) 120 мм рт. ст., на фоне постоянной антикоагуляции гепарином 500 ЕД в час.

В течение первого часа после начала работы аппарата В-В ЭКМО удалось уменьшить «жесткие» параметры ИВЛ: FiO_2 40%, PIP 14 см вод. ст., PEEP 10 см вод. ст., f 10 в минуту, при V_t достигала 100-150 мл, MV 1.5- 2.0 литра в минуту, SpO_2 97-99%, КОС артериальной крови - pH 7,35 мм рт. ст., pO_2 55,7 мм рт. ст., pCO_2 38,0 мм рт. ст.

Далее пациент был транспортирован в ОАР №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для дальнейшего лечения.

При выполнении компьютерной томографии легких на момент поступления отмечалось наличие субтотальной инфильтрации паренхимы легких, по всей видимости, воспалительного характера, частичное ателектазирование легких, в S2,4,6 справа, в S10 слева - воздушные полости в результате деструкции легочной ткани (буллы), двусторонний пневмо-гидроторакс, эмфизема мягких тканей на уровне грудной стенки справа.

Лабораторные показатели при поступлении: лейкоцитоз 14,9 тыс/л, гемоглобин 78 г/л, СРБ 39,7 мг/л, прокальцитонин 0,46 нг/мл; КОС артериальной крови – pH 7,46 мм рт. ст., pO_2 59,9 мм рт. ст., pCO_2 35,0 мм рт. ст., лактат 1,4 ммоль/л.

Учитывая наличие ОРДС, множественные бронхо-плевральные свищи, снижение дыхательного объема, применение только ИВЛ с агрессивными параметрами спровоцировало баротравму. Поэтому нами было принято решение с первых суток поступления пациента в клинику о постоянном применении ИПВЛ аппаратом Percussionaire IPV-2C со следующими показателями: среднее давление в дыхательных путях 25 см вод. ст., частота осцилляций 3,3 Гц, амплитуда 35 см вод. ст., отношение длины вдоха к выдоху 1:1. Данный способ был выбран с целью увеличить диффузную вентиляцию в области газообмена легких, что позволяет увеличить функциональную остаточную емкость (ФОЕ), элиминацию CO_2 , мобилизацию секреции дыхательных путей и рекрутирование легких. В динамике пациент переведен на вспомогательный режим вентиляции ИВЛ по давлению с возможностью спонтанного вдоха на протяжении всего дыхательного цикла (BiLevel-PSV) с параметрами: постоянное верхнее давление (PEEP_h) 14 см вод. ст., постоянное нижнее давление (PEEP_l) 4 см вод. ст., поддержка давления (Ps) 14 mbar, FiO_2 60%, f 12 в мин, Vt до 150 мл, MV 1,5 л/мин.

Одновременно проводилась В-В ЭКМО с параметрами: V 4,66 л, Flow O_2 5 л, FiO_2 100%, RPM 2200 оборотов в минуту, Рдост. 9 см вод. ст., Рвозв. 120 см вод. ст.

На этом фоне аускультативно дыхание жесткое на верхушках, также выслушиваются проводные сухие хрипы, в нижних отделах легких дыхание не выслушивается. Sat 97%, КОС артериальной крови: Ph 7,4 мм рт. ст., PO_2 83,8 мм рт. ст., PCO_2 45,7 мм рт. ст., лактат 0,8 ммоль/л.

В обеих плевральных полостях дренажи, налажена активная аспирация с разрежением 1 атмосфера, активное поступление воздуха. С учетом нестабильной гемодинамики проводилась вазопрессорная поддержка норадреналином 0,13 мкг/кг/мин, на этом фоне АД 130/80 мм рт. ст.

В связи с предполагаемой длительной ИВЛ пациенту было выполнена ротационная пунктирно-дилатационная трахеостомия (ПДТ) по методу Фрова под ультразвуковым скринингом в режиме реального времени. Данная методика в нашем Центре исполь-

зуется у тяжелых реанимационных пациентов с нарушением свертывания крови и зарекомендовала себя как самая безопасная методика ПДТ.

После выполнения трахеостомии пациенту прекращена глубокая медикаментозная седация для оценки неврологического статуса, также в дальнейшем восстановление сознания для возобновления самостоятельного дыхания. Раннее спонтанное дыхание способствует уменьшению приобретенной в отделении интенсивной терапии слабости грудной мускулатуры, улучшению функциональной способности легких, снижению риска присоединения дополнительных инфекций, сокращая тем самым продолжительность пребывания в больнице, а следовательно, и стоимости лечения.

При уменьшении медикаментозной седации для вывода пациента на самостоятельное дыхание, отмечается психомоторной беспокойство, вызванного церебральной недостаточностью (гипоксическая, дисметаболическая), также с сочетанием полинейропатии критических состояний, что потребовало проведение неврологического динамического осмотра, выполнение электромиографии с дальнейшим подбором антипсихотической терапии в виде седации дексметомидином или пропофолом, при избыточном психомоторном возбуждении применяли атипичные нейролептики и началом ранней реабилитации первого порядка на реанимационной койке.

Проводимая терапия в отделение анестезиологии и реанимации №2: нутритивная поддержка; антибактериальная терапия препаратами (меропенем, тигециклин, колистат натрия); иммуномодулирующая иммуноглобулинами класса G, инфузионно-корректирующая терапия под контролем электролитов крови, антикоагулянтная терапия для проведения ЭКМО гепарином в титруемой дозе под контролем коагулограммы крови, заместительная гормональная терапия глюкокортикостероидами (гидрокортизона ацетат), тереоидными препаратами (левотероксина натрия).

На 4-е сутки от начала В-В ЭКМО: продолжена осцилляторная вентиляция аппаратом Percussionaire IPV-2C среднее давление в дыхательных путях 27 см вод. ст., частота осцилляций 3 Гц (180 в минуту), амплитуда 35 см вод. ст., отношение длины вдоха к выдоху 1:1, а также ИВЛ через трахеостомическую трубку в режиме BiLevel с параметрами: Ps 4 см вод. ст., FiO_2 21%, f 9 в мин, ЧДД 18 в минуту, Vt 300 мл, В-В ЭКМО с параметрами: объем 5,02 л/мин, 3000 об/мин, FiO_2 100%, с параметрами: RPM 2200 об./мин, V 4,0 л/мин, Рдост. 9 мм рт. ст., Рвозв. 120 мм рт. ст.

Лабораторно отмечено снижение маркеров воспаления: уменьшение лейкоцитоза - 12,9 тыс/л, СРБ 26,8 мг/л; гемоглобин 82 г/л; КОС артериальной крови Ph 7,37 мм рт. ст., pO_2 107 мм рт. ст., pCO_2 49,7 мм рт. ст., лактат 0,8 ммоль/л.

На 8-е сутки от начала В-В ЭКМО выполнена попытка отлучения от высокочастотной перкуссионной вентиляции, пациент переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку. На фоне инсuffляции увлажненного O_2 потоком 4–6 л

в минуту, при этом ЧДД 24 в минуту, SpO₂ 98-99%. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Продолжено В-В ЭКМО с параметрами: V 3,1 л/мин, RPM 2200 оборотов/мин. По дренажам из плевральных полостей - сброс воздуха и мутного серозно-геморрагического отделяемого в небольших количествах.

Отмечена стабилизация гемодинамики - без вазопрессорной поддержки АД 120/78 мм рт. ст.

Лабораторно положительная динамика с лейкоцитозом 10,6 тыс/л, гемоглобин 99 г/л, СРБ 8,5 мг/л; в КОС рН 7,49 мм рт. ст., pO₂ 64,9 мм рт. ст., pCO₂ 36,5 мм рт. ст.

В ходе лечения пациенту выполнен инструментальный скрининг для динамической оценки воспалительных изменений МСКТ ОГК. По данным компьютерной томографии в динамике возникло подозрение на бронхоплевральные свищи в S5 справа, в S8 слева, а также признаки интерстициального фиброза в легких, с сохраняющимися остаточными воспалительными явлениями.

На 13-е сутки от начала В-В ЭКМО параметры прежние, для улучшения эффективности тренировки спонтанного дыхания, эвакуации содержимого бронхо-трахеального дерева, микроциркуляции альвеол, пациенту продолжено ИПВЛ без ИВЛ, выполнено прямое подключение через трахеостомическую трубку с параметрами среднего давления в дыхательных путях 27 см вод. ст., частота осцилляций 3 Гц (180 в минуту), амплитуда 35 см вод. ст., отношение длины вдоха к выдоху 1:1, FiO₂ ~50% на этом фоне ЧДД 18-19 в минуту, SpO₂ 99%.

По дренажам из плевральных полостей продолжается сброс воздуха и мутное серозно-геморрагическое отделяемое в небольших количествах. На этом этапе хирургическое вмешательство и химический плевродез для устранения дефекта легких не были показаны по причине высокого риска инфекционных осложнений.

По результатам микробиологических посевов, по согласованию с клиническим фармакологом редуцирована антибиотикотерапия - отменены коли-стат натрия и тигециклин. Учитывая, что в посевах бронхо-альвеолярного лаважа выделена резистентная к флуконазолу *Candida glabrata* 10⁶, с целью купирования грибковой резистентной флоры назначен микафунгин.

На 15-е сутки работы ЭКМО параметры: V 3,0 л/мин, RPM 2000 об/мин, FlowO2 2 л/мин. Для облегчения эвакуации мокроты и улучшения микроциркуляции, продолжена ИПВЛ с параметрами: FiO₂ ~50%, с частотой 180 в мин, на этом фоне ЧДД 18 в минуту, SpO₂ 100%. На таких параметрах работы аппарата, КОС артериальной крови: рН 7,37, pO₂ 122,4 мм рт. ст., pCO₂ 36,2 мм рт. ст. С учетом сохраняющегося двустороннего пневмоторакса на фоне буллезной трансформации обоих легких и функционирующих бронхоплевральных свищей, пациенту выполнена эндоскопическая бронхоблокация клапанными бронхоблокаторами с двух сторон.

На 25-е сутки процедура ЭКМО завершена в связи с восстановлением газообменной функции

легких. У пациента отмечается положительная динамика в виде уменьшения бронхиального секрета, увеличения объема дыхания, проводится активизация пациента. Высоочастотная перкуссионная вентиляция прекращена, дыхание через трахеостомическую трубку ИВЛ в спонтанном режиме вентиляции (Spont) с параметрами: Ps 18 см вод. ст., РЕЕР 2 см вод. ст., FiO₂ 40%, на этом фоне Vt 480-520 мл, ЧДД 24-28 в мин, SpO₂ 94%.

Лабораторно лейкоциты 17,3 тыс/л, гемоглобин 102 г/л, СРБ 61,7 мг/л; КОС венозной крови рН 7,4 мм рт. ст., pO₂ 56,9 мм рт. ст., pCO₂ 46,3 мм рт. ст.

На 47-е сутки от госпитализации, проведено оперативное закрытие бронхоплевральных свищей под эндотрахеальным наркозом, выполнена видеоторакоскопия слева, ревизия плевральной полости, плевродез.

В отделении реанимации продолжена ИВЛ через трахеостомическую трубку в режиме Spont с параметрами: Ps 16 см вод. ст., РЕЕР 2 см вод. ст., FiO₂ 40%. На этом фоне Vt 500-550 мл, ЧДД 25-28 в мин, SpO₂ 95%.

На следующие сутки после операции выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки, на которой выявлены признаки апикального минимального пневмоторакса справа, двустороннего малого гидроторакса, двусторонней полисегментарной пневмонии.

Лабораторно к этому моменту лейкоцитоз 22,8 тыс/л, гемоглобин 108 г/л, СРБ 108,5 мг/л; в КОС артериальной крови рН 7,46 мм рт. ст., pO₂ 74,5 мм рт. ст., pCO₂ 30,0 мм рт. ст.

С учетом микробиологических посевов проведена коррекция антибактериальной терапии с заменой на меропенем и даптомицин.

На 71-е сутки от госпитализации, больной оставлен на самостоятельном дыхании через трахеостомическую трубку с инсuffляцией кислорода потоком 6 л/мин. На этом фоне ЧДД 19-22 минут, SpO₂ 98-99%.

Лабораторно лейкоцитоз 10,4 тыс/л, гемоглобин 92 г/л, СРБ 103,8 мг/л; в КОС венозной крови рН 7,38 мм рт. ст., pO₂ 34,0 мм рт. ст., pCO₂ 58,0 мм рт. ст.

Учитывая положительную динамику, пациент переведен в профильное отделение.

К 132-му дню госпитализации трахеостомическая трубка, дренажи и катетеры удалены, восстановлено самостоятельное питание обычной пищей. Пациент вертикализирован, самостоятельно передвигался около 2000 шагов в день. Сохранялась ДН 2 степени, однако дыхание самостоятельное с ЧДД 18-20 в минуту, при дыхании малым потоком 2 л/мин увлажненным кислородом, SpO₂ 98-99%, при дыхании атмосферным кислородом сатурация 92%.

Пациент выписан из стационара для дальнейшего амбулаторного наблюдения и реабилитации. Временную динамику течения заболевания пациента мы демонстрируем в таблице №1, в которой можно отображена динамика нарушения и восстановления функции внешнего дыхания.

Таблица

Временная шкала течения заболевания пациента
Timeline of the course of the patient's disease

1 - е сутки от начала заболевания	3- е сутки от начала заболевания	20-е сутки в госпитале	30-е сутки в госпитале	37- е сутки в госпитале	25-е сутки В стационаре ФМБА	132-е сутки В стационаре ФМБА
повышение температуры тела до 37,7°C. першения в горле общая слабость	ухудшение самочувствия лихорадка до 38,8°C положительный результат SARS-CoV-2 внебольничная двухсторонняя пневмония КТ1, вирусной этиологии госпитализация в стационар	нарастание ДН, снижение StO ₂ до 85% по КТ ОГК поражение легочной ткани до 90% начато проведение ИВЛ перевод в ОРИТ	двухсторонней пневмоторок с коллабированием легкого. установка плевральных дренажей серсис, септический шок интубация трахеи и перевод на ИВЛ	сепсис и септический шок сохраняются полиорганная недостаточность подключение к ЭКМО бригадой ФМБА перевод в стационар ФМБА подключение к высокочастотной осцилляторной вентиляции	ЭКМО завершена восстановление газообменной функции завершение ИПВЛ разрешение серсиса стабилизация гемодинамики	трахеостомическая трубка, дренажи и катетеры удалены. дыхание самостоятельное с ЧДД 18-20 атмосферным кислородом сатурация 93-94%. пациент выписан из стационара

Обсуждение

В современной научной литературе достаточно редко можно встретить публикаций, касающихся высокочастотной перкуссионной вентиляции легких в комбинации с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигацией, при ОРДС развивающегося при SARS-CoV-2. Использование этой методики лечения практикующими врачами в нашей стране это метод можно назвать казуистическим.

В настоящее время понимание клинического спектра COVID-19 основан на данных множества исследований. Основное внимание уделяется предотвращению потенциально опасных осложнений в виде дыхательной недостаточности и ОРДС.

При течении вирусной пневмонии в легких обнаруживаются неоднородные очаги воспаления и участки разной комплаентности. Стандартные стратегии ИВЛ задействуют спавшиеся альвеолы и уменьшают неоднородность распределения объема легких. Но наличие у пациента ОРДС параллельно с необходимостью применения ИВЛ, с агрессивными параметрами, вызвало чрезмерное перерастяжение альвеол и провоцировало развитие баротравмы. При некоторых крайне тяжелых клинических случаях, когда не справлялась механическая вентиляция легких пациентов подключали к В-В ЭКМО. Несмотря, вроде на полное обеспечение газообмена вено-венозной экстракорпоральной оксигенацией, снижения «жестких параметров» вентиляции, период восстановления газообменной функции легких и начала адекватного самостоятельного дыхания у реанимационных пациентов был длительным, с грубой инвалидизацией и высоким летальным исходом в данной когорте пациентов. Поэтому в нашем Центре проводился постоянный поиск дополнительных методов способствующих уменьшению респираторной поддержки и переходу к адекватному самостоятельному

ному дыханию, без грубых функциональных потерь легких, где был отмечен ИПВЛ.

На момент начала терапии ИПВЛ пациент находился на терапии с использованием традиционной ИВЛ. В ходе применения данной методики наблюдается снижение «жестких параметров» ИВЛ в виде высокого давления на выдохе в дыхательных путях, пикового давления на вдохе у пациента до безопасных, с переходом на спонтанный режим вентиляции, увеличением дыхательного объема, стабилизации гемодинамики.

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких является одним из типов высокочастотной вентиляции, сочетая высокочастотную осцилляторную вентиляцию с механической вентиляцией. Считается, что она имеет меньший риск баротравмы, а также улучшает оксигенацию по сравнению с одной только традиционной вентиляцией. ИПВЛ часто мы сочетали с традиционной ИВЛ, а в некоторых случаях даже полностью заменяли ее в попытке уменьшить повреждения респиратором легкие пациента с ОРДС.

Мы начали применять ИПВЛ у пациентов с тяжелыми респираторными нарушениями и их последствиями в виде деструкции легочной ткани, рефрактерными к стандартной ИВЛ, на фоне проводимой В-В ЭКМО. Интрапульмональная перкуссионная осцилляция легких подразумевает, что модальность вентиляции способна обеспечить 180–220 и более циклов в минуту или более субфизиологических дыхательных объемов (смотри Рисунок №1).

По сравнению с ИВЛ, ИПВЛ может обеспечить эквивалентные или более высокие уровни оксигенации и вентиляции при более низком пиковом и среднем давлении в дыхательных путях, тем самым снижая риск повреждения легких, связанного с ИВЛ. ИВЛ создает турбулентный поток газа в

легких, поскольку требует доставки большего объема газа за более короткий промежуток времени. Напротив, высокочастотные ударные выбросы газа, производимые ИПВЛ, приводят к более ламинарному паттерну газа, что приводит к более эффективной и ускоренной доставке кислорода в альвеолы [13,14]. Конечным результатом этой эффективной формы газообмена является усиленная оксигенация, вентиляция, рекрутирование альвеол и удаление легочного секрета и воспалительного элемента [15,16]. ИПВЛ может предложить все эти преимущества, не способствуя повреждению легких, связанному с ИВЛ, баротравме или нарушению гемодинамики, и поэтому мы считаем, что это следует учитывать при ОРДС у пациентов на В-В ЭКМО.

В нашем клиническом наблюдении мы демонстрируем наш опыт использования методики ИПВЛ, как метода, который позволяет обеспечить перкуссионный субтидальный газообмен в дыхательных бронхиолах связанной мобилизацией альвеол, при этом поддерживая минимальное среднее повышение интраторакального давления при выдохе для периферической стабилизации легких (смотри Рисунок №3). Это позволило нам, обеспечивать механическую вентиляцию для обеспечения рекрутирования «периферического легкого», минимизируя при этом потенциал для искусственной баротравмы, что позволяет увеличить дыхательный объем, приводящие у улучшению газообмена легких, что существенно ускорить отлучения от В-В ЭКМО. Раньше без применения ИПВЛ отлучение от В-В ЭКМО, перевод на самостоятельное дыхание, удавалось в единичных клинических случаях и занимало большой промежуток времени нахождения в реанимационном отделении у данной когорты пациентов. Экстракорпоральная мембранная оксигенация стала важной терапией спасения в лечении наших пациентов в критическом состоянии, страдающих дыхательной и сердечной недостаточностью, у которых респираторная терапия оказывается на максимальных небезопасных настройках ИВЛ и фармакологической поддержке оказалась неэффективной. На фоне применения ИПВЛ нами наблюдалось у реанимационных пациентов улучшение мобилизации и удалении трахеобронхиального секрета, усиление процессов диффузии, так же улучшение бронхиального кровотока и микроциркуляции, как следствие улучшение процессов газообмена, устранение ограничений воздушного потока и «воздушных ловушек» (авто РЕЕР, авто – ПДКВ). Также по данным инструментального скрининга постепенное нивелирование воспалительного процесса, с умеренно выраженным фиброзированием легких.

Стоит, однако, отметить, что в ряде клинических исследований показали отсутствие эффективности при использовании исключительно высокочастотной искусственной вентиляции легких у больных с ОРДС в качестве монотерапии, так как это не снижало показатели смертности. Например, в исследо-

вании OSCILLATE установлено отсутствие пользы и безопасности при раннем применении данного метода у больных ОРДС, так это повышало показатели смертности, что могло быть связано с более высоким средним давлением в дыхательных путях и с более широким использованием седативных и вазоактивных препаратов, нервно-мышечных блокаторов, что нет у ИПВЛ [17].

В большинстве ситуаций применение высокочастотной ИВЛ позволяет добиться улучшения в случае критических нарушений дыхания, как минимум на некоторое время. Отсутствие эффекта, как правило, является следствием ошибочно выбранной стратегии дыхательной терапии – когда не полностью учтен характер заболевания пациента, не учтены полностью технические характеристики прибора либо не учтены полностью оба из указанных факторов [18]. Неадекватно выбранная стратегия высокочастотной ИВЛ может привести к повреждению легких вследствие баротравмы и быстрому ухудшению состояния пациента. Наше клиническое наблюдение продемонстрировало, что применение интрапульмональной перкуссионной осцилляции легких в качестве дополнительной терапии у пациентов с ОРДС, способствует скорейшему улучшению функций легких и перевода на самостоятельное дыхание.

Заключение

Комбинированная терапия, включающая применение традиционной механической вентиляции легких с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией и интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких оказывает положительное влияние на скорейшее восстановление и реабилитации легочной ткани, предупреждая стойкое её фиброзирование, и позволяет повысить эффективность дальнейшей реабилитации у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2.

Учитывая, что ЭКМО является ограниченным ресурсом со значительными затратами и рисками для пациента, поэтому следует придерживаться любой разработкой в лечение, которая может позволить сократить продолжительность экстракорпоральной поддержки организма.

Однако дальнейшие исследования, безусловно, необходимы в направлении методики интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным синдромом на экстракорпоральном обеспечении. На основании нашего опыта, интрапульмональную перкуссионную вентиляцию легких можно рассматривать как метод, который существенно вносит вклад в улучшение газообменной функции легких, сокращению сроков нахождения пациентов на экстракорпоральной мембранной оксигенации легких, скорейшей декануляции пациентов, у которых механическая вентиляция легких изначально оказалась малоэффективна.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Праскурничий Е. А., Орлова О. С. Павлов Н. Б., Зенкова С. И. Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период Long-COVID. // Практическая медицина. 2022. №7. С.140-145 [Praskurnichiy Ye.A., Orlova O.S. Pavlov N.B., Zenkova S.I. Possibilities of Using a Heated Oxygen-Helium Mixture in Patients During the Long-COVID Period. *Prakticheskaya Meditsina* = Practical Medicine. 2022;7:140-145]. doi: 10.32000/2072-1757-2022-7-140-145.
2. Frizzelli A., Tuttolomondo D., Aiello M., Majori M., Bertorelli G., Chetta A. What Happens to People's Lungs When they Get Coronavirus Disease 2019? *Acta Biomed*. 2020 May 11;91;2:146-149. doi: 10.23750/abm.v91i2.9574. PMID: 32420938; PMCID: PMC7569635.
3. Fernandez-Restrepo L., Shaffer L., Amalakuhan B., Restrepo MI., Peters J., Restrepo R. Effects of Intrapulmonary Percussive Ventilation on Airway Mucus Clearance: A Bench Model. *World J Crit Care Med*. 2017 Aug 4;6;3:164-171. doi: 10.5492/wjccm.v6.i3.164. PMID: 28828301; PMCID: PMC5547430.
4. Tsang HF., Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, Ng LPW, Wong YKE, Pei XM, Li MJW, Wong SC. An Update on COVID-19 Pandemic: the Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Treatment Strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Jul;19;7:877-888. doi: 10.1080/14787210.2021.1863146. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33306423.
5. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Clinical Features and Differences from Typical Pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020 Jul;213;2:54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572965; PMCID: PMC7361309.
6. Khalil A, Aljohani A, Alemam B, Alshangiti F, Jeddo FA, Albadi H, Alshangiti HM, Almughazzawi R. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021 Dec 6;13;12:e20218. doi: 10.7759/cureus.20218. PMID: 34909348; PMCID: PMC8653920.
7. Lascarrou JB. COVID-19-Related ARDS: One Disease, Two Trajectories, and Several Unanswered Questions. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9;12:1345-1347. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00381-7. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653373; PMCID: PMC8510630.
8. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO. OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Feb 28;368;9:795-805. doi: 10.1056/NEJMoa1215554. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23339639.
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 13,1 17.11.2021 [Temporary Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19) Version 13,1 (17.11.2021) of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)] URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>
10. Lucangelo U, Fontanesi L, Antonaglia V, Pellis T, Berlot G, Liguori G, Bird FM, Gullo A. High Frequency Percussive Ventilation (HFPV). Principles and Technique. *Minerva Anesthesiol*. 2003 Nov;69;11:841-8, 848-51 (English, Italian). PMID: 14735024.
11. Marchenko SP, Scarlatescu E, Vogt PR, Naumov A, Bognenko S. Intermittent High-Frequency Percussive Ventilation Therapy in 3 Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2021 Feb 5;22:e928421. doi: 10.12659/AJCR.928421. PMID: 33542171; PMCID: PMC7872946.
12. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких: современная клиническая практика // Российский медицинский журнал. 2012. №26. С.13-21. [Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Intrapulmonary Percussive Ventilation in Practical Respiratory Medicine. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2012;26:1321 (In Russ.)].
13. Murthy PR, AK AK. High Frequency Ventilation. 2022 Sep 29: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL). StatPearls Publ., 2024 Jan. PMID: 33085298.
14. Odonkor PN, Stansbury L, Garcia JP, Rock P, Deshpande SP, Grigore AM. Perioperative Management of Adult Surgical Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Apr;27;2:329-44. doi: 10.1053/j.jvca.2012.09.023. Epub 2012 Dec 29. PMID: 23276594.
15. Standiford TJ, Morganroth ML. High-Frequency Ventilation. *Chest*. 1989 Dec;96;6:1380-9. doi: 10.1378/chest.96.6.1380. PMID: 2510975.
16. Kunugiyama SK, Schulman CS. High-Frequency Percussive Ventilation Using the VDR-4 Ventilator: an Effective Strategy for Patients with Refractory Hypoxemia. *AACN Adv Crit Care*. 2012 Oct-Dec;23;4:370-80. doi: 10.1097/NCI.0b013e31826e9031. PMID: 23095962.
17. Pillow JJ. High-Frequency Oscillatory Ventilation: Mechanisms of Gas Exchange and Lung Mechanics. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33;3; Suppl:S135-41. doi: 10.1097/01.ccm.0000155789.52984.b7. PMID: 15753719.
18. Nguyen AP, Schmidt UH, MacIntyre NR. Should High-Frequency Ventilation in the Adult Be Abandoned? *Respir Care*. 2016 Jun;61;6:791-800. doi: 10.4187/respcare.04584. PMID: 27235314.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-34-37

С.Ю. Михеев¹, В.И. Пустовойт¹, В.М. Михеева², К.А. Юрку¹, М.В. Иванов¹**УРОВЕНЬ АМПУТАЦИИ И ПРОЛАКТИН: ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ СПОРТСМЕНОВ-ПАРАЛИМПИЙЦЕВ**¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, РоссияЮрку

Контактное лицо: Юрку Ксения Алексеевна: ks_yurku@mail.ru

Резюме

Цель: оценить влияние уровня травматической ампутации нижних конечностей на концентрацию пролактина у спортсменов-паралимпийцев.

Материалы и методы: были проанализированы данные углубленного медицинского обследования 150 спортсменов с травматическими ампутациями нижних конечностей (члены сборных команд Российской Федерации), средний возраст которых составил $34,25 \pm 9,17$ лет, среди них женщин – 29 (19,3%), мужчин – 121 (80,7%) человек.

Результаты: выявлено, что у спортсменов-паралимпийцев с односторонними ампутациями уровень пролактина был статистически значимо выше при потере конечности на уровне бедра (163,00 и 227,40 мкМЕ/мл соответственно, $p=0,004$), при сравнении концентраций гормона у спортсменов с двусторонними ампутациями на уровне обеих голеней и обоих бедер статистически достоверных отличий не было обнаружено ($p=0,364$).

Заключение: у спортсменов с ампутациями на уровне бедра уровень пролактина статистически значимо выше, чем у спортсменов с ампутациями на уровне голени.

Ключевые слова: паралимпийский спорт, гормональный профиль, ампутации, пролактин

Для цитирования: Михеев С.Ю., Пустовойт В. И., Михеева В.М., Юрку К.А., Иванов М.В. Уровень ампутации и пролактин: особенности гормонального профиля спортсменов-паралимпийцев // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 34–37. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-34-37

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-34-37

S.Yu. Mikheev¹, V.I. Pustovoyt¹, V.M. Mikheeva², K.A. Yurku¹, M.V. Ivanov¹**Amputation Level and Prolactin: Features of the Hormonal Profile of Paralympic Athletes**International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²FSBEI HE SPbSPMU of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Contact person: Yurku Kseniya Alekseevna: ks_yurku@mail.ru

Abstract

Purpose: to evaluate the effect of the level of the lower extremities' traumatic amputation on the prolactin in Paralympic athletes.

Materials and methods: medical examination data of 150 athletes with traumatic amputations of the lower extremities (members of national teams of the Russian Federation) was analyzed, athletes' average age was $34,25 \pm 9,17$ years, were analyzed, among them women - 29 (19.3%), men - 121 (80.7%).

Results: it was revealed that in Paralympic athletes with unilateral amputations, the level of prolactin was statistically significantly higher with loss of a limb at the hip level (163.00 and 227.40 $\mu\text{IU/ml}$, respectively, $p = 0.004$), when comparing hormone concentrations in athletes with bilateral amputations no statistically significant differences were found in the level of both legs and both thighs ($p = 0.364$).

Conclusion: athletes with hip amputations have statistically significantly higher prolactin levels than athletes with calf amputations.

Keywords: paralympic sports, hormonal profile, amputation, prolactin

For citation: Mikheev SYu, Pustovoyt VI, Mikheeva VM, Yurku KA, Ivanov MV. Amputation Level and Prolactin: Features of the Hormonal Profile of Paralympic Athletes. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:34-37 (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-34-37

Введение

В настоящее время в условиях вооруженных конфликтов актуальным становится вопрос медицинского обеспечения лиц с поражениями опорно-двигательного аппарата, в том числе с ампутированными конечностями.

Как известно, адаптивный спорт играет ключевую роль в реабилитации людей с инвалидностью,

так как он способствует не только физическому восстановлению, но и оказывает положительное влияние на психологическое состояние и социальную интеграцию. Паралимпийское движение, как часть адаптивного спорта, в последние годы представляет широкой общественности зрелищные соревнования, а спортсмены-паралимпийцы ничуть не уступают олимпийским спортсменам в своем мастерстве. В

связи с этим в современной науке актуальным является вопрос индивидуального подхода к таким спортсменам с целью изучения их физиологических особенностей и повышения эффективности тренировочного процесса, достижения наивысших спортивных результатов [7, 9, 13, 14].

По данным Росстата, на территории России в 2023г. числилось 10933 тыс. инвалидов [8], а за последнее десятилетие частота детской инвалидности в странах мира увеличилась в два раза [2, 4, 13, 17]. Одной из ведущих причин инвалидности населения нашей страны и во всем мире являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. Доля первичной инвалидности вследствие таких заболеваний за последние четыре года увеличилась с 6,1 до 8,0% [3]. В настоящее время особенно отмечается неуклонный рост травматизма на фоне техногенных, природных и социальных факторов [3, 5].

Рядом отечественных и зарубежных авторов высказано много предложений, направленных на улучшение тренировочного процесса и повышение результативности спортсменов-паралимпийцев с ампутациями конечностей, однако в работах последних лет почти не уделяется внимания специфике подготовки таких спортсменов с точки зрения медицинского обеспечения [1, 6, 15, 16].

Цель исследования: оценить влияние уровня травматической ампутации нижних конечностей на концентрацию пролактина у спортсменов-паралимпийцев.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена на базе кафедры восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» в период с 2022 по 2024гг.

Вид научного исследования – ретроспективное когортное. Сбор ретроспективных данных углубленного медицинского обследования (УМО) на специально-подготовительном этапе годичного тренировочного цикла спортсменов-паралимпийцев с травматическими ампутациями нижних конечностей и спортсменов-олимпийцев произведен на глубину 10 лет в медицинских информационных системах МИАС и МЕДИАЛОГ (данные УМО с 2014 по 2024гг.). В исследование включали последнее, по данным систем, УМО спортсмена, если на специально-подготовительных этапах годичных тренировочных циклов их было несколько.

Сравнение групп спортсменов-паралимпийцев с разными уровнями травматической ампутации нижних конечностей выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе были проанализированы данные лабораторных исследований 150 спортсменов с травматическими ампутациями нижних конечностей,

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных
Descriptive statistics of quantitative variables

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q? – Q?
Возраст, M ± SD (лет)	34 ± 9	33 – 36
Рост, Me (см)	177,00	170,00 – 183,00
Вес, M ± SD (кг)	74,65 ± 16,96	71,91 – 77,38
ИМТ, Me (кг/м ²)	23,51	20,94 – 26,46
ППТ, M ± SD (м ²)	1,90 ± 0,25	1,86 – 1,94
Пролактин, Me (мкМе/мл)	203,90	152,45 – 271,90

средний возраст которых составил 34,25 ± 9,17 лет, среди них женщин – 29 (19,3%), мужчин – 121 (80,7%) человек. Медиана ИМТ составила 23,51 кг/м², средние значения ППТ – 1,90 ± 0,25 м². Выборку составили спортсмены из академической гребли (13 чел., 8,7%), баскетбола на колясках (7 чел., 4,7%), легкой атлетики (38 чел., 25,3%), волейбола сидя (11 чел., 7,3%), паратриатлона (17 чел., 11,3%), следж-хоккея (22 чел., 14,7%), плавания (27 чел., 18%), лыжных гонок и биатлона (9 чел., 6%) и горнолыжного спорта (6 чел., 4%). Описательная статистика количественных переменных представлена в табл. 1.

Среди 150 испытуемых с травматическими ампутациями нижних конечностей 13 (8,7%) имели травму на уровне нижней трети голени, 18 (12,0%) – на уровне средней трети голени, 26 (17,3%) – верхней трети голени; 12 (8,0%) – нижней трети бедра, 26 (17,3%) – средней трети бедра, 30 (20,0%) – верхней трети бедра. Двустороннюю ампутацию на уровне голени имели 13 (8,7%) спортсменов, двустороннюю ампутацию на уровне бедер – 12 (8,0%) спортсменов. Для удобства статистической обработки спортсмены были разделены на четыре группы в зависимости от уровня травмы: голень, бедро, обе голени, оба бедра.

Был проведен сравнительный анализ концентраций пролактина у спортсменов с ампутациями на разном уровне, отдельно по односторонним и двусторонним ампутациям (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ концентраций пролактина в зависимости от уровня ампутации
Comparative analysis of prolactin concentrations depending on the amputation level

Уровень ампутации	Пролактин (мкМе/мл)		p
	Me	Q?– Q?	
Односторонние ампутации			
Бедро	227,40	172,50 – 297,50	0,004*
Голень	163,00	134,60 – 232,45	
Двусторонние ампутации			
Оба бедра	244,50	189,25 – 262,00	0,364
Обе голени	176,90	172,30 – 222,10	

Выявлено, что у спортсменов-паралимпийцев с односторонними ампутациями уровень пролактина был статистически значимо выше при потере конечности на уровне бедра (163,00 и 227,40 мкМЕ/мл соответственно, $p=0,004$), при сравнении концентраций гормона у спортсменов с двусторонними ампутациями на уровне обеих голени и обеих бедер статистически достоверных отличий не было обнаружено ($p=0,364$).

Представленные в нашем исследовании данные, возможно, являются предпосылками к разработке отдельных референсных значений для спортсменов с ампутированными конечностями.

Пролактин – единственный гормон аденогипофиза, для которого не было найдено специфического гипоталамического либерина. Регуляция уровня пролактина осуществляется не путем обратной связи с органами-мишенями или какими-либо другими периферическими факторами, а за счет дофамина. Если мы будем рассматривать ампутированную нижнюю конечность как источник

боли, то ее сигнал проходит через ганглии дорзальных корешков. Исследователи пришли к выводам о роли пролактина в сенситизации нейрона. Если ганглии дорзальных корешков в ответ на стресс сильнее проводят боль, то логично предположить, что при наличии хронической будет выше уровень пролактина. [11].

Примечательно, что уровень пролактина неоднократно изучался на модели ампутации у животных. Так, введение экстрактов передней доли гипофиза или сырых экстрактов гормона роста может восстановить регенерацию конечностей у взрослых гипофизэктомированных тритонов [10, 12]. Возможно, более высокие уровни пролактина у спортсменов с ампутациями на уровне бедра связаны с остаточными явлениями аналогичных механизмов регенерации.

Выводы

У спортсменов с ампутациями на уровне бедра уровень пролактина статистически значимо выше, чем у спортсменов с ампутациями на уровне голени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Беленов В.Н., Дмитренко А.И. Современные тенденции развития теории и методики подготовки и различные подходы к тренировочному процессу параспортсменов в скоростно-силовых видах легкой атлетики // Актуальные проблемы теории и практики спортивной тренировки и оздоровительной физической культуры. 2020. Т.50. №11. С. 122-125.
- Брюхова К.Е. Современный паралимпийский спорт: перспективы его развития // Актуальные проблемы педагогики и психологии. 2022. Т.3. №12. С. 11-23.
- Гринин В.М., Шестемирова Э.И. О качестве жизни инвалидов-ампутантов в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т.28. №3. С.380-384.
- Коробенков Н.О., Кочетов С.С., Григоров П.А. Бионическое протезирование конечности // Сибирский медицинский журнал. 2019. №3. С. 22-27.
- Семенова С.А., Хрекин Д.О. Функциональный тренинг лиц с ампутацией нижних конечностей // Вестник спортивной науки. 2021. №2. С.35-39.
- Блохин С.А., Гейко Г.Д., Хайруллин А.Г. и др. Современное состояние и тенденции развития адаптивного спорта в России и за рубежом // Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта. 2019. Т.167. №1. С.34-39.
- Трунина А.А. Развитие паралимпийского спорта в России // Наука XXI века: актуальные направления развития. 2020. №1-2. С.244-248.
- URL: <https://rosstat.gov.ru/> Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс (дата обращения: 20.04.2024).
- Шестиловская Н.А. Продуктивные и непродуктивные копинг-стратегии паралимпийцев с различными типами нарушений // Журнал Белорусского государственного университета. Философия. Психология. 2020. №1. С. 95-101.
- Amram. A.V., Cutie S., Huang G.N. Hormonal Control of Cardiac Regenerative Potential // Endocrine Connections. 2021. Vol.10. No.1. P. R25-R35.
- Kolesnikova G.S., Malysheva N.M., Zuraeva Z.T., et al. Determination of Prolactin Reference Intervals in Different Age Groups // Problems of Endocrinology. 2023. Vol.69. No.3. P.16-23.
- Easterling M.R., Engbrecht K.M., Crespi E.J. Endocrine Regulation of Epimorphic Regeneration // Endocrinology. 2019. Vol.160. No.12. P. 2969-2980.
- Van den Hoek D., Beaumont P., Latella C. Athlete Impairments in Paralympic Sports // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2024. Vol.103. No.8. P. e111-e112.
- Kons R.L., Patatas J.M. Paralympic Sports Classification: Need for Research Based on the Athlete's Origin of Impairment // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2023. Vol.102. No.10. P. 929-930.
- MadzarT., MasinaT., Zaja R., et al. Overtraining Syndrome as a Risk Factor for Bone Stress Injuries Among Paralympic Athletes // Medicina (Kaunas, Lithuania). 2023. Vol.60. №1. P. 52.
- Parziale J. R., De Luigi A.J. Golf in the Paralympic Games // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2023. Vol.102. No.11. P. 1040-1041.
- Sawczuk D., Gać P., Poręba R., Poręba M. The Prevalence of Cardiovascular Diseases in Paralympic Athletes // Healthcare (Basel, Switzerland). 2023. Vol.11. No.7. P. 1027.

REFERENCES

- Belenov V.N., Dmitrenko A.I. Modern Trends in the Development of Theory and Methods of Training and Various Approaches to the Training Process of Para-Athletes in Speed-Strength Types of Athletics. Aktual'nyye Problemy Teorii i Praktiki Sportivnoy Treirovki i Oздorovitel'noy Fizicheskoy Kul'tury = Current Problems in the Theory and Practice of Sports Training and Health-Improving Physical Culture. 2020;50;11:122-125 (In Russ.).
- Bryukhova K.Ye. Modern Paralympic Sport: Prospects For its Development. Aktual'nyye Problemy Pedagogiki i Psikhologii = Current Problems of Pedagogy and Psychology. 2022;3;12:11-23 (In Russ.).
- Grinin V.M., Shestemirova E.I. On the Quality of Life of Amputees in the Russian Federation. Problemy Sotsial'noy Gigiyeny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny = Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine. 2019;28;3:380-384 (In Russ.).
- Korobenkov N.O., Kochetov S.S., Grigorov P.A. Bionic Limb Prosthetics. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2019;3:22-27 (In Russ.).
- Semenova S.A., Khrekin D.O. Functional Training for Persons with Lower Limb Amputation. Vestnik Sportivnoy Nauki = Bulletin of Sports Science. 2021;2:35-39 (In Russ.).
- Blokhin S.A., Geyko G.D., Khayrullin A.G., et al. Current State and Trends in the Development of Adaptive Sports in Russia and Abroad. Uchenyye Zapiski Universiteta im. P.F.Lesgafta = Scientific Notes of P.F.Lesgaft University. 2019;167;1:34-39 (In Russ.).
- Trunina A.A. Development of Paralympic Sports in Russia. Nauka XXI Veka: Aktual'nyye Napravleniya Razvitiya = Science of the XXI Century: Current Directions of Development. 2020;1-2:244-248 (In Russ.).
- Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (date of access: 04/20/2024) (In Russ.).
- Shestilovskaya N.A. Productive and Unproductive Coping Strategies of Paralympic Athletes with Various Types of Violations. Zhurnal

- Belorusskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Filosofiya. Psikhologiya = Journal of the Belarusian State University. Philosophy. Psychology. 2020;1:95-101 (In Russ.).
10. Amram A.V., Cutie S., Huang G.N. Hormonal Control of Cardiac Regenerative Potential. *Endocrine Connections*. 2021;10;1:R25-R35.
11. Kolesnikova G.S., Malysheva N.M., Zuraeva Z.T., et al. Determination of Prolactin Reference Intervals in Different Age Groups. *Problems of Endocrinology*. 2023;69;3:16-23.
12. Easterling M.R., Engbrecht K.M., Crespi E.J. Endocrine Regulation of Epimorphic Regeneration. *Endocrinology*. 2019;160;12:2969-2980.
13. Van den Hoek D., Beaumont P., Latella C. Athlete Impairments in Paralympic Sports. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2024;103;8:e111-e112.
14. Kons R.L., Patatas J.M. Paralympic Sports Classification: Need for Research Based on the Athlete's Origin of Impairment. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2023;102;10:929-930.
15. Madzar T., Masina T., Zaja R., et al. Overtraining Syndrome as a Risk Factor for Bone Stress Injuries Among Paralympic Athletes. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;60;1:52.
16. Parziale J.R., De Luigi A.J. Golf in the Paralympic Games. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2023;102;11:1040-1041.
17. Sawczuk D., Gać P., Poręba R., Poręba M. The Prevalence of Cardiovascular Diseases in Paralympic Athletes. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2023;11;7:1027.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-38-42

С.Ю. Михеев, В.И. Пустовойт, К.А. Юрку, М.В. Иванов

**ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ
СПОРТСМЕНОВ С АМПУТАЦИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Юрку Ксения Алексеевна: ks_yurku@mail.ru

Резюме

Настоящая статья посвящена особенностям медико-биологического сопровождения спортсменов с ампутациями конечностей. В работе представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, которые показывают, что такие спортсмены имеют ряд функциональных, физиологических и психологических особенностей. Статья может быть интересна специалистам в области спортивной медицины, реабилитации и физиологии, а также тренерам и спортсменам, работающим с людьми с ограниченными возможностями.

Ключевые слова: паралимпийский спорт, адаптивный спорт, ампутации, спортивная медицина

Для цитирования: Михеев С.Ю., Пустовойт В. И., Юрку К.А., Иванов М.В. Особенности медико-биологического сопровождения спортсменов с ампутациями конечностей // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 38–42. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-38-42

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-38-42

S.Yu. Mikheev, V.I. Pustovoyt, K.A. Yurku, M.V. Ivanov

Amputation Level and Prolactin: Features of the Hormonal Profile of Paralympic Athletes

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Yurku Kseniya Alekseevna: ks_yurku@mail.ru

Abstract

This article is devoted to the medical and biological support features for athletes with limb amputations. It presents data which show that such athletes have several functional, physiological and psychological characteristics. The article may be of interest to specialists in the field of sports medicine, rehabilitation, and physiology, as well as coaches and athletes working with people with disabilities.

Keywords: paralympic sports, adaptive sports, amputations, sports medicine

For citation: Mikheev SYu, Pustovoyt VI, Yurku KA, Ivanov MV. Features of Medical and Biological Support for Athletes with Limb Amputations. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:38-42. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-38-42

Введение

В настоящее время отмечается неуклонный рост травматизма на фоне техногенных, природных и социальных факторов [1, 6]. В структуре травм ампутаций конечностей занимают 0,7% от общего количества травмированного населения [4]. Ежегодно в Российской Федерации, в особенности на фоне вооруженных конфликтов, тысячи людей получают ранения конечностей, приводящие к ампутации [1, 5]. В современных локальных войнах такие ранения составляют 60-70% в структуре боевой травмы, они отличаются большей тяжестью повреждений, высокой частотой осложнений, требуют значительных финансовых затрат на сложное лечение и длительную реабилитацию [15].

Утрата нижней конечности неизбежно ведет к резкому ограничению двигательной активности, способствует возникновению метаболических и морфофункциональных нарушений, уменьшению функциональных резервов организма, выносливости

и толерантности к физической нагрузке, стойкому снижению трудоспособности и жизнедеятельности [29, 30]. Эти процессы отражаются на физическом, психологическом и эмоциональном состоянии человека, изменяя его социальный статус и снижая качество жизни [7].

Коморбидная патология

Крайне распространены коморбидные состояния среди лиц с травматическими ампутациями, как соматические, так и психологические. По данным исследования, включавшего крупную когорту лиц с травматическими ампутациями нижних конечностей, на фоне сопутствующей патологии средняя продолжительность жизни после ампутации составляет $9,9 \pm 5,7$ лет [12].

Исследователи из Шри-Ланки оценивали отдаленные коморбидные последствия у военнослужащих [18]. Так, у 77,6% испытуемых встречались фантомные боли, а по сравнению с трудоспособной группой наблюдалась достоверно более высокая

распространенность сахарного диабета (34,2%), гипертонической болезни (22,4%), остеоартрита коленного сустава (18,8%), болей в коленях (20%) и болей в спине (69,4%).

Ряд авторов отмечает повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с ампутациями. Интересно, что риск ИБС почти одинаков как при ампутациях пальцев рук, так и при высоких ампутациях нижних конечностей. Преобладающими клинически значимыми факторами считаются артериальная гипертензия (АГ), хроническая почечная недостаточность (ХПН), дислипидемия и инсулинорезистентность (ИР). Отмечено, что пациенты с ампутациями имеют более низкие уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), но более высокие показатели триглицеридов (ТГ) [10].

У большого числа людей с ампутированными конечностями в результате конфликтов в Ираке и Афганистане диагностируется остеопения и остеопороз, что увеличивает пожизненный риск развития патологических переломов и бросает вызов традиционным парадигмам лечения остеопороза [26, 28]. Данная патология может возникнуть из-за изменения нагрузки на суставы и мышцы, что приводит к локализованной разгрузочной остеопении [22]. У лиц с ампутациями нижних конечностей наблюдается значительное снижение минеральной плотности костей как в бедре, так и в конце культы, по сравнению с неповрежденной стороной [25, 31].

Отмечено, что молодые военнослужащие с травматическими односторонними ампутациями нижних конечностей могут подвергаться повышенному риску развития остеоартрита (ОА) коленного сустава по сравнению с лицами без ампутации [20]. По данным J. G. Wasser и соавт. [19], у 37,5% лиц с ампутациями ниже колена имелся ОА большеберцово-бедренного сустава, у 72,7% наблюдалась пателлофemorальная дегенерация. Эти результаты показывают, что после травматической ампутации ниже колена велик риск развития пателлофemorального конфликта. У военных с односторонними ампутациями ОА развивается значительно чаще как на ипси-, так и на контралатеральной стороне. У людей с ампутацией выше колена значительно чаще развивается ОА тазобедренного сустава и остеопения на ампутированной стороне, чем у людей с ампутацией ниже колена [21]. \ Распространенность ожирения среди людей с ампутированными конечностями значительно выше, чем в общей популяции. Определено, что в 50% случаев ожирение, ИР и сахарный диабет развиваются в первые 1,5 года после травмы [17]. Целью исследования D. R. Sprain и соавт. (2023) [27] было изучение состава жировых отложений у мужчин с травматической ампутацией нижних конечностей и определение того, существуют ли различия в составе жира в организме в зависимости от уровня ампутации. Мужчины с травматической потерей нижних конечностей имели более высокий процент жира в организме по сравнению с мужчинами без потери

конечностей, однако не имели отличий по компонентному составу жировой массы тела.

Отдельно обсуждаются кожные заболевания у лиц с ампутациями, к которым приводят как собственно повреждения кожи, так и повреждения нервных, скелетно-мышечных и сосудистых структур культи [16]. Поверхность культи представляет собой хрупкий кожный покров, склонный к кожным заболеваниям из-за многих факторов [13]. Так, культя, помещенная в лунку протеза, должна адаптироваться к влажной среде и противостоять силам сжатия и трения, к которым она плохо приспособлена, поэтому кожа в таких местах более уязвима, что приводит к образованию зоны локальной иммунной дисрегуляции, называемой районом иммунодефицита [14]. Этот термин включает в себя понятие о том, что кожные покровы культи более склонны к дерматологическим заболеваниям, таким как воспаления, инфекции и злокачественные новообразования [23]. E. Colgesen и соавт. (2014) [8] в своем исследовании отметили, что проблемы с кожей (дерматит, грибковая и бактериальная инфекция) наблюдались у 70% испытуемых с ампутациями, а положительные аллергенные пробы были в 45,7% случаев.

Физиологические особенности лиц с ампутациями

Ряд иностранных исследователей указывают на то, что лица с ампутациями нижних конечностей имеют явные отличия в физиологическом аспекте по сравнению с людьми без утраты конечности. R. H. Miller и соавт. (2023) [15] отмечают, что, в отличие от случая транстибиальной потери конечности, военнослужащие с трансфemorальной потерей конечности имеют более высокие метаболические затраты на ходьбу: метаболические затраты после потери конечности увеличиваются, в среднем, на 0,7–9,3%. По данным исследования авторов, метаболические затраты у молодых военнослужащих с трансфemorальной потерей конечности в среднем на 45% превышали показатели лиц без ампутации соответствующего возраста согласно биологической массе тела и на 20% - согласно общей массе.

H. Gong и соавт. (2023) [24] выявили, что ампутация у пациентов подразумевала дальнейшее усиление коагуляции, нарушение фибринолиза и эндотелиальную дисфункцию. Отмечено, что на фоне повреждения сосудов увеличивается количество циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток CD45+, CD34+, KDR+, полученных из кровотока вблизи культи [11].

Психологические особенности лиц с ампутациями

Отмечено, что психиатрическая заболеваемость после ампутации (например, большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство) встречается в 7,4–28% случаев [9]. Так, ученые из Турции, ретроспективно оценившие истории болезни 300 человек с травматическими ампутациями [12], отметили,

что ампутация ниже колена была наиболее распространенным уровнем (50,77% случаев). По данным анализа психологические расстройства были сопутствующим заболеванием у 37,56% лиц.

Выводы

Чаще всего подготовка спортсменов-паралимпийцев с ампутациями нижних конечностей осуществляется с использованием опыта подготовки условно здоровых спортсменов, что не всегда приводит к адекватному медицинскому обеспечению и достижению запланированных результатов. Так, Ю. Б. Казарьян (2022) [2] в своих исследованиях спортсменов в параканое отмечает необходимости принятия мер, направленных на решение проблем научного обоснования физической подготовки ампутированных, так как в научных работах не раскрыты особенности построения физической подготовки таких спортсменов с учетом их функционального

состояния. Автор справедливо отмечает, что применение в тренировочном процессе методик, которые не учитывают особенностей адаптации организма спортсменов с ампутациями нижних конечностей, не позволяет достичь необходимого уровня развития физических способностей и, как следствие, достижения высокого спортивного результата [3].

Одна из особенностей планирования подготовки спортсменов с ампутациями нижних конечностей – повышение количества применяемых восстановительных средств и процедур, взаимосвязь тренировок с процессом реабилитации, лечебными и профилактическими мероприятиями, коррекцией сопутствующих заболеваний. Как было сказано выше, это связано с рядом специфичных заболеваний и состояний, характерных для ампутированных, с нарушением координации движений и выполнения двигательных действий в неестественной биомеханике [2, 3].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гринин В.М., Шестимирова Э.И. Инвалидизация пациентов с ампутациями верхних и нижних конечностей // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022. Т. 30. № 3. С. 397-401.
2. Казарьян Ю.Б., Юламанова Г.М. Основные тенденции развития физических способностей высококвалифицированных гребцов с ампутациями нижних конечностей // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М.Акумуллы. 2022. Т. 62. № 1-3. С. 232-235.
3. Казарьян Ю.Б., Юламанова Г.М. Оценка эффективности модели построения физической подготовки высококвалифицированных гребцов на параканое с ампутациями нижних конечностей // Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта. 2022. Т. 203. № 1. С. 161-164.
4. Коробенков Н.О., Кочетов С.С., Григоров П.А. Бионическое протезирование конечностей // Сибирский медицинский журнал. 2019. № 3. С. 22-27.
5. Ряпина В.О., Червякова Е.Э. Исследование применения восстановительных средств для преодоления физического и психического утомления спортсменов-ампутированных в процессе тренировок // Физическое воспитание и спортивная тренировка. 2021. Т. 38. № 4. С. 123-129.
6. Семенова С.А., Хрекин Д.О. Функциональный тренинг лиц с ампутацией нижних конечностей // Вестник спортивной науки. 2021. № 2. С. 35-39.
7. Скрыбин А.И. Адаптивная физическая реабилитация лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата (ампутации конечностей) // Форум молодых ученых. 2020. Т. 46. № 6. С. 659-665.
8. Colgecen E., Korkmaz M., Ozyurt K., et al. A Clinical Evaluation of Skin Disorders of Lower Limb Amputation Sites // International Journal of Dermatology. 2016. Vol. 55. No.4. P.468-472.
9. Sahu A., Gupta R., Sagar S., et al. A Study of Psychiatric Comorbidity after Traumatic Limb Amputation: a Neglected Entity // Industrial Psychiatry Journal. A Study of Psychiatric Comorbidity after Traumatic Limb Amputation. 2017. Vol. 26. No.2. P. 228.
10. Nallegowda M., Lee E., Brandstater M., et al. Amputation and Cardiac Comorbidity: Analysis of Severity of Cardiac Risk // PM&R. Amputation and Cardiac Comorbidity. 2012. Vol. 4. No.9. P. 657-666.
11. Santillán-Cortez D., Vera-Gómez E., Hernández-Patricio A., et al. Endothelial Progenitor Cells May Be Related to Major Amputation after Angioplasty in Patients with Critical Limb Ischemia // Cells. 2023. Vol. 12. No. 4. P. 584.
12. Yaşar E., Tok F., Kesikburun S., et al. Epidemiologic Data of Trauma-Related Lower Limb Amputees: a Single Center 10-year Experience // Injury. Epidemiologic Data of Trauma-Related Lower Limb Amputees. 2017. Vol. 48. No. 2. P. 349-352.
13. Ko S.-T., Asplund F., Zeybek B. A Scoping Review of Pressure Measurements in Prosthetic Sockets of Transfemoral Amputees during Ambulation: Key Considerations for Sensor Design // Sensors. A Scoping Review of Pressure Measurements in Prosthetic Sockets of Transfemoral Amputees during Ambulation. 2021. Vol. 21. No. 15. P. 5016.
14. Kwasniewski M., Mitchel D. Post Amputation Skin and Wound Care // Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2022. Vol. 33. No. 4. P. 857-870.
15. Miller R.H., Bell E.M., Esposito E.R. Transfemoral Limb Loss Modestly Increases the Metabolic Cost of Optimal Control Simulations of Walking. 2023. URL: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.06.26.546515> (date accessed: 23.04.2024). Text : electronic.
16. Cárdenas A. M., Uribe J., Font-Llagunes J. M., et al. The Effect of Prosthetic Alignment on the Stump Temperature and Ground Reaction Forces During Gait in Transfemoral Amputees // Gait & Posture. 2022. Vol. 95. P. 76-83.
17. Tavares K.B., Russell D.M., Conrad R.J., et al. Time to Weigh in on Obesity and Associated Comorbidities in Combat-Wounded Amputees // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2021. Vol. 90. No. 2. P. 325-330.
18. Wijekoon A., Gamage Dona D., Jayawardana S. Prevalence of Physical Health Comorbidities and Long-Term Functional Outcomes among Community-Reintegrated Veterans Following Lower Limb Amputation in Sri Lanka // BMJ Military Health. 2023. P. e002578.
19. Wasser J.G., Hendershot B.D., Acasio J.C., et al. A Comprehensive, Multidisciplinary Assessment for Knee Osteoarthritis Following Traumatic Unilateral Lower Limb Loss in Service Members // Military Medicine. 2024. Vol. 189. No. 3-4. P. 581-591.
20. Farrokhi S., Mazzone B., Yoder A., et al. A Narrative Review of the Prevalence and Risk Factors Associated with Development of Knee Osteoarthritis after Traumatic Unilateral Lower Limb Amputation // Military Medicine. 2016. Vol. 181. No. 4. P. 38-44.
21. Kulkarni J., Adams J., Thomas E., Silman A. Association between Amputation, Arthritis and Osteopenia in British Male War Veterans with Major Lower Limb Amputations // Clinical Rehabilitation. 1998. Vol. 12. No. 4. P. 348-353.
22. McMenemy L., Behan F.P., Kaufmann J., et al. Association Between Combat-Related Traumatic Injury and Skeletal Health: Bone Mineral Density Loss is Localized and Correlates with Altered Loading in Amputees: the Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome (ADVANCE) Study // Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. Association Between Combat-Related Traumatic Injury and Skeletal Health. 2023. Vol. 38. No. 9. P. 1227-1233.
23. Buikema K.E.S., Meyerle J.H. Amputation Stump: Privileged Harbor for Infections, Tumors, and Immune Disorders // Clinics in Dermatology. Amputation Stump. 2014. Vol. 32. No. 5. P. 670-677.
24. Gong H., Ren Y., Li Z., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Lower Extremity Amputation in the Diabetic Inpatients with Foot Ulcers // Frontiers in Endocrinology. 2023. Vol. 14. P. 1144806.
25. Dasanayaka D.A.R.K., Patwary F.K., van Ravensberg C.D. Functional Outcomes and Associated Factors of Individuals with Unilateral Traumatic Lower Limb Amputation in Sri Lanka: an Observational Study

- // Prosthetics and Orthotics International. Functional Outcomes and Associated Factors of Individuals with Unilateral Traumatic Lower Limb Amputation in Sri Lanka. 2023. Vol. 47. No. 5. P. 525-531.
26. Hoyt B.W., Lundy A.E., Colantonio D.F., et al. Hounsfield Unit-Calculated Bone Mineral Density Loss Following Combat-Related Lower Extremity Amputations // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. 2023. Vol. 105. No. 22. P. 1786-1792.
 27. Spain D.R., Andrews A.M., Crews S.A., Khan J.M. Males with Traumatic Lower Limb Loss Differ in Body Fat Distribution Compared to Those Without Limb Loss // Military Medicine. 2023. Vol. 188. No. 1-2. P. e140-e144.
 28. Sherk V.D., Bemben M.G., Bemben D.A. BMD and Bone Geometry in Transtibial and Transfemoral Amputees // Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2008. Vol. 23. No. 9. C. 1449-1457.
 29. Yağız B.K., Göktuğ U.U., Sapmaz A., et al. The Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Non-Traumatic Major Lower Extremity Amputation // Journal of Wound Care. 2023. Vol. 32. No. 12. P. 805-810.
 30. Al Yafi M., Nasif A., Glosser L.D., et al. The Relationship Between Lower Extremity Amputation and Body Mass Index // Vascular. 2023. Vol. 31. No. 5. P. 922-930.
 31. Sadoma B.R., Sheets N.W., Plurad D.S., Dubina E.D. Traumatic Amputations Treated in US Emergency Departments: A Review of the NEISS Database // The American Surgeon. Traumatic Amputations Treated in US Emergency Departments. 2023. Vol. 89. No. 10. P. 4123-4128.

REFERENCES

1. Grinin V.M., Shestemirova E.I. Disability of Patients with Amputations of the Upper and Lower Extremities. Problemy Sotsial'noy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istarii Meditsiny = Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine. 2022;30;3:397-401 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-3-380-384>.
2. Kazar'yan Ju.B., Julamanova G.M. Main Trends in the Development of Physical Abilities of Highly Qualified Rowers with Lower Limb Amputations. Vestnik Bashkirskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta im. M.Akmully = Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla. 2022;62;1-3:232-5 (In Russ.).
3. Kazar'yan Ju.B., Julamanova G.M. Evaluation of the Effectiveness of the Model for Constructing Physical Training for Highly Qualified Paracanoeists with Lower Limb Amputations. Uchenye Zapiski Universiteta im. P.F.Lesgafta = Scientific Notes of P.F.Lesgaft University. 2022;203;1:161-4 (In Russ.). <https://doi.org/10.34835/issn.2308-1961.2022.1.p161-164>.
4. Korobnikov N.O., Kochetov S.S., Grigorov P.A. Bionic Limb Prosthetics. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2019;3:22-7 (In Russ.).
5. Ryapina V.O., Chervjakova E.Je. Study of the Use of Restorative Means to Overcome Physical and Mental Fatigue of Amputee Athletes During Training. Fizicheskoe Vospitanie i Sportivnaya Trenirovka = Physical Education and Sports Training. 2021;38;4:123-9 (In Russ.).
6. Semenova S.A., Hrekin D.O. Functional Training of Persons with Lower Limb Amputations. Vestnik Sportivnoy Nauki = Bulletin of Sports Science. 2021;2:35-9 (In Russ.).
7. Skryabin A.I. Adaptive Physical Rehabilitation of Persons with Musculoskeletal Disorders (Amputations of Limbs). Forum Molodykh Uchenykh = Forum of Young Scientists. 2020;46;6:659-65 (In Russ.).
8. Colgecen E., Korkmaz M., Ozyurt K., et al. A Clinical Evaluation of Skin Disorders of Lower Limb Amputation Sites. International Journal of Dermatology. 2016;55;4:468-472.
9. Sahu A., Gupta R., Sagar S., et al. A Study of Psychiatric Comorbidity after Traumatic Limb Amputation: a Neglected Entity. Industrial Psychiatry Journal. A Study of Psychiatric Comorbidity after Traumatic Limb Amputation. 2017;26;2:228.
10. Nallegowda M., Lee E., Brandstater M., et al. Amputation and Cardiac Comorbidity: Analysis of Severity of Cardiac Risk. PM&R. Amputation and Cardiac Comorbidity. 2012;4;9:657-666.
11. Santillán-Cortez D., Vera-Gómez E., Hernández-Patricio A., et al. Endothelial Progenitor Cells May Be Related to Major Amputation after Angioplasty in Patients with Critical Limb Ischemia. Cells. 2023;12;4:584.
12. Yaşar E., Tok F., Kesikburun S., et al. Epidemiologic Data of Trauma-Related Lower Limb Amputees: a Single Center 10-year Experience. Injury. Epidemiologic Data of Trauma-Related Lower Limb Amputees. 2017;48;2:349-352.
13. Ko S.-T., Asplund F., Zeybek B. A Scoping Review of Pressure Measurements in Prosthetic Sockets of Transfemoral Amputees during Ambulation: Key Considerations for Sensor Design. Sensors. A Scoping Review of Pressure Measurements in Prosthetic Sockets of Transfemoral Amputees during Ambulation. 2021;21;15:5016.
14. Kwasniewski M., Mitchel D. Post Amputation Skin and Wound Care // Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2022;33;4:857-870.
15. Miller R.H., Bell E.M., Esposito E.R. Transfemoral Limb Loss Mod-
estly Increases the Metabolic Cost of Optimal Control Simulations of Walking. 2023. URL: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.06.26.546515> (date accessed: 23.04.2024). Text: electronic.
16. Cárdenas A. M., Uribe J., Font-Llagunes J. M., et al. The Effect of Prosthetic Alignment on the Stump Temperature and Ground Reaction Forces During Gait in Transfemoral Amputees. Gait & Posture. 2022;95:76-83.
17. Tavares K.B., Russell D.M., Conrad R.J., et al. Time to Weigh in on Obesity and Associated Comorbidities in Combat-Wounded Amputees. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2021;90;2:325-330.
18. Wijekoon A., Gamage Dona D., Jayawardana S. Prevalence of Physical Health Comorbidities and Long-Term Functional Outcomes among Community-Reintegrated Veterans Following Lower Limb Amputation in Sri Lanka. BMJ Military Health. 2023:e002578.
19. Wasser J.G., Hendershot B.D., Acasio J.C., et al. A Comprehensive, Multidisciplinary Assessment for Knee Osteoarthritis Following Traumatic Unilateral Lower Limb Loss in Service Members. Military Medicine. 2024;189;3-4:581-591.
20. Farrokhi S., Mazzone B., Yoder A., et al. A Narrative Review of the Prevalence and Risk Factors Associated with Development of Knee Osteoarthritis after Traumatic Unilateral Lower Limb Amputation. Military Medicine. 2016;181;4:38-44.
21. Kulkarni J., Adams J., Thomas E., Silman A. Association between Amputation, Arthritis and Osteopenia in British Male War Veterans with Major Lower Limb Amputations. Clinical Rehabilitation. 1998;12;4:348-353.
22. McMenemy L., Behan F.P., Kaufmann J., et al. Association Between Combat-Related Traumatic Injury and Skeletal Health: Bone Mineral Density Loss is Localized and Correlates with Altered Loading in Amputees: the Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome (ADVANCE) Study. Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. Association Between Combat-Related Traumatic Injury and Skeletal Health. 2023;38;9:1227-1233.
23. Buikema K.E.S., Meyerle J.H. Amputation Stump: Privileged Harbor for Infections, Tumors, and Immune Disorders. Clinics in Dermatology. Amputation Stump. 2014;32;5:670-677.
24. Gong H., Ren Y., Li Z., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Lower Extremity Amputation in the Diabetic Inpatients with Foot Ulcers. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1144806.
25. Dasanayaka D.A.R.K., Patwary F.K., van Ravensberg C.D. Functional Outcomes and Associated Factors of Individuals with Unilateral Traumatic Lower Limb Amputation in Sri Lanka: an Observational Study. Prosthetics and Orthotics International. Functional Outcomes and Associated Factors of Individuals with Unilateral Traumatic Lower Limb Amputation in Sri Lanka. 2023;47;5:525-531.
26. Hoyt B.W., Lundy A.E., Colantonio D.F., et al. Hounsfield Unit-Calculated Bone Mineral Density Loss Following Combat-Related Lower Extremity Amputations. The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. 2023;105;22:1786-1792.
27. Spain D.R., Andrews A.M., Crews S.A., Khan J.M. Males with Traumatic Lower Limb Loss Differ in Body Fat Distribution Compared to Those Without Limb Loss. Military Medicine. 2023;188;1-2:e140-e144.
28. Sherk V.D., Bemben M.G., Bemben D.A. BMD and Bone Geometry in Transtibial and Transfemoral Amputees. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2008;23;9:1449-1457.

29. Yağız B.K., Göktuğ U.U., Sapmaz A., et al. The Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Non-Traumatic Major Lower Extremity Amputation. *Journal of Wound Care*. 2023;32;12:805-810.
30. Al Yafi M., Nasif A., Glosser L.D., et al. The Relationship Between Lower Extremity Amputation and Body Mass Index. *Vascular*. 2023;31;5:922-930.
31. Sadoma B.R., Sheets N.W., Plurad D.S., Dubina E.D. Traumatic Amputations Treated in US Emergency Departments: A Review of the NEISS Database. *The American Surgeon*. Traumatic Amputations Treated in US Emergency Departments. 2023;89;10:4123-4128.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-43-49

В.В. Петрова, А.В. Хан, С.Е. Назарян, П.А. Шулепов, А.А. Петров

**ТРАВМЫ КОЛЕННОГО СУСТАВА В СТРУКТУРЕ ТРАВМАТИЗМА
У СПОРТСМЕНОВ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Петрова Виктория Викторовна: stotesto@gmail.com

Резюме

В статье проведен статистический анализ спортивных травм, наибольшее внимание уделено травмам коленного сустава, как наиболее часто встречающимся у спортсменов высокого уровня профессионального мастерства различных видов спорта. Проведен анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе, чаще всего это нагрузочные травмы. Проанализированы факторы риска травмирования.

Ключевые слова: спортсмены высокого уровня спортивного мастерства, травмы коленного сустава, нагрузочные травмы, интенсивность тренировок, профилактика травматизма

Для цитирования: Петрова В.В., Хан А.В., Назарян С.Е., Шулепов П.А., Петров А.А. Травмы коленного сустава в структуре травматизма у спортсменов высших достижений // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 43–49. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-43-49

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-43-49

Petrova V.V., Khan A.V., Nazaryan S.E., Shulepov P.A., Petrov A.A.

**Knee Joint Injuries in the Structure of Injuries Among Elite Athletes
of the Highest Achievements**International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Petrova Victoriya Victorovna: stotesto@gmail.com

Abstract

The article carries out a statistical analysis of sports injuries, with the greatest attention paid to injuries of the knee joint, as the most common among athletes of a high level of professional skill in various sports. An analysis of the causes leading to injuries and operations on the knee joint was carried out, most often these are stress injuries. Risk factors for injury were analyzed.

Keywords: athletes of a high level of sportsmanship, knee joint injuries, stress injuries, training intensity, injury prevention

For citation: Petrova VV, Khan AV, Nazaryan SE, Shulepov PA, Petrov AA. Knee Joint Injuries in the Structure of Injuries Among Elite Athletes of the Highest Achievements. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:43-49. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-43-49

Введение

Заболевания и травмы опорно-двигательного аппарата являются одной из наиболее распространенных патологий в спорте высших достижений. Травмы и заболевания опорно-двигательного аппарата являются наиболее частой причиной госпитализации спортсменов и их лечения в условиях стационара. Травмы могут случаться при любых видах физической активности, будь то повседневные бытовые активности, любительские соревнования или спорт высоких достижений. На всех уровнях физической активности получение травмы является постоянной угрозой. Спортивная травма – это повреждение, сопровождающееся изменением анатомических структур и функции травмированного органа в результате воздействия физического фактора, превышающего физиологическую прочность ткани, в процессе занятий физическими упражнениями и спортом.

Опираясь на данные статистики о травмах, полученных во время крупных спортивных мероприятий [7, 8, 10, 12, 13, 14, 17] (Олимпиады, Чемпионаты Мира, Чемпионаты Европы) можно судить о важ-

ности наличия систематизированных методов диагностики, как для предотвращения травматизации, так и оценке показателей спортсменов сразу после получения травмы и оценке состояния по возврату к спортивной деятельности.

Поскольку лечение спортивных травм часто является сложным, дорогостоящим и длительным, разработка программ скрининга, диагностики и профилактики является более выгодной стратегией с экономической и медицинской точки зрения [6, 11, 15, 20]. Перед началом разработки методов и программ оценки биомеханических параметров необходимо разобраться с масштабами проблемы. Также следует определить ведущие механизмы и факторы травматизации у спортсменов высшей категории [21].

Знание механизма травмы предупреждает врача о том, какие структуры подвергались риску повреждений в колене. По мнению травматологического сообщества существует 2 основных механизма травм: контактные травмы и неконтактные [1, 2, 3, 4]. Контактные травмы являются следствием действия внешней силы, направленной в область коленного

сустава. Положение колена, направление силы, ее величина и участок воздействия определяют, какие структуры коленного сустава будут повреждены. Эти факторы, а также тугоподвижность и прочность вовлеченных тканей оказывают влияние на степень повреждения структур в суставе и вокруг него. Наиболее устойчивое положение коленного сустава – полное разгибание. Наименее устойчивое – сгибание в пределах 120–160°, при котором расслабленность заднебоковых капсульно-связочных структур сочетается с недостаточно эффективным действием динамических стабилизаторов. В этом критическом диапазоне устойчивость сустава обеспечивает прежде всего передняя крестообразная связка (ПКС), что определяет ее повышенную уязвимость.

Неконтактные травмы имеют место при изменении направления движения, когда наблюдается сочетание ускорения четырехглавой мышцы, вальгусной силы и силы внешнего вращения, действующих на слегка согнутый коленный сустав.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации спортсменов (1203 истории болезни), проходивших реабилитацию в Центре спортивной медицины и реабилитации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с 2013 по 2022 год.

Результаты и обсуждение

В течение 10 лет все пациенты со спортивными травмами, проходившие реабилитацию в ЦСМиР, были задокументированы в системе МИАС. В настоящем исследовании проанализированы обезличенные данные. Таким образом, нами к настоящему времени проанализировано 1203 случаев обращения спортсменов за медицинской помощью в ЦСМиР в период с 2013 по 2022 гг. (табл. 1).

Медицинская документация, по которой проводился анализ, включала в себя следующие данные: возраст, пол, вид спорта, стаж занятий спортом, спортивный разряд, диагноз, первичное / повторное обращение, оперативное вмешательство, длительность отстранения от занятий спортом, сроки реабилитации, методы диагностики и методы реабилитации.

Частота встречаемости различных травм в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг. представлена на рисунке 2. При этом 652 пациента (62,7%) были с травмами нижней конечности, у 518 пациентов (46,2%) травмы были связаны непосредственно с коленным суставом (из них 48,6% мужчин и 51,4% женщин). Средний возраст спортсменов, проходивших реабилитацию с травмами колена, составил 28,4 и 26,9 лет, соответственно.

В результате проведенного анализа выявлено, что наиболее частыми причинами обращения спортсменов с 2013 по 2016 гг. были последствия травм и заболевания позвоночника, они составляли от 42,1% до 56,4% в разные годы. А начиная с 2017 по 2022 гг. преобладающей патологией у спортсменов, пролеченных в ЦСМиР, являлись травмы и заболевания нижних конечностей, от 46,2% в 2018 г. до 65,5% в 2020 г.

Начиная с 2017 года в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР, преобладали травмы нижней конечности. При этом наиболее частыми травмами нижней конечности были повреждения мениска и передней крестообразной связки (табл. 2). Эти результаты подтверждаются исследованиями, проведенными в других реабилитационных центрах, специализирующихся на работе со спортсменами, в том числе в зарубежных литературных источниках [5, 9, 16, 18, 19]. Частота острых и нагрузочных

Таблица 1

Обращаемость спортсменов с травмами за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг.
Medical aid appealability in CSMaR among sportsmen with injures during years 2013–2022

Год	Всего случаев обращения	Первичные травмы, количество	Первичные травмы, %	Повторные травмы, количество	Повторные травмы, %
2013	60	60	100,0	-	0,0
2014	76	75	98,7	1	1,3
2015	77	73	94,8	4	5,2
2016	101	101	100,0	-	0,0
2017*	92	92	100,0	-	0,0
2018	78	76	97,4	2	2,6
2019	192	192	100,0	-	0,0
2020	110	110	100,0	-	0,0
2021	217	216	99,5	1	0,5
2022	200	198	99,0	2	1,0
ВСЕГО	1203	1193	99,1	10	0,9

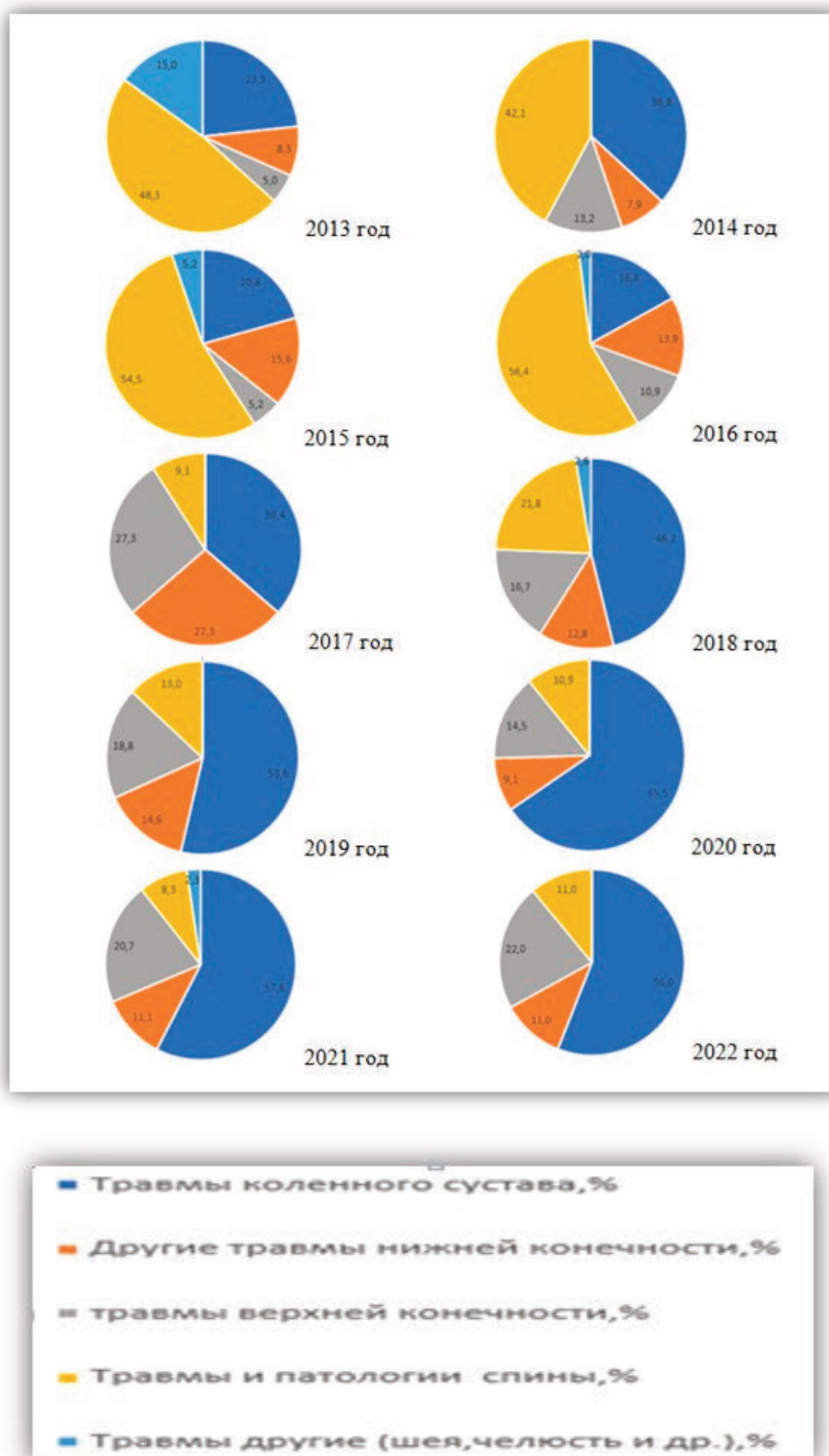


Рис. 1. Частота встречаемости различных травм в структуре общего травматизма у спортсменов, обратившихся за медицинской помощью в ЦСМиР за период 2013–2022 гг.

Fig. 1. Frequency of various injuries in the general injury structure among sportsmen who sought medical care in CSMaR during years 2013-2022

Таблица 2

Частота острых и нагрузочных травм коленного сустава в структуре общего травматизма по видам спорта за период с 2013–2023 гг.

Frequency of acute and stress injuries of knee joint in the general injury structure by type of sport during years 2013–2023

Группы видов спорта	Количество острых и нагрузочных травм	Количество острых и нагрузочных травм коленного сустава	Доля травм коленного сустава, %
Сложнокоординационные	117	39	33,3
Игровые	422	135	31,7
Циклические	187	59	31,5
Спортивные единоборства	316	87	27,4
Силовые	32	9	26,5
Многоборья	16	3	17,8
Другие виды	32	2	6,1
ИТОГО	1122	334	29,7

травм коленного сустава в структуре общего травматизма по видам спорта за период с 2013–2023 гг. представлена в табл. 2.

Наибольшее количество спортсменов, обратившихся в ЦСМиР ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по поводу реабилитации после травм и операций на коленном суставе, были

в возрасте 18–22 лет – 124 спортсменов, 23–30 лет – 119 спортсмена; старше 30 лет – 59 спортсмена (рис. 2). При сборе анамнеза более молодые спортсмены к причинам получения травм чаще относят проблемы с техникой выполнения упражнений, у спортсменов среднего возраста на первый план выходят повторные травмы.

При детальном анализе травм коленного сустава в когорте спортсменов, к настоящему моменту наиболее часто встречающимися были повреждение передней крестообразной связки (ПКС) (20,3 %), повреждение медиального мениска (10,8 %), повреждение латерального мениска (3,7 %), повреждение большеберцовой коллатеральной связки (7,9 %), повреждение малоберцовой коллатеральной связки (1,1 %) и повреждение задней крестообразной связки ЗКС (0,65 %).

Предполагается, что дальнейший анализ будет учитывать сроки от получения травмы спортсменом до обращения за медицинской помощью. К острым травмам мы относим повреждение, а также комплекс биохимических и биомеханических нарушений, развивающихся непосредственно в момент воздействия травмирующего фактора или в течение 3 дней (достаточно условно) после него; состояние, которое наступило вследствие определенного обстоятельства и привело к быстрой потере возможности выполнять спортивную деятельность.

В дальнейшем острые травматические случаи можно разделить в зависимости от причины их появления:

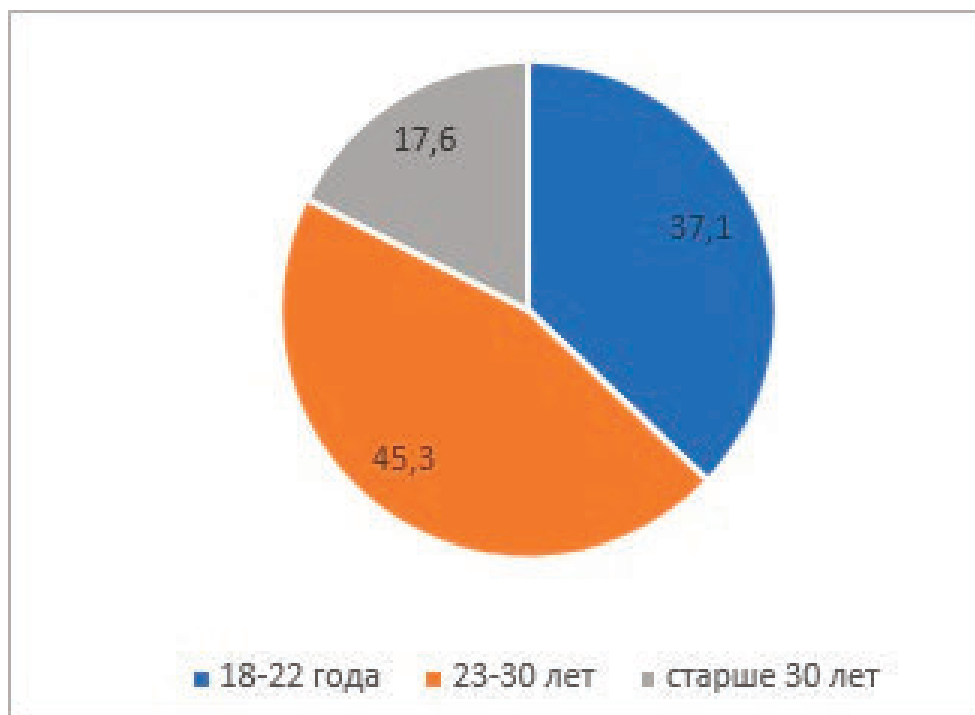


Рис. 2. Распределение травм и заболеваний коленного сустава за 2013–2023 годы по возрасту
Fig. 2. Distribution of injuries and diseases of the knee joint by age during years 2013–2023

Таблица 3

Структура травм и заболеваний коленного сустава за период с 2013–2023 гг. у спортсменов, участвующих в исследовании

Structure of injuries and diseases of the knee joint during years 2013–2023, in athletes participating in the stud

Нозология	Частота встречаемости, %
Артрит/бурсит/синовиит коленного сустава	27,3
Повреждение внутренней/наружной боковых связок коленного сустава	19,2
Частичный разрыв внутреннего мениска	13,0
Частичный/полный разрыв ПКС	10,9
Тендинит собственной связки надколенника	10,6
Ушиб коленного сустава	8,2
Частичное повреждение наружного мениска	3,4
Тендинит внутренней/наружной боковых связок	1,4
Вывих надколенника	1,3
Гемартроз коленного сустава	1,3
Частичное повреждение собственной связки надколенника	1,1
Перелом надколенника	0,8
Задняя крестообразная связка полный/частичный разрыв	0,8
Перелом наружного мыщелка большеберцовой кости	0,5

– травматические повреждения, которые определяют как состояния, вызванные разовым внешним перемещением энергии (например, перелом кости, полученный из-за падения, или разрыв связки как результат контакта с препятствием);

– травмы, полученные от перегрузки (нагрузочные травмы) – это состояние, при котором нельзя определить конкретный случай передачи энергии. Множественные накопившиеся случаи могут быть причиной таких травм.

Нагрузочные травмы (постепенно наступающий травматический случай) относятся к состоянию, которое проявляется в течение периода времени, а также когда наблюдается значительный рост интенсивности проявления расстройства или неспособности при невозможности идентифицировать единичное событие или причину, вызвавших его. Например, синдром перетренировки и травмы, вызванные перегрузками. К ним относятся: тендиоз, тендинит, артрит, синовиит, бурсит и другие.

В настоящем исследовании частота встречаемости нагрузочных травм и заболеваний коленного сустава составили 63,2 %, острых травм – 36,8 %.

В табл. 3 приведены данные о структуре травм и заболеваний коленного сустава у спортсменов, участвующих в исследовании.

Проведя предварительный анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном су-

ставе у спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации с необходимостью проведения реабилитационных мероприятий в специализированных центрах государственной системы здравоохранения, учтенных в системе МИАС за последние 10 лет можно сделать вывод, что максимальное количество травм встречается в игровых видах спорта из-за их массовости и популярности.

Наиболее частая патология, встречающаяся в коленном суставе – это нагрузочные травмы. Это является не только спортивной, но и социальной проблемой, так как эти повреждения часто носят хронический характер и при дальнейшем прогрессировании могут приводить к уходу из спорта, инвалидизации пациентов, ухудшению их адаптации в обществе после окончания спортивной карьеры. В связи с этим необходимо направлять усилия для профилактики этих повреждений: формировать нагрузочный режим в соответствии с уровнем адаптации; контролировать соблюдение норм и правил проведения тренировок и соревнований; следить за своевременным обновлением материально-технической базы, соответствием экипировки спортсменов предлагаемой нагрузке и условиям среды; своевременно проводить восстановительные мероприятия, а также своевременную диагностику и полноценное лечение острых травм коленного сустава, для недопущения их перехода в хронические.

Лечение травм колена должно основываться на оценке тяжести симптомов, сроков получения травм и конкретной патологии. Несмотря на то, что усилия врачей и инструкторов ЛФК направлены на то, чтобы вернуть спортсменов в строй как можно скорее, сам спортсмен, тренер и врач команды принимают решение относительно возвращения к тренировкам и выступлениям на соревнованиях.

Кроме того, очень важна профилактика травматизма, она может быть достигнута путем контроля внутренних и внешних факторов. Надлежащая спортивная подготовка, разминка на тренировке и перед соревнованиями, соответствующая спортивная экипировка, правильная заминка и достаточное восстановление после физических нагрузок имеют жизненно важное значение. Также важны правильное питание, питьевой режим, отдых и психологическое состояние. Внутренними факторами риска являются пол, возраст игрока, врожденные особенности (нестабильность суставов), проблемы с координацией, недостаточный уровень специальной и общей физической подготовки, усталость, отсутствие восстановления, предыдущие травмы, недостаточная посттравматическая реабилитация и психологический стресс. Внешними факторами риска являются избыточная интенсивность тренировок, состояние спортивных сооружений, качество оборудования, вид спорта (контактный/бесконтактный, высокая/низкая скорость), время воздействия травмирующего фактора, уровень конкуренции и другое. Психологические факторы также все чаще признаются важными факторами спортивных результатов, предотвращения травм и реабилитации.

Выводы

Таким образом, в рамках текущего этапа научно-исследовательской работы был проведен анализ причин, приводящих к травмам и операциям на коленном суставе у спортсменов спортивных сборных команд Российской Федерации с необходимостью проведения реабилитационных мероприятий в специализированных центрах государственной системы

здравоохранения, учтенных в системе МИАС за последние 10 лет.

В последующем планируется проведение сравнительного анализа методических подходов к реабилитации высококвалифицированных спортсменов и лиц, не занимающихся спортом, с учетом тактики, интенсивности и сроков реабилитационно-восстановительных программ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Котельникова Г.П. Травматология: Национальное руководство / Под ред. Г.П.Котельниковой, С.П.Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 808 с.
2. Рёнстрем Ф.Х. Спортивные травмы. Клиническая практика предупреждения и лечения: Монография. Киев: Олимпийская литература, 2003. 470 с.
3. Шапошников Ю.Г. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей: в 3 томах. Т.1. М.: Медицина, 1997. 656 с.
4. Ясюкевич А.С., Пучко А.А., Гулевич Н.П., Маслов О.В. Анализ уровня и структуры травм коленного сустава в различных видах спорта // Прикладная спортивная наука. 2019. Т.1. №9. С.65-75.
5. Brophy RH, Smith MV, et al. Knee Osteoarthritis is Associated with Previous Meniscus and Anterior Cruciate Ligament Surgery among Elite College American Football Athletes // Sports Health. 2017. Vol.9. No.3. P.247-251.
6. De Loës M. Medical Treatment and Costs of Sports-Related Injuries in Total Population // Int J Sports Med. 1990. Vol.11. P.66-72.
7. Fuller CW, Clin J. Consensus Statement on Injury Definitions and Data Collection Procedures in Studies of Football (Soccer) Injuries // Sport Med. 2006. Mar. Vol.16. No.2. P.97-106.
8. Fuller CW, Br J. Consensus Statement on Injury Definitions and Data Collection Procedures for Studies of Injuries in Rugby Union // Sports Med. 2007. May. Vol.41. No.5. P.328-31.
9. Inklaar H. Soccer Injuries. I: Incidence and Severity // Sports Med. 1994. Vol.18. P.55-73.
10. Junge A.J, Br J. Injury Surveillance in Multi-Sport Events: the International Olympic Committee Approach // Sports Med. 2008. Jun. Vol.42. No.6. P.413-21.
11. Kujala UM, Taimela S, Antti-Poika I, et al. Acute Injuries in Soccer, Ice Hockey, Volleyball, Basketball, Judo, and Karate: Analysis of National Registry Data // BMJ. 1995. Vol.311. P.1465-8.
12. Mountjoy M, Br J. Consensus Statement on the Methodology of Injury and Illness Surveillance in FINA (Aquatic Sports) // Sports Med. 2016. May. Vol.50. No.10. P.590-6. 221
13. Orchard JW, Ranson C, Olivier B, et al. International Consensus Statement on Injury Surveillance in Cricket: a 2016 Update. Br J. // Sports Med. 2016. Vol.50. No.20. P.1245-1251.
14. Pluim BM, Br J. Consensus Statement on Epidemiological Studies of Medical Conditions in Tennis, April 2009 // Sports Med. 2009. Dec. Vol.43. No.12. P.893-7.
15. Sandelin J, Santavirta S, Lättälä R, et al. Sport Injuries in a Large Urban Population: Occurrence and Epidemiologic Aspects // Int J Sports Med. 1987. Vol.8. P.61-6.
16. Schwellnus M, Br J. Medical Encounters (Including Injury and Illness) at Mass Community-Based Endurance Sports Events: an International Consensus Statement on Definitions and Methods of Data Recording and Reporting // Sports Med. 2019. Sep. Vol.53. No.17. P.1048-1055.
17. Timpka T, Br J. Injury and Illness Definitions and Data Collection Procedures for Use in Epidemiological Studies in Athletics (Track and Field): Consensus Statement // Sports Med. 2014. Apr. Vol.48. No.7. P.483-90.
18. Turner M, Fuller Br J. European Consensus on Epidemiological Studies of Injuries in the Thoroughbred Horse Racing Industry // Sports Med. 2012. Aug. Vol.46. No.10. P.704-8.
19. Tammelin TH, Auvinen JP, et al. Musculoskeletal Pains in Relation to Different Sport and Exercise Activities in Youth // Medicine & Science in Sports & Exercise. 2008. Vol.40. No.11. P.1890.
20. Torg JS, Vegso JJ, Sennelt B, et al. The National Football Head and Neck Injury Registry: 14-Year Report on Cervical Quadriplegia, 1971 through 1984 // JAMA. 1985. Vol.254. P.3439-43.
21. Van Mechelen W. Aetiology and Prevention of Running Injuries: Dissertation. Amsterdam: Free University of Amsterdam, 1992
1. Kotelnikova G.P., Mironova S.P. Travmatologia: Nacionalnoe Rukovodstvo = Traumatology: the National Manual. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 808 p. (In Russ.).
2. Renstrem F.H. Sportivnye Travmy. Klinicheskaya Praktika Preduprezhdeniya i Lecheniya. Monograph. Kyiv, Olimpiyskaya Literatura Publ., 2003. 470 p. (In Russ.).
3. Shaposhnikov U.G. Travmatologia i Ortopedia. Rukovodstvo dlya Vrachey = Traumatology and Orthopedics. Manual for Doctors. In 3 volumes. V. 1. Moscow, Meditsina Publ., 1997. 656 p. (In Russ.).
4. Yasukevich A.S., Puchko A.A., Gulevich N.P., Maslov O.V. Analysis of the Level and Structure of the Knee Joint Injuries in Different Sports. Prikladnaya Sportivnaya Nauka = Applied Sports Science. 2019;1(9):65-75 (In Russ.).
5. Brophy RH, Smith MV, et al. Knee Osteoarthritis is Associated with Previous Meniscus and Anterior Cruciate Ligament Surgery among Elite College American Football Athletes. Sports Health. 2017;9(3):247-251.
6. De Loës M. Medical Treatment and Costs of Sports-Related Injuries in Total Population. Int J Sports Med. 1990;11:66-72.
7. Fuller CW, Clin J. Consensus Statement on Injury Definitions and Data Collection Procedures in Studies of Football (Soccer) Injuries. Sport Med. 2006;Mar;16(2):97-106.
8. Fuller CW, Br J. Consensus Statement on Injury Definitions and Data Collection Procedures for Studies of Injuries in Rugby Union. Sports Med. 2007;May;41(5):328-31.
9. Inklaar H. Soccer Injuries. I: Incidence and Severity. Sports Med. 1994;18:55-73.
10. Junge A.J, Br J. Injury Surveillance in Multi-Sport Events: the International Olympic Committee Approach. Sports Med. 2008;Jun;42(6):413-21.
11. Kujala UM, Taimela S, Antti-Poika I, et al. Acute Injuries in Soccer, Ice Hockey, Volleyball, Basketball, Judo, and Karate: Analysis of National Registry Data. BMJ. 1995;311:1465-8.
12. Mountjoy M, Br J. Consensus Statement on the Methodology of Injury and Illness Surveillance in FINA (Aquatic Sports). Sports Med. 2016;May;50(10):590-6. 221
13. Orchard JW, Ranson C, Olivier B, et al. International Consensus Statement on Injury Surveillance in Cricket: a 2016 Update. Br J Sports Med. 2016;50(20):1245-1251.
14. Pluim BM, Br J. Consensus Statement on Epidemiological Studies of Medical Conditions in Tennis, April 2009. Sports Med. 2009;Dec;43(12):893-7.
15. Sandelin J, Santavirta S, Lättälä R, et al. Sport Injuries in a Large Urban Population: Occurrence and Epidemiologic Aspects. Int J Sports Med. 1987;8:61-6.
16. Schwellnus M, Br J. Medical Encounters (Including Injury and Illness) at Mass Community-Based Endurance Sports Events: an

REFERENCES

- International Consensus Statement on Definitions and Methods of Data Recording and Reporting. *Sports Med.* 2019;Sep;53(17):1048-1055.
17. Timpka T, Br J. Injury and Illness Definitions and Data Collection Procedures for Use in Epidemiological Studies in Athletics (Track and Field): Consensus Statement. *Sports Med.* 2014;Apr;48(7):483-90.
18. Turner M, Fuller Br J. European Consensus on Epidemiological Studies of Injuries in the Thoroughbred Horse Racing Industry. *Sports Med.* 2012;Aug;46(10):704-8.
19. Tammelin TH, Auvinen JP, et al. Musculoskeletal Pains in Relation to Different Sport and Exercise Activities in Youth. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2008;40 (11):1890.
20. Torg JS, Vegso JJ, Sennelt B, et al. The National Football Head and Neck Injury Registry: 14-Year Report on Cervical Quadriplegia, 1971 through 1984. *JAMA.* 1985;254:3439-43.
21. Van Mechelen W. Aetiology and Prevention of Running Injuries: Dissertation. Amsterdam: Free University of Amsterdam, 1992.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-50-56

Н.З. Орлова, М.А. Брагин, И.А. Колесникова

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ
ПРИ СОХРАНЕНИИ БАЛАНСА У ГРЕБЦОВ-СЛАЛОМИСТОВ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Орлова Надежда Зинуровна: orlova.nz@mail.ru

Резюме

Проведено пилотное исследование применения психофизиологических функциональных проб у спортсменов гребного слалома разного уровня спортивного мастерства. Для определения психофизиологических ограничений при сохранении баланса эффективность балансирования проводилась под контролем электромиографии (ЭМГ) фронтальных мышц лба и электроэнцефалографии (ЭЭГ) в лобно-теменном отведении по сагиттальной линии (Fz-Pz). Результаты исследования показали зависимость распределения функционального мышечного тонуса и тонуса мимических мышц от квалификационного разряда спортсмена. Применение функциональных проб в психофизиологическом обследовании с учётом видоспецифичности спорта позволяет определить актуальные зоны для психофизиологического роста спортсмена.

Ключевые слова: психофизиологическая функциональная проба, эффективность, баланс, психоэмоциональный конфликт

Для цитирования: Орлова Н.З., Брагин М.А., Колесникова И.А. Клинические наблюдения психофизиологических ограничений при сохранении баланса у гребцов-слаломистов // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 50–56. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-50-56

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-50-56

N.Z. Orlova, M.A. Bragin, I.A. Kolesnikova

**Clinical Examples of Psychophysiological Limitations in Maintaining
Balance in Slalom Rowers**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Orlova Nadejda Zinarovna: orlova.nz@mail.ru

Abstract

A pilot study of the use of psychophysiological functional tests in rowing slalom athletes of different levels of sports skill was conducted. To determine psychophysiological limitations while maintaining balance, the effectiveness of balancing was carried out under the control of electromyography (EMG) of the frontal muscles of the forehead and electroencephalography (EEG) in the frontoparietal lead along the sagittal line (Fz-Pz). The results of the study showed the dependence of the distribution of functional muscle tone and the tone of facial muscles on the qualification category of the athlete. The use of functional tests in a psychophysiological examination, taking into account the type-specific nature of the sport, allows us to determine the relevant zones for the psychophysiological growth of an athlete.

Keywords: psychophysiological functional test, effectiveness, balance, psycho-emotional conflict

For citation: Orlova NZ, Bragin MA, Kolesnikova IA. Clinical Examples of Psychophysiological Limitations in Maintaining Balance in Slalom Rowers. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:50-56. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-50-56

Введение

Процесс поддержания положения центра тяжести тела вертикально над основанием опоры основан на быстрой и непрерывной обратной связи от зрительных, вестибулярных и соматосенсорных структур [7]. Выполнение плавных и скоординированных нервно-мышечных действий позволяет удерживать баланс на нестабильной поверхности, сохраняя постуральное равновесие. К видам постурального равновесия относится статическое и динамическое, что соответствует способности регулировать заданное положение тела на неподвижной и подвижной поверхности.

Способность поддерживать статическое и динамическое равновесие является основой управления

движениями особенно в спорте. Достижение высокого результата во многих видах спорта связано с высокой способностью к регуляции позы [13]. Гребной слалом требует технических навыков, хорошо развитой саморегуляции диапазона движений для выполнения различных сложных гребков веслом при маневрировании на сложной трассе с бурной водой. Установлена взаимосвязь между балансом и риском спортивных травм [11]. Для оценки нейромышечной активности спортсменов (сила мышц и мышечного утомления, времени мышечной реакции, анализе функции мышечной активности, координации мышц, состава мышечных волокон, скорости сокращения мышц и мышечной стабильности) используется поверхностная электромиографическая

диагностика [2; 8]. По данным ЭМГ для поддержания баланса на нестабильной поверхности функциональный мышечный тонус распределяется относительно целевых групп мышц, а именно мышц голеностопного сустава, камбаловидной и передней большеберцовой мышц, мышц пресса [1; 11]. Таким образом, избыточный мышечный тонус других группы мышц может свидетельствовать о нецеленом использовании, что повышает психофизиологическую цену сохранения баланса.

Анализ изменчивости биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ) используется при оценке эмоционального состояния при тревожно-депрессивных расстройствах. Задача пострального контроля требует активации мозговой деятельности, активность которой регистрируется в лобно-теменной области [12]. По результатам соотношения спектральных индексов тета/бета в лобно-теменной проекции по сагиттальной линии (отведение Fz-Pz) рассчитывается индекс вовлечённости TBR и является биомаркером, характеризующим степень концентрации внимания [10].

В системе мер обеспечения общественной и личной безопасности массовых мероприятий используется система анализа мимических реакций субъекта. Изменение тонуса мимических мышц позволяет оценить степень напряжённости субъекта и другие негативные психоэмоциональные реакции [4].

Оценка фонового психоэмоционального состояния проводилась с использованием метода биоэлектрoграфия по авторским аналитическим критериям С.М. Разинкина, А.А. Киш [3].

Таким образом, для совершенствования динамического равновесия спортсменов существует множество тренировок [9], однако факторы, снижающие постральную эффективность у спортсменов, изучены недостаточно. На наш взгляд, именно они являются зоной персонального психофизиологического роста высококвалифицированных спортсменов.

Материалы и методы

В пилотном инициативном исследовании на базе лаборатории медико-биологического сопровождения деятельности лиц экстремальных профессий Центра специальных исследований ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России на добровольной основе приняли участие 3 спортсмена высокого класса федерации гребного слалома России в том числе: 2 мастера международного класса (МСМК) и 1 мастер спорта (МС).

Для исследования использованы аппаратно-программные комплексы: АПК «Диамед-МБС», КАП

Таблица 1

Дизайн психофизиологического исследования
Дизайн психофизиологического исследования

Этап	Описание	Статус этапа	Примечание
Сидя_ОГ	Удерживания баланса без внешней стимуляции	Фоновый	Глаза открыты
Сидя_Мишень	Удерживание баланса по заданному эталону	Управляемый	Глаза открыты
Сидя_ЗГ	Удерживание баланса без зрительного контроля	Фоновый	Глаза закрыты
Сидя_ЗГ_Звуки	Удерживание баланса в условиях звуковых помех	Фоновый	Глаза открыты

«осм-Глобус», психофизиологическое телеметрическое устройство «Реакор-Т» и баланс-платформа.

Спортсменам обозначены цели и задачи исследования, дана инструкция удерживать баланс на всех этапах тестирования. Для оценки эффективности баланса использовался авторский показатель [6]. Одновременно регистрировалась поверхностная электромиография в проекции фронтальных мышц лба [5] и активация мозговой деятельности в проекции лобно-теменного ЭЭГ-отведения по сагиттальной линии (Fz-Pz).

В целях создания видоспецифичности обследования относительно вида профессиональной деятельности спортсменов, тестирование проводилось в положении сидя. На баланс-платформу закреплялась специальная площадка для полной имитации сидячего положения спортсмена в лодке.

Дизайн психофизиологического обследования (табл. 1) состоял из четырёх основных этапов: нейтральный (фоновые значения), с обратной связью (управляемый этап), с закрытыми глазами (фоновые значения), звуковое воздействие (фоновые значения). Продолжительность этапа 180 секунд. Между этапами функциональных проб осуществлялся отдых продолжительностью 60 секунд.

На данном этапе исследования статистическая обработка не проводилась по причине малой выборки, расчёты представлены в графическом варианте. Обработка данных осуществлялась по средним значениям показателей динамики ЭМГ-активности мышц, ЭЭГ-индекса вовлечённости и показателя эффективности сохранения баланса на неустойчивой платформе на различных этапах функциональных проб.

Таблица 2

Фоновые значения гемодинамических показателей у спортсменов, n=3
Psychophysiological study design

Спортсмен	Возраст	АД систолическое, мм рт.ст.	АД диастолическое, мм рт.ст.	Ударный объём, мл	Общее периферическое сопротивление, дин·см ⁻⁵ /с
Спортсмен 1	18	113	68	73	1483
Спортсмен 2	38	111	66	92	1300
Спортсмен 3	33	121	74	114	1193

Результаты исследования и их обсуждение

Перед проведением функционального тестирования проводилась оценка актуального психоэмоционального состояния спортсмена (рис. 1 - 3) и показателей гемодинамики (табл. 2).

По результатам анализа актуального психоэмоционального состояния у Спортсмена_1 пре-

обладает чувство тревоги, повышенный контроль эмоционального состояния, пораженческий настрой. Подобный статус свидетельствует о признаках психоэмоционального (внутреннего) конфликта. Полученные данные подтверждает и сам спортсмен.

По результатам анализа актуального психоэмоционального состояния у Спортсмена_2 преобладает

Лаборатория № 54 Центр специальных исследований ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

01.12.2023

Психоэмоциональный статус

Чувство тревоги, необходимости приспособиваться к внешним обстоятельствам. Пораженческое настроение. Нехватка положительных эмоций.

Чувство необходимости в постоянном контроле своих эмоций.

Нестабильность отношения близких людей.

Без фильтра
Площадь=17419
Симметрия=86 %
Толщина=84

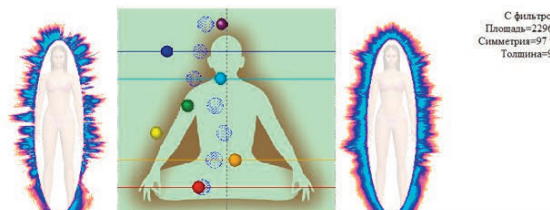


Рис. 1. Показатели актуального психоэмоционального состояния Спортсмена_1 (мастер спорта)

Fig. 1. Current psychoemotional state parameters of Sportsman_1 (master of sport)

Лаборатория № 54 Центр специальных исследований ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

01.12.2023

Психоэмоциональный статус

Удовлетворенность своей физической формой, положением команды, в семье.

Раздражительность. Гневливость. Желание доминировать, взять все в свои руки. Страх не успеть.

Уязвленное самолюбие. Необходимость признания, уважения.

Без фильтра
Площадь=23574
Симметрия=95 %
Толщина=125

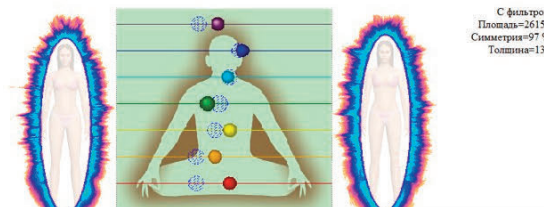


Рис. 2. Показатели актуального психоэмоционального состояния Спортсмена_2 (мастер международного класса)

Fig. 2. Current psychoemotional state parameters of Sportsman_2 (World-class athlete)

Лаборатория № 54 Центр специальных исследований ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

23.11.2023

Психоэмоциональный статус

Одержимость навязчивой идеей. Препятствия в занятии своим делом

Высокая мотивация на работу, волевая решительность и настойчивость

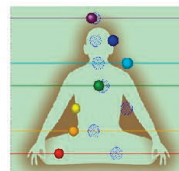
Повышенный контроль своих эмоций и мыслей

Высокий лидерский потенциал

Конфликты с противоположным полом

Уязвленное самолюбие. Необходимость в признании

Без фильтра
Площадь=21620
Симметрия=92 %
Толщина=86



С фильтром
Площадь=25776
Симметрия=97 %
Толщина=114

Рис. 3. Показатели актуального психоэмоционального состояния Спортсмена_3 (мастер международного класса)
Fig. 3. Current psychoemotional state parameters of Sportsman_3 (World-class athlete)

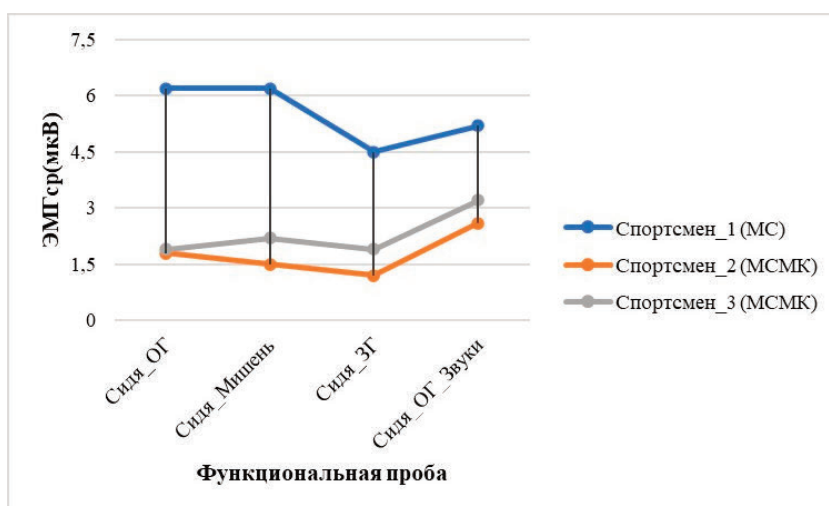


Рис. 4. Динамика показателя тонуса мимических мышц на этапах функциональных проб у спортсменов
Fig. 4. Facial muscle tonus trend on stages of sportsmen functional tests

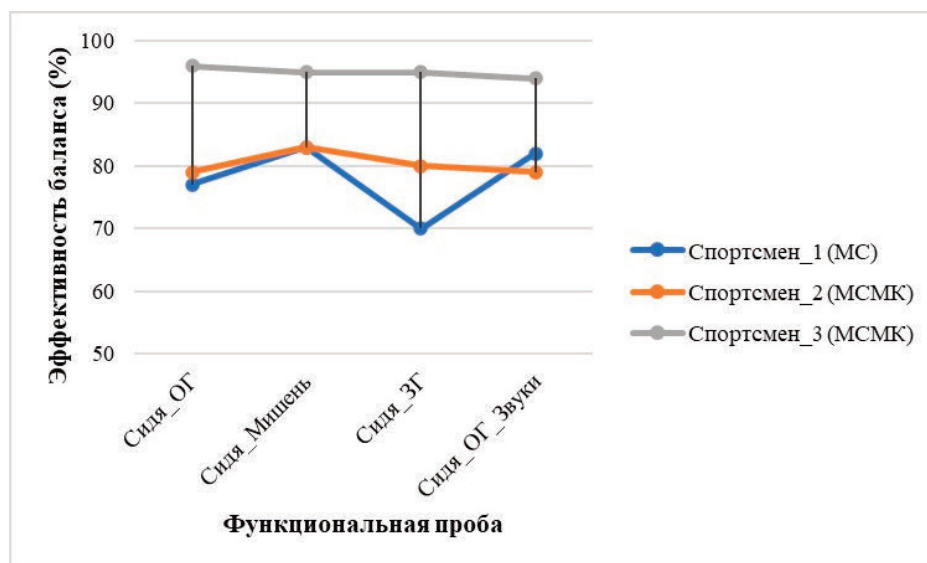


Рис. 5. Динамика показателя эффективности баланса на этапах функциональных проб у спортсменов
Fig. 5. Balance effectiveness trend on stages of sportsmen functional tests

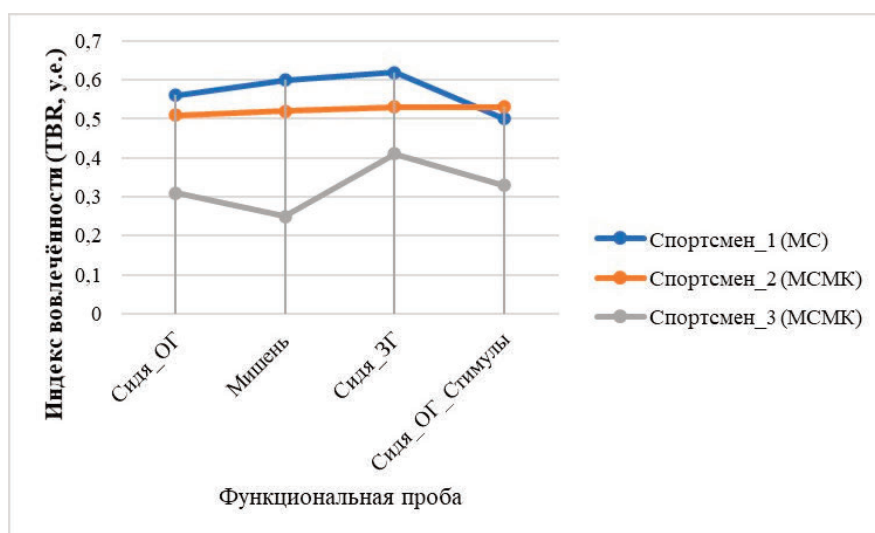


Рис. 6. Динамика индекса вовлечённости на этапах функциональных проб у спортсменов

Fig. 6. Engagement index trend on stages of sportsmen functional tests

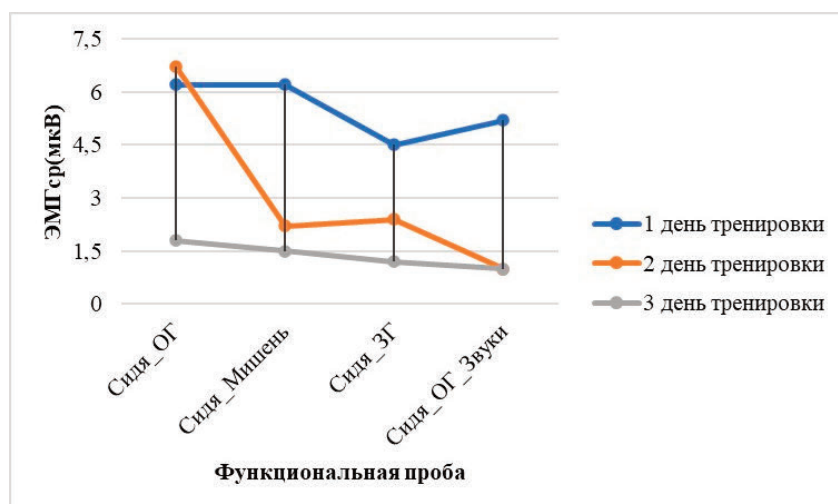


Рис. 7. Динамика показателя тонуса мимических мышц на этапах функциональных проб в течении 3-х тренировочных сессий у мастера спорта

Fig. 7. Master's of sport facial muscle tonus trend on stages of functional tests during 3 training sessions

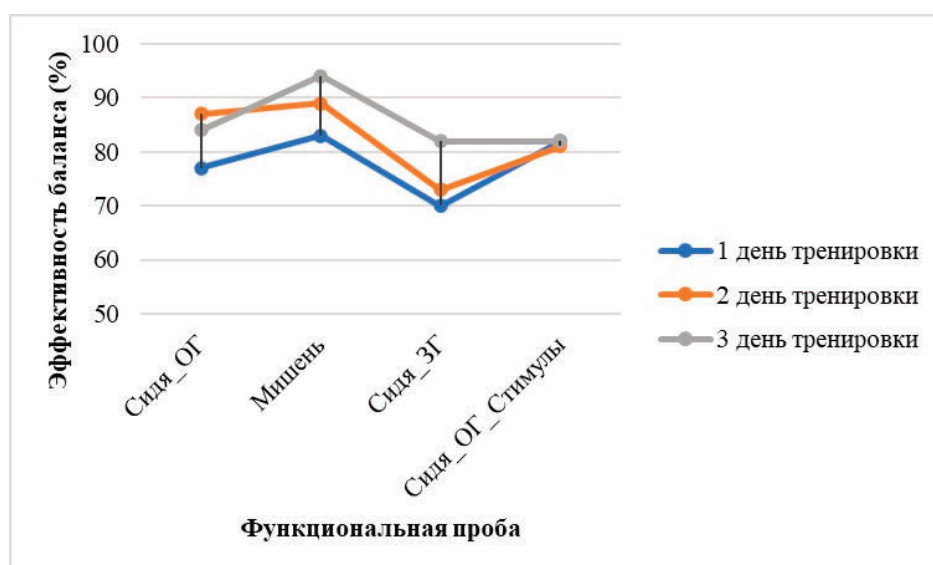


Рис. 8. Динамика показателя эффективности баланса на этапах функциональных проб в течении 3-х тренировочных сессий у мастера спорта

Fig. 8. Master's of sport balance effectiveness trend on stages of functional tests during 3 training sessions

удовлетворённость своей физической формой, раздражительность, желание доминировать. Полученные данные подтверждает и сам спортсмен.

По результатам анализа актуального психоэмоционального состояния у Спортсмена_3 преобладает одержимость идеей, волевая решительность и настойчивость, повышенный контроль своих эмоций и мыслей. Полученные данные подтверждает и сам спортсмен. В табл. 2 представлены результаты оценки гемодинамических показателей спортсменов по данным объёмной компрессионной осциллометрии, полученные до проведения тестирования

По результатам данных гемодинамики показатели артериального давления не выходят за пределы нормативных значений для данной профессиональной группы. Отмечается высокий показатель ударного объёма у Спортсмена_3, что согласуется с нормативными характеристиками сердечной деятельности у высококвалифицированных спортсменов. На рис. 4 – 6 показана динамика изменений оцениваемых показателей спортсменов на различных этапах выполнения функциональной пробы.

Повышенный тонус мимических мышц отмечается у Спортсмена_1 (МС). В то время, как у спортсменов с высоким уровнем мастерства (МСМК) показатель электрической активности мышц не превышает нормативных значений, и прирост отмечается только на этапе звукового воздействия.

Максимально эффективное сохранение баланса на неустойчивой поверхности вне зависимости от функциональной пробы отмечается у Спортсмена_3. У Спортсмена_1 на этапе удерживания баланса без зрительного контроля отмечается резкое снижение устойчивости.

При сохранении динамического равновесия уровень концентрации внимания высококвалифицированных спортсменов по показателю индекса вовлечённости (рисунок 6) не имеет значительных изменений, что говорит о высоком психомоторном автоматизме совершаемых движений.

По результатам проведённого обследования каждому спортсмену даны индивидуальные рекомендации в актуальных зонах для психофизиологического роста. Спортсмену_1 дополнительно проведено три тренировочных сессии (рис. 7, 8) для выработки навыков саморегуляции избыточного мышечного тонуса в области лицевых мышц при эффективном балансировании на неустойчивой поверхности и подобраны персонализированные корригирующие методы сохранения психоэмоциональной стабильности.

По результатам персональных тренировочных сессий отмечается постепенное снижение избыточного мимического мышечного тонуса (рис. 7) и увеличение эффективности удержания баланса при предъявлении функциональных проб (рис. 8).

Заключение и выводы

Повышение тонуса мимических мышц спортсменов снижает эффективность балансирования на неустойчивой поверхности и является маркером актуального психоэмоционального напряжения, что подтверждается и дополнительными методами регистрации фонового психоэмоционального состояния. При сохранении динамического равновесия уровень концентрации внимания высококвалифицированных спортсменов не имеет значительных изменений, что говорит о высоком психомоторном автоматизме совершаемых движений. Использование протоколов психофизиологической диагностики с применением функциональных проб, учитывающих видоспецифичность спорта, позволяет определить актуальную зону для психофизиологического роста спортсмена. Для сохранения профессиональной надёжности высококвалифицированных спортсменов необходимо учитывать индивидуальные психофизиологические особенности при подборе персонально эффективных корригирующих методик оптимизации психоэмоционального состояния.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование. М.: Маска, 2010. 176 с.
2. Paillard T. Relationship between Sport Expertise and Postural Skills // *Frontiers in Psychology*. 2019. No.10. P.1428. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01428>
3. Hrysomallis C. Relationship between Balance Ability, Training and Sports Injury Risk // *Sports Med*. 2007. V.37. No.6. P.547-56. DOI: 10.2165/00007256-200737060-00007.
4. Казенников О.В., Шлыков В.Ю., Левик Ю.С. Реакция на возмущение вертикальной позы у человека при различных условиях стояния и наличии контакта с дополнительной опорой: Сборник научных трудов. М.: Физиология человека, 2009. С. 47-53.
5. Федотова Е.В., Зудилина Д.С., Останний К.Д. Электромиография: перспективные направления и методологические основы использования в практике спортивной подготовки // Сборник трудов конференции. М.: Федеральный центр подготовки спортивного резерва, 2022. С.114-120.
6. Иваненко Ю.П. Структурно-функциональная и информационная организация моторного выхода системы управления позы и ходьбой человека: Дис. ... докт. биол. наук: М., 2016. 188 с.
7. Maksimenko V., Kurkin S.A., Badarin A. EEG Activity During Balance Platform Test in Humans // *Cybernetics and Physics*. 2019. No.3. P.132-136.
8. Aguerre N.V., Gómez-Ariza C.J., Ibáñez-Molina A.J., Bajo M.T. Electrophysiological Prints of Grit // *Front. Psychol*. 2021. No.12. P.730172. doi: 10.3389/fpsyg.2021.730172
9. Подосинов В.Н. Поведенческая тревожность как маркер противоправного замысла (на примере зрителей оперного театра) // Военно-правовые и гуманитарные науки Сибири: научный журнал. 2020. Т.1. №3. 126 с.
10. Киш А.А., Разинкин С.М. Объективная психодиагностика. Аппаратно-программный комплекс «Диамед-МБС». М.: Научная книга, 2019. 227 с.
11. Шевякова Н. И., Комлев С.М., Катковский И.В., Хан А.В. Анализ координационных способностей при восстановлении спортсменов после артроскопии коленного сустава на основе проведенных реабилитационных мероприятий // Сборник материалов тезисов XIV международной научной конференции по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений "Спортмед-2019". М.: Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов, 2019. С. 170-171.
12. Программно-методическое обеспечение: функциональное биоправление с биологической обратной связью «Реакор» А_2577-51_РП.
13. Программно-методическое обеспечение функционального биоправления с биологической обратной связью «Реакор» А_2477-30_МС.

REFERENCES

1. Skvortsov D.V. Stabilometricheskoye Issledovaniye = Stabilometric Study. Moscow, Maska Publ., 2010. 176 p. (In Russ.).
2. Paillard T. Relationship between Sport Expertise and Postural Skills. *Frontiers in Psychology*. 2019;10:1428. DOI: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01428>
3. Hrysomallis C. Relationship between Balance Ability, Training and Sports Injury Risk. *Sports Med.* 2007;37:6:547-56. DOI: 10.2165/00007256-200737060-00007.
4. Kazennikov O.V., Shlykov V.Yu., Levik Yu.S. Reaction to Disturbance of Vertical Posture in Humans under Different Standing Conditions and in the Presence of Contact with Additional Support. *Collection of Scientific Papers. Moscow, Fiziologiya Cheloveka Publ.*, 2009. P.47-53 (In Russ.).
5. Fedotova Ye.V., Zudilina D.S., Ostanniy K.D. Elektromiografiya: Perspektivnyye Napravleniya i Metodologicheskiye Osnovy Ispol'zovaniya v Praktike Sportivnoy Podgotovki = Electromyography: Promising Directions and Methodological Bases of Use in the Practice of Sports Training. *Materials of Scientific Conference. Moscow Publ.*, 2022. P.114-120 (In Russ.).
6. Ivanenko Yu.P. Strukturno-Funktsional'naya i Informatsionnaya Organizatsiya Motornogo Vykhoda Sistemy Upravleniya Pozoy i Khod'boy Cheloveka = Structural-Functional and Informational Organization of the Motor Output of the Human Posture and Gait Control System. Doctor's Thesis (Biol.). Moscow Publ., 2016. 188 p. (In Russ.).
7. Maksimenko V., Kurkin S.A., Badarin A. EEG Activity During Balance Platform Test in Humans. *Cybernetics and Physics*. 2019;3:132-136.
8. Aguerre N.V., Gómez-Ariza C.J., Ibáñez-Molina A.J., Bajo M.T. Electrophysiological Prints of Grit. *Front. Psychol.* 2021;12:730172. doi: 10.3389/fpsyg.2021.730172
9. Podosinov V.N. Behavioral Anxiety as a Marker of Illegal Intent (Using Opera Theater Spectators as an Example). *Voyenno-Pravovyye i Gumanitarnyye Nauki Sibiri: Nauchnyy Zhurnal = Military-Legal and Humanitarian Sciences of Siberia. Scientific Journal.* 2020;1;3:126 (In Russ.).
10. Kish A.A., Razinkin S.M. Ob'yektivnaya Psikhodiagnostika. Apparatno-Programmnyy Kompleks «Diamed-Mbs» = Objective Psychodiagnostics. Hardware and Software Complex "Diamed-MBS". Moscow, Nauchnaya Kniga Publ., 2019. 227 p. (In Russ.).
11. Shevyakova N.I., Komlev S.M., Katkovskiy I.V., Khan A.V. Analysis of Coordination Abilities During the Recovery of Athletes after Knee Arthroscopy Based on the Rehabilitation Measures Carried out. "Sportmed-2019". *Collection of Abstracts of the XIV International Scientific Conference. Moscow Publ.*, 2019. P.170-171 (In Russ.).
12. Software and Methodological Support: Functional Biocontrol with Biological Feedback "Reakor" A_2577-51_Rp.
13. Software and Methodological Support for Functional Biocontrol with Biological Feedback "Reakor" A_2477-30_Ms.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

Л.Т. Шимановская¹, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, Е.И. Желнова^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, О.Л. Кочнева¹,
Е.Н. Зотина^{1,2}, К.В. Яцков¹, З.Ю. Мутовина¹, В.В. Паршин¹, Т.А. Астрелина⁵
**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТА
СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

¹ГБУЗ ГКБ №52ДЗМ

²Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
МЗ РФ, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

⁵ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

Новая коронавирусная инфекция с тяжелым острым респираторным синдромом-2 (SARS-CoV-2) появилась в декабре 2019 года в Китае и быстро распространилась по всему миру, вызвав пандемию. Наиболее уязвимыми перед вирусом оказались пациенты с иммунодефицитами, кардиальной патологией, сахарным диабетом. По международным данным уровень инфицирования у онкологических пациентов выше, чем у населения в целом [1]. Наличие у больных онкологических и гематологических заболеваний значимо усугубляло течение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

Согласно зарубежным данным более 80% гематологических пациентов нуждались в госпитализации, у 50% из них имелось тяжелое течение заболевания. Около 15% пациентов из данной когорты по тяжести состояния нуждались в лечении и наблюдении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а показатели летальности составляли от 30% до 40% [2]. В пандемию коронавирусной инфекции COVID-19 проведение специфического противоопухолевого лечения у гематологических больных стало одной из сложных задач. Как правило, гематологические заболевания, такие как острый лейкоз, требуют безотлагательного начала противоопухолевого лечения, так как отсрочка его начала потенциально усугубляет прогнозы для жизни больного.

Однако, выбирая ту или иную тактику химиотерапевтического воздействия и сроки его начала, необходимо оценить все риски и ожидаемую пользу для пациента с учетом его возраста, возможной длительной персистенции вируса, большой вероятности присоединения вторичной бактериальной/грибковой инфекции на фоне миелотоксической аплазии костномозгового кроветворения, декомпенсации сопутствующих заболеваний на фоне COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы.

В данной статье представлен клинический пример течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилого пациента с острым миелоидным лейкозом, рассмотрена диагностическая и лечебная тактика в условиях пандемии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID19, пациент старшей возрастной группы, генно-инженерная биологическая терапия

Для цитирования: Шимановская Л.Т., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А., Желнова Е.И., Чуднова Т.С., Кочнева О.Л., Зотина Е.Н., Яцков К.В., Мутовина З.Ю., Паршин В.В., Астрелина Т.А. Опыт лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старшей возрастной группы с острым миелоидным лейкозом // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 57–62
DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-57-62

L.T. Shimanovskaya¹, E.N. Misyurina^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,3,4}, E.I. Zhelnova^{1,2}, T.S. Chudnova^{1,2}, O.L. Kochneva¹,
E.N. Zotina^{1,2}, K.V. Yatskov¹, Z.Yu. Mutovina¹, V.V. Parshin¹, T.A. Astrelina⁵

**Intrapulmonary Percussion Ventilation in a Patient with an Extremely
Experience in the Treatment of Coronavirus Infection Covid-19 in an Older Patient
with Acute Myeloid Leukemia**

¹Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University Russia, Moscow

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) emerged in December 2019 in China and quickly spread throughout the world, causing a pandemic. The most vulnerable to the virus were patients with immunodeficiencies, cardiac pathology, and diabetes mellitus. According to international data, the infection rate in cancer patients is higher than in the general population [1]. The presence of cancer and hematological diseases in patients significantly aggravated the course of coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19).

According to foreign data, more than 80% of hematological patients required hospitalization, 50% of them had a severe course of the disease. About 15% of patients from this cohort required treatment and observation in the intensive care unit (ICU) due to the severity of their condition, and mortality rates ranged from 30% to 40% [2]. During the COVID-19 coronavirus pandemic, carrying out specific antitumor treatment in hematological patients has become one of the challenging tasks. As a rule, hematological diseases, such as acute leukemia, require immediate initiation of antitumor treatment, since delaying its initiation potentially worsens the patient's prognosis.

However, when choosing one or another tactic of chemotherapy and the timing of its initiation, it is necessary to evaluate all the risks and expected benefits for the patient, taking into account his age, possible long-term persistence of the virus, the high probability of secondary bacterial/fungal infection against the background of myelotoxic aplasia of bone marrow hematopoiesis, decompensation of associated diseases due to COVID-19 in patients of the older age group.

This article presents a clinical example of the course of coronavirus infection COVID-19 in an elderly patient with acute myeloid leukemia, and discusses diagnostic and treatment tactics in a pandemic.

Keywords: acute myeloid leukemia, SARS-CoV-2 coronavirus infection, COVID19, patient of an older age group, genetic engineering biological therapy

For citation: Shimanovskaya LT, Misyurina EN, Baryakh EA, Zhelnova EI, Chudnova TS, Kochneva OL, Zotina EN, Yatskov KV, Mutovina ZYu, Parshin VV, Astrelina TA. Experience in the Treatment of Coronavirus Infection Covid-19 in an Older Patient with Acute Myeloid Leukemia. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:57-62. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-57-62

Введение

Новая коронавирусная инфекция с тяжелым острым респираторным синдромом-2 (SARS-CoV-2) появилась в декабре 2019 года в Китае и быстро распространилась по всему миру. Наиболее уязвимыми перед вирусом оказались пациенты с иммунодефицитами, кардиальной патологией, сахарным диабетом. По международным данным уровень инфицирования у онкологических пациентов выше, чем у населения в целом [1]. Наличие у больных онкологических и гематологических заболеваний значительно усугубляло течение коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19).

Согласно зарубежным данным более 80% гематологических пациентов нуждались в госпитализации, у 50% из них имелось тяжелое течение заболевания. Около 15% пациентов из данной когорты по тяжести состояния нуждались в лечении и наблюдении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а показатели летальности составляли от 30% до 40% [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила о пандемии COVID-19. Коронавирусная инфекция, ассоциированная SARS-CoV-2, стала проблемой мирового масштаба для общественного здравоохранения ввиду высокой вирулентности, внушительного процента смертности населения. Как показал мировой и отечественный опыт, наибольшая летальность от COVID-19 была у пожилых пациентов с тяжелой коморбидностью, а также иммунокомпрометированных больных [3]. В пандемию коронавирусной инфекции COVID-19 проведение специфического противоопухолевого лечения у гематологических больных стало одной из сложных задач. Как правило, гематологические заболевания, такие как острый лейкоз, требуют безотлагательного

начала противоопухолевого лечения, так как отсрочка его начала потенциально усугубляет прогнозы для жизни больного.

Пациенты онкологического и онкогематологического профиля с сопутствующей коронавирусной инфекцией имели крайне неблагоприятный прогноз [4]. По литературным данным наиболее тяжелое течение COVID-19 наблюдалось при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), агрессивных лимфомах и плазмоклеточных дискразиях [5, 6].

Ведение данной когорты пациентов в условиях пандемии COVID-19 стало одной из сложных задач. Так, исследователи Mei Hong и соавторы отметили чрезвычайно высокую летальность (> 50%) у пациентов с гематологическими заболеваниями, в особенности длительное время пребывающих в инфекционных стационарах [7]. Европейская гематологическая ассоциация опубликовала результаты одного из крупнейших многоцентровых исследований, посвященных коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом. Летальный исход от коронавирусной инфекции в данной когорте был зарегистрирован у 20% пациентов. У пациентов, получавших противоопухолевое лечение по поводу острого лейкоза менее чем за три месяца до инфицирования SARS-CoV-2, зарегистрирована более высокая летальность вследствие коронавирусной инфекции COVID-19 [8]. Наиболее прогностически неблагоприятная группа была представлена пожилыми больными [8]. Исследователями сделан вывод, что более высокий риск неблагоприятного исхода в пандемию COVID-19 наблюдался у пациентов с впервые выявленным ОМЛ в сравнении с пациентами, находящихся в ремиссии заболевания. Больные с ОМЛ, получившие две и более предшествующие

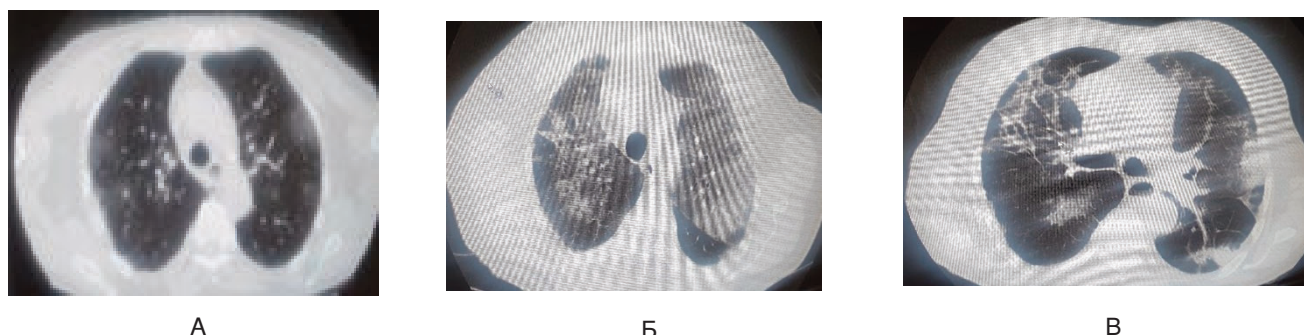


Рис. 1. Динамика КТ ОГК за период госпитализации

Fig. 1. Dynamics of CT of OGK during the period of hospitalization

А. Компьютерная томография органов грудной клетки 1 степени при поступлении

A. Computed tomography of the chest organs 1st degree upon admission

Б. Компьютерная томография органов грудной клетки 2 степени на 17 сутки

B. Computed tomography of the chest organs 2 degrees for the 17th day

С. Компьютерная томография органов грудной клетки 3 степени. на 10 сутки

C. Computed tomography of the chest organs of the 3rd degree. for 10 days

линии противоопухолевой терапии также показали более высокую госпитальную летальность [9].

В настоящее время остается актуальной проблема летальности пожилых пациентов с ОМЛ. Причиной этому служат коморбидность больных, зачастую вторичный генез гемобластоза (вторичный ОМЛ), токсичность противоопухолевой терапии, развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне глубокого вторичного иммунодефицита.

Цель данной публикации продемонстрировать собственный опыт успешного лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилого пациента с ОМЛ в период разных «волн» пандемии.

Описание клинического случая

Пациент Я., 77 лет, с 21 декабря 2020 года проходил лечение в отделение гематологии химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ («COVID-19 стационар») с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией методом ПЦР, ассоциированной с SARS-CoV-2, двусторонней полисегментарной пневмонией, дыхательной недостаточностью (ДН) I степени.

Больной был коморбиден: кардиальная патология, хроническая почечная недостаточность, злокачественное новообразование предстательной железы, миелодиспластический синдром (верифицирован в 2012г.).

При поступлении предъявлял жалобы на выраженную слабость, повышение температуры тела до 38,5°C в течение недели, присоединение одышки, сухой кашель. Объективно состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести, что обусловлено выраженным интоксикационным синдромом, фебрильной лихорадкой, (ДН) (сатурация (SpO₂) на атмосферном воздухе в покое составила 92%). Тяжесть состояния пациента оценивалась по шкале NEWS (от англ. National Early Warning Score) в 6 баллов [10].

В анализах крови обращали на себя внимание лейкоцитоз, абсолютная лимфопения, тромбоцитопения 4 степени, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена (табл. 1).

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) были выявлены

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей крови за период госпитализации
Dynamics of laboratory blood parameters during the period of hospitalization

Показатели	Референсные значения	Единицы измерения	1 сутки	7 сутки	14 сутки	День выписки
Гемоглобин	130,0-160,0	г/л	138,0	126,0	114,0	104,0
Тромбоциты	100,0-400,0	10 ⁹ /л	13,0	23,0	11,0	38,0
Лейкоциты	4,0-9,0	10 ⁹ /л	19,0	18,0	16,0	7,9
Нейтрофилы	2,0-7,5	10 ⁹ /л	8,3	7,3	6,2	5,4
Лимфоциты	1,2-3,0	10 ⁹ /л	0,7	0,19	4,61	2,64
ЛДГ	0-248	Ед/л	199,0	577,0	364,0	173,0
СРБ	0,0-6,0	мг/л	60,0	3,5	0,9	0,0
Ферритин	20,0-250,0	мкг/л	104,0	153,0	100,0	104,0
Прокальцитонин	0-0,49	нг/мл	0,5	0,6	0,05	0,02
Фибриноген	2,76-4,71	г/л	5,8	2,1	1,9	2,0
D-димер	0-232,0	нг/мл	175,0	376,0	138,0	121,0

Примечания: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок

Notes: LDH – lactate dehydrogenase, CRP – C-reactive protein

двусторонние немногочисленные зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, расположенные периваскулярно (рис. 1). Таким образом, у пациента выявлены рентгенологические признаки вирусной инфекции COVID-19, легкой (1 степени КТ-степени тяжести).

В первый день поступления в стационар по результатам клинических, лабораторно-инструментальных данных активного течения коронавирусной инфекции COVID-19 с целью купирования синдрома цитокинового шторма был однократно введен парентерально этанерцепт (энбрел) в дозе 100 мг. Учитывая высокий риск присоединения бактериального инфицирования на фоне вторичного иммунодефицита проводилась антибактериальная терапия: амоксициллин/сульбактам в дозе 1,5 г 3 раза в сутки внутривенно. Несмотря на проводимое лечение у пациента сохранялись клинические и лабораторные признаки гиперцитокинемии коронавирусной инфекции COVID-19: фебрильная лихорадка, прогрессирование ДН, нарастание уровней ЛДГ и СРБ.

На 3-и сутки госпитализации решением врачебной комиссии была инициирована терапия тоцилизумабом (актемра) в дозе 200 мг внутривенно.

На 5-е сутки госпитализации к терапии добавлены глюкокортикостероиды с противовоспалительной целью (дексаметазон 20 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 4 дней, с последующим снижением дозы до полной отмены). Учитывая наличие у пациента глубокого вторичного иммунодефицита для пассивной иммунизации была проведена трансфузия патогенредуцированной плазмы CovRes в объеме 300 мл. При динамическом наблюдении отмечался дальнейшее увеличение ЛДГ и нарастание ДН (инсуффляция O₂ средними потоками).

На 6-е сутки госпитализации ввиду отсутствия положительного эффекта от проводимой терапии, был повторно введен тоцилизумаб в дозе 200 мг внутривенно. Учитывая проводимую терапию генно-инженерными биологическими препаратами, пациенту неоднократно осуществлялся контроль посевов из стерильных локусов, эмпирически проводилась эскалация антибактериальной терапии. Несмотря на глубокую тромбоцитопению, наличие потребности в регулярных трансфузиях концентрата тромбоцитов, больному проводилась антикоагулянтная терапия в профилактических дозах для предупреждения развития ТМА-подобного синдрома (тромботическая микроангиопатия) на фоне активного течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 2

Динамика результатов лабораторных исследований к SARS-CoV-2
Dynamics of laboratory test results for SARS-CoV-2

Лабораторные исследования	5 сутки	12 сутки	17 сутки
ПЦР SARS-CoV-2	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
Антитела к COVID-19	IgM: 0,88 (<2) IgG: 1.35 (<10)	-	IgM: 19,87 (<2) IgG: 181,78 (<10)

На 6-е сутки госпитализации в связи с нарастанием ДН, требовавшей начала высокопоточной кислородно-воздушной оксигенация (Hi-Flow) пациент был переведен в ОРИТ.

На 9-е сутки госпитализации больному проводилась неинвазивная вентиляция легких в течение 7 дней.

На 15-е сутки госпитализации на фоне иммунодефицита у пациента развился сепсис, вызванный *Burkholderia cepacia*, который успешно регрессировал в результате комбинированной антибактериальной терапии: меропенем в дозе 1,0 г 4 раза в сутки, цефтазидим в дозе 2,0 г 3 раза в сутки, триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 480 мг по 2 таблетки 3 раза в сутки.

На 21 сутки госпитализации состояние пациента стабилизировалось: наблюдалась тенденция к регрессу ДН (оксигенотерапия проводилась низкими потоками кислорода), нормализовалась температура тела, снизились показатели маркеров напряженности системного воспалительного ответа. При переводе в линейное отделение состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести, оценка тяжести по шкале News соответствовала 4 баллам. Для оценки эффективности терапии коронавирусной инфекции COVID-19 были выполнены исследования: ПЦР-мазок из рото-и носоглотки на SARS-CoV-2 (отрицательный результат), КТ ОГК (положительная динамика по пневмонии) (табл. 2).

На 25 сутки госпитализации пациент в стабильном состоянии выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение врачей-специалистов.

Таким образом, стационарное лечение больного от COVID-19 заняло почти месяц.

За период госпитализации больному проводилась оценка статуса гематологического заболевания. При цитологическом исследовании костного мозга выявлено 12,8% бластных клеток. С учетом возраста пациента показано начало химиотерапии малыми дозами цитарабина. Однако в данной клинической ситуации от начала противоопухолевого лечения было решено воздержаться в связи с тяжелым течением COVID-19. Спустя 1,5 месяца от начала коронавирусной инфекции пациенту был проведен курс химиотерапии малыми дозами цитарабина (LD-AraC) с достижением костномозговой ремиссии заболевания.

Через 3 месяца от начала коронавирусной инфекции у пациента диагностирован рецидив заболевания.

Спустя 4 месяца от начала коронавирусной инфекции был проведен курс терапии: азациитидин

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей крови
Dynamics of laboratory blood parameter

Показатели	Референсные значения	Единицы измерения	1 сутки	7 суток	День выписки
Гемоглобин	130,0-160,0	г/л	47,0	83,0	87,0
Тромбоциты	100,0-400,0	10 ⁹ /л	4,0	17	20
Лейкоциты	4,0-9,0	10 ⁹ /л	4,9	0,9	2,4
Нейтрофилы	2,0-7,5	10 ⁹ /л	0,0	0,8	1,0
Лимфоциты	1,2-3,0	10 ⁹ /л	4,9	0,1	1,4
ЛДГ	0-248	Ед/л	121,0	151,0	107,0
СРБ	0,0-6,0	мг/л	83,7	45,0	8,0
Прокальцитонин	0-0,49	нг/мл	0,09	0,08	0,0
Фибриноген	2,76-4,71	г/л	7,78	5,67	4,0
D-димер	0-232,0	нг/мл	171,0	176,0	136,0

(AZA) и венетоклак (VEN) с достижением костно-мозговой ремиссии острого лейкоза.

Через 1 год 4 месяца от начала коронавирусной инфекции (спустя 1 год после начала курса терапии: азацитидин и венетоклак) в связи с потерей ответа на противоопухолевую терапию проведена смена терапии: VEN + LD-AraC.

Через 1 год 6 месяцев от начала коронавирусной инфекции пациент повторно был госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ (COVID-19 стационар) в связи с развитием повторным заражением новой коронавирусной инфекции, ассоциированной SARS-CoV-2, подтвержденной ПЦР. При поступлении больной предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, появление сухого кашля, стойкое повышение температуры тела до 38,2°C в течение 3 дней. Состояние пациента была расценена как средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена интоксикационным синдромом, фебрильной лихорадкой. Оценка тяжести состояния пациента по шкале NEWS соответствовала 5 баллам. В результатах лабораторных исследований отмечался агранулоцитоз, тяжелая анемия, тромбоцитопения 4 степени,

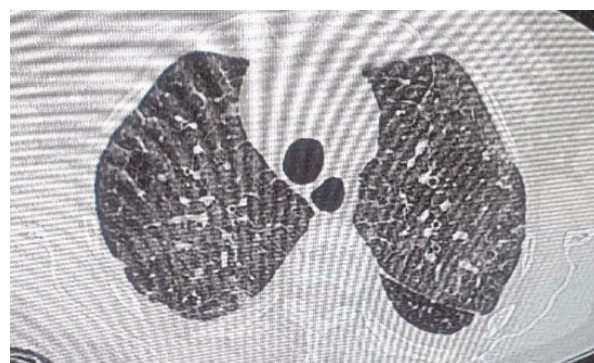
высокие уровни СРБ и фибриногена (табл. 3). По данным КТ ОГК патологических изменений не было выявлено (рис. 2).

С первых суток начала повторной коронавирусной инфекции проводилась противовирусная терапия ремдесивиром в дозе 200 мг в первые сутки, в дозе 100 мг/сут в последующие дни (№5). К терапии были добавлены противомикробные препараты в связи с высоким риском присоединения вторичной бактериальной флоры на фоне агранулоцитоза.

Через 1 месяц после начала повторной коронавирусной инфекции, учитывая высокий риск прогрессирования коронавирусной инфекции COVID-19 в тяжелую стадию, пациенту введены моноклональные антитела: тиксагевимаб в дозе 300 мг + цилгавимаб в дозе 300 мг (Эвушелд) однократно подкожно. При динамическом наблюдении отмечались клинические и лабораторные признаки прогрессирования коронавирусной инфекции COVID-19 (табл. 4). Спустя 5 суток решением ВК по назначению таргетной и биологической терапии было рекомендовано введение анакинры в дозе 400 мг подкожно. На фоне терапии отмечалась разнонаправленная динамика в состоянии пациента в виде нормализации температуры



А



Б

Рис. 2. Динамика КТ ОГК за период госпитализации

Fig. 2. Dynamics of CT of OGK during the period of hospitalization

А. Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении

A. Computed tomography of the chest organs upon admission

Б. Компьютерная томография органов грудной клетки (интерстициальные изменения в легких)

B. Computed tomography of the chest organs (interstitial changes in the lungs)

Таблица 4

Динамика результатов лабораторных исследований к SARS-CoV-2
Dynamics of laboratory test results for SARS-CoV-2

Лабораторные исследования	4 сутки	10 сутки	16 сутки
ПЦР SARS-CoV-2	положительный	отрицательный	отрицательный
Антитела к COVID-19	IgM: 2,37 (< 2) IgG: 397 (< 10)	IgM: 10,34 (< 2) IgG: 554 (< 10)	-

тела, значимого снижения уровня СРБ, но развития ДН I степени. Через 4 суток на контрольной КТ ОГК признаков поражения легочной ткани при COVID-19 не наблюдалось, однако, были выявлены инфильтративные изменения патогномичные для пневмоцистной пневмонии (рис. 2). На фоне проведенной эмпирически терапии ко-тримоксазолом в дозе 960 мг 3 раза в день внутривенно далее перорально (курс лечения 3 недели) отмечены регресс ДН и нормализация температуры тела. Обращало на себя внимание прогрессирование лейкопении и нарастание СРБ. При обследовании в крови был обнаружен вирус 6 типа герпеса человека. Учитывая иммунокомпроментированный статус пациента, высокий риск развития генерализованной герпетической инфекции, была проведена терапия ганцикловиром в дозе 500 мг в/в 2 раза в сутки в течение недели. Через неделю пациент был выписан из стационара с полным регрессом ДН, нормализацией маркеров системной воспалительной реакции, восстановлением числа лейкоцитов, лимфоцитов, положительной рентгенологической динамикой по пневмонии.

Заключение

Таким образом, описан клинический случай течения и успешного лечения коронавирусной ин-

фекции COVID-19 в период разных «волн» пандемий у пациента старшей возрастной группы с ОМЛ на фоне глубокого иммунодефицита на этапе «до» и «на фоне» противоопухолевого лечения с отображением клинической, лабораторной и инструментальной динамики, терапевтической тактики в зависимости от смен лечебных парадигм COVID-19 согласно Временным методическим рекомендациям: «Профилактика, диагностика и лечение COVID-19». Данное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность отсрочки начала противоопухолевой терапии у пожилых пациентов с ОМЛ и активным течением COVID-19 до стабилизации состояния. Данная категория пациентов характеризуется высокой уязвимостью перед коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, тяжелым и затяжным течением, отсутствием стойкого постковидного иммунитета. Доконтактная профилактика моноклональными антителами и вакцинация являются основным арсеналом в предотвращении инфицирования и тяжелого течения коронавирусной инфекции, длительной персистенции вируса. Однако, не следует считать наличие инфекции, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 противопоказанием к началу химиотерапии у пациентов с гемобластомами. Необходим персонализированный подход в конкретной клинической ситуации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Y.J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan. China. JAMA Oncol. doi: 10.1001/jamaoncol. 2020.
2. Regalado-Artamendi I., Jimenez-Ubieto A., Hernandez-Rivas J.A., et al. Risk Factors and mortality of COVID-19 in Patients with Lymphoma: a Multicenter Study. HemaSphere. 2021;5;3:e538. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000538
3. Dai M., et al. Patients with Cancer Appear more Vulnerable to SARS-CoV-2: a Multicenter Study During the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov. 2020;10:783–791.
4. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: a Nationwide Analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21;3:335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
5. Garcia-Suarez J., de la Cruz J., Cedillo A., et al. Impact of Hematologic Malignancy and Type of Cancer Therapy on COVID-19 Severity and Mortality: Lessons from a Large Population-Based Registry Study. J. Hematol. Oncol. 2020;13;1:133. DOI: 10.1186/s13045-020-00970-7.
6. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with COVID-19 Severity in Patients with Hematological Malignancies in Italy: a Retrospective, Multicentre, Cohort Study. Lancet Haematol. 2020;7;10:e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9
7. COVID-19 Lessons from Wuhan. Hematology.org URL <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-lessons-from-wuhan>.
8. Marchesi F., Salmanton-Garcia J., Emarah Z., et al. COVID-19 in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients: a Long-Term Followup Study from the European Hematology Association Survey (EPI-COVIDHA). Haematologica. Haec. 2023;108;1:22–33. DOI: 10.3324/haematol.2022.280847 PMID: 35545919
9. Cai J., Sun W., Huang J., Gamber M., et al. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases. Wenzhou. China. 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26;6: 1343–1345. DOI: 10.3201/eid2606.200412 PMID: 32163030.
10. Шкала NEWS | Code Blue URL <https://codeblue.ru/calcs/NEWS>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

К.М. Бадыкова¹, Ю.С. Китаева^{1,2}, Е.А. Праскурничий^{1,3}, Т.В. Стасюк²**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ**¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ФГБОУ ВО ное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

³ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Бадыкова Ксения Михайловна: badykova.gem@gmail.com

Резюме

Лимфома Ходжкина – злокачественное новообразование лимфоидной ткани, развивающееся преимущественно в возрасте от 15 до 45 лет. Благодаря успехам в развитии современной онкогематологии на сегодняшний день доля полных ремиссий среди заболевших достигает 90%. Тем не менее, отличные показатели выживаемости также сопряжены с высоким риском развития отдаленных осложнений, одним из которых является снижение минеральной плотности костной ткани вплоть до остеопороза. Внутри кости непрерывно протекают динамические процессы моделирования и ремоделирования, которые зависят от множества внутренних и внешних разнонаправленно действующих факторов. У пациентов с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина имеют место как специфические для данной категории пациентов факторы риска: влияние на организм опухолевого процесса и высокотоксичных химиопрепаратов в рамках патогенетического лечения; так и неспецифические, распространенные во всей популяции. Среди неспецифических факторов в настоящем обзоре выделены и рассмотрены пол, соотношение веса и роста, курение и злоупотребление алкоголем, гиподинамия, а также наличие остеопороза и переломов в семейном анамнезе. Развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина как предмет обсуждения пока лишь набирает интерес в кругу исследователей. Дифференциация факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у данной категории пациентов является весьма актуальной проблемой в нынешних реалиях отсутствия официальных клинических рекомендаций по диагностике и профилактике остеопороза у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина, а также ввиду малого количества опубликованного материала по данной теме.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, факторы риска

Для цитирования: Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Стасюк Т.В. Факторы риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Обзор данных литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 63–72. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-63-72

К.М. Badykova¹, Y.S. Kitaeva^{1,2}, E.A. Praskurnichij^{1,3}, T.V. Stasyuk¹**Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Literature Review**¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Badykova Kseniya Mikhaylovna: badykova.gem@gmail.com

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a malignant neoplasm of lymphoid tissue that develops mainly between the ages of 15 and 45 years. Thanks to the successes in the development of modern oncohematology, today the proportion of complete remissions among patients reaches 90%. However, excellent survival rates also come with a high risk of long-term complications, one of which is decreased bone mineral density, including osteoporosis. Dynamic processes of modeling and remodeling continuously occur inside the bone, which depend on many internal and external factors acting in different directions. In patients with an established diagnosis of Hodgkin's lymphoma, there are risk factors specific to this category of patients: the effect on the body of the tumor process and highly toxic chemotherapy drugs as part of pathogenetic treatment; and nonspecific, widespread throughout the population. Among the nonspecific factors, this review identified and examined gender, weight-to-height ratio, smoking and alcohol abuse, physical inactivity, as well as the presence of osteoporosis and fractures in the family history. The development of osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma as a subject of discussion is still only gaining interest among researchers. Differentiation of risk factors for decreased bone mineral density in this category of patients is a very pressing problem in the current reality of the lack of official clinical recommendations for the diagnosis and prevention of osteoporosis in young patients with Hodgkin lymphoma, and also due to the small amount of published material on this topic.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, osteoporosis, bone mineral density, risk factors

For citation: Badykova KM, Kitaeva YS, Praskurnichij EA., Stasyuk TV. Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:63-72. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-63-72

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – неопластический процесс, происходящий из лимфоидной ткани [1], морфологическим субстратом которого являются специфические опухолевые клетки с характерным иммунофенотипом, представляющие собой малигнизированные В-клетки герминального центра лимфатического фолликула, а также их реактивное микроокружение [2]. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Березовского-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки [3]. Согласно классификации, по морфологическому варианту ЛХ делится на классическую, включающую в себя нодулярный склероз, вариант с лимфоидным истощением и богатый лимфоцитами, а также смешанно-клеточный вариант, и неклассическую ЛХ – нодулярную с лимфоидным преобладанием [4].

Заболеваемость ЛХ в России на 2021 г. составила 1,83 на 100 тыс. населения в год, а смертность – 0,28 (впервые заболевание было выявлено у 2793 человек, умерло 652 человека). ЛХ развивается у людей любого возраста, однако чаще всего дебют заболевания приходится на возрастной коридор от 15 до 45 лет [5]. Пик заболеваемости при этом находится в интервале 20–35 лет. У мужчин ЛХ диагностируется немного чаще, чем у женщин, однако при этом среди молодых пациентов преобладает женский пол, а в более старшей возрастной группе – мужской [1].

Онкогематология на сегодняшний день является одной из наиболее развивающихся отраслей клинической медицины, и за последние годы разработано огромное количество стратегий патогенетического лечения болезней крови, в особенности ЛХ. Сегодня, на фоне применения современных режимов полихимиотерапии (ПХТ) при дополнении стандартных курсов аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может быть полностью излечено более 90% пациентов с ранними стадиями ЛХ [6]. При распространенном опухолевом процессе показатели выживаемости достоверно снижаются, но тем не менее остаются на относительно высокой отметке в 50-60 % [7].

Однако у 15-30% пациентов с ЛХ в первые 10 лет после окончания лечения развивается рецидив или прогрессирование. Значительная часть таких пациентов, к сожалению, погибает от осложнений заболевания или последствий цитостатической терапии. К отдаленным последствиям патогенетической терапии ЛХ могут относиться легочные, кардиоваскулярные осложнения, вторые опухоли, нарушение работы эндокринной системы, нарушение репродуктивной функции [8], обусловленные токсическим действием химиопрепаратов, а также поражения опорно-двигательного аппарата, детерминируемые различными факторами, влияющими на минеральный обмен костной ткани.

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [9]. Развитие данного заболевания зависит от большого количества тесно взаимодействующих друг с другом факторов, таких как генетическая детерминация, возраст, образ жизни, физическая активность, эндокринологический статус и наличие сопутствующих заболеваний [9].

ЛХ, являясь злокачественным новообразованием лимфатической системы, оказывает системное воздействие на организм человека, вызывая дисбаланс со стороны различных обменных процессов, в том числе протекающих в ткани кости. Костная ткань непрерывно претерпевает динамические изменения, обусловленные двумя противоположными процессами: костеобразованием и остеорезорбцией, от баланса которых и зависит прочность кости [10]. Прочность отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности и качества кости. Качество зависит от микроархитектоники кости, обмена веществ, накопления повреждений и степени минерализации костной ткани [11].

Как уже было сказано ранее, костная ткань подвергается постоянным перестройкам. Характеризуются они двумя механизмами: моделированием и ремоделированием [12, 13]. Моделирование определяет микроструктуру кости во время её роста или восстановления после повреждения [13, 14] и сводится к пространственной координации процессов резорбции и остеогенеза, протекающих одновременно в разных участках ткани [13, 15]. Ремоделирование заключается в резорбции локальных участков и заполнении образовавшихся дефектов новообразованной костной тканью [16].

Все происходящие внутри костной ткани трансформации зависят от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровней паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и прочих обменных механизмов, нарушение в работе которых может быть вызвано опухолевой прогрессией и эффектами проводимой патогенетической терапии. Влияние на состояние метаболизма костной ткани реализуется через основные регуляторные системы клеточной пролиферации и дифференцировки, влияющих на остеобластогенез (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенез (RANKL/RANK/OPG) [9]. Изменение экспрессии молекул-регуляторов этих механизмов вследствие негативного влияния определенных факторов приводит к снижению прочности кости в результате снижения костной массы, нарушению внутренней микроархитектоники и, как следствие, переломам при минимальной травме [10].

К сожалению, в настоящий момент существует крайне небольшое количество научной литературы и исследовательских работ, описывающих процессы костного ремоделирования, а также изменения со стороны минеральной плотности костной ткани (МПК) и ее микроархитектоники у пациентов, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями. Именно поэтому развитие у пациентов с ЛХ после проводимой патогенетической терапии осложнений со стороны костно-суставной системы, а именно снижения МПК вплоть до остеопороза и возникновения низкоэнергетических переломов на сегодняшний день является актуальной проблемой.

Остеопороз может носить первичный характер или, как было отмечено ранее, являться следствием различных заболеваний и приема лекарственных средств, иными словами, иметь определенные предикторы [17]. Существует огромное количество общих и специфических факторов риска, способствующих развитию остеопороза у различных категорий пациентов. В данном обзоре будут рассмотрены как общие факторы, имеющие место в общей популяции: пол, индекс массы тела (ИМТ), влияние хронических интоксикаций, гиподинамия, наличие остеопороза в семейном анамнезе; а также специфические причины снижения МПК, имеющие место именно у пациентов, больных ЛХ: непосредственное влияние опухолевого процесса и отдаленные эффекты проводимой патогенетической терапии.

Гендерный фактор

Одним из факторов, оказывающих влияние на состояние костной ткани, является пол. Известно, что женщины страдают остеопорозом в 6 раз чаще мужчин [18]. В подавляющем большинстве случаев остеопороз у женщин развивается в постменопаузальном периоде, когда происходит снижение уровня эстрогенов [19].

Эстрогены играют важную роль в обменных процессах кости и предотвращают потерю костной массы. На всех основных типах костных клеток (остеокласты, остеобласты и остециты) обнаружены рецепторы к эстрогенам. Эстрогены тормозят резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов. Известно, что недостаток эстрогенов активирует новые костные ремоделирующие единицы, что приводит к ускоренной потере костной массы независимо от причин гипофункции яичников [20]. Так же существует гипотеза, согласно которой дефицит эстрогенов ведет к уменьшению продукции кальцитонина, основной физиологической функцией которого является подавление костной резорбции [20], что вызывает ее усиление.

Другой не прямой механизм развития остеопении на фоне дефицита эстрогенов связывают со снижением гидроксилирования витамина D₃ в почках [20] и, следовательно, уменьшением абсорбции кальция в кишечнике. Имеются и данные о том, что эстрогены снижают чувствительность и количество рецепторов костных клеток к паратиреоидному гормону [20], замедляя резорбцию костной ткани, и ингибируют коллагеназную активность макрофагов [20].

Тем не менее, несмотря на более низкую частоту встречаемости, остеопороз также распространен среди мужской части населения. При этом вторичный остеопороз встречается у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин [18]. Одной из основных причин развития остеопороза у мужчин является гормональный дисбаланс [21].

Ведущую роль в патогенезе развития остеопороза у мужчин играет снижение уровня андрогенов [22, 23]. Уровень тестостерона у мужчин с возрастом снижается, но происходит это медленнее, чем снижение эстрогена у женщин [18]. 80% мужских эстрогенов, влияющих на костный метаболизм, образуется из тестостерона вне костной ткани в результате ароматизации в периферических органах и тканях [24]. Таким образом несмотря на то, что наиболее выраженным остеомоделирующим эффектом у мужчин, как и у женщин, обладают эстрогены, у первых они образуются непосредственно из тестостерона, а следовательно, для нормального функционирования обменных процессов в костной ткани у мужчин более важен уровень эндогенного тестостерона [25].

С другой стороны, с возрастом независимо от пола увеличивается уровень глобулинов, связывающих половые гормоны и снижающих количество свободного тестостерона [26]. Более того, низкие уровни половых гормонов приводят к атрофии мышц и уменьшению общей мышечной массы [27], что является дополнительным фактором риска развития остеопороза.

Таким образом, эндокринный статус пациента, напрямую зависящий от пола, имеет разностороннее направленное воздействие на минеральный обмен, что, несомненно, влияет на состояние костной ткани, ускоряя процессы ремоделирования кости и провоцируя развитие остеопороза.

Индекс массы тела

Жировая ткань в организме имеет множество важных функций – механическая защита, термоизоляция, накопление энергии и эндокринная регуляция [28]. Достоверно известно, что дефицит или избыток массы тела оказывает влияние на костный метаболизм [28, 29]. Оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной позволяет индекс массы тела – параметр, отражающий степень соответствия массы человека его росту [30].

Традиционно считается, что именно дефицит массы тела оказывает негативное влияние на состояние костной ткани, что подтверждено многими литературными данными [9, 31]. При этом существует большое количество свидетельств того, что жировая ткань может оказывать благоприятное воздействие на состояние костной ткани. Когда жировая ткань присутствует в достаточных количествах, она положительно влияет на кортикальную часть кости, укрепляя ее за счет механической нагрузки на скелет [32]. Однако ввиду результатов последних проведенных исследований роль жировой ткани в регуляции костного метаболизма весьма неоднозначна.

В 2017 году группа исследователей (Bing-Yan Xiang et al.) в своей работе искала взаимосвязь между

ИМТ и риском возникновения переломов. По исследованиям авторы пришли к выводу, что низкий ИМТ не связан с риском переломов, что расходится с результатами целого ряда других исследований на данную тему и требует дальнейшего изучения [33].

Как секретирующий орган, жировая ткань выполняет ряд эндокринных, паракринных и аутокринных функций, а именно продуцирует множество биологически-активных факторов из адипоцитов (эстроген, лептин, адипонектин, ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), резистин, инсулиноподобный фактор роста-1, ингибитор активатора плазминогена I и другие) [34], а также стимулирует секрецию костно-активных и анаболических гормонов Р-клеток поджелудочной железы (инсулина, амилина и прептина) [35], которые могут увеличивать или уменьшать костную массу. К сожалению, клинические эффекты адипокинов на сегодняшний день изучены недостаточно, а данные о влиянии адипокинов на состояние костной ткани весьма противоречивы.

Последние исследования предполагают, что чрезмерное количество жировой ткани не может защитить человека от остеопороза [32]. К примеру, известно, что женщины с ожирением имеют более низкие биохимические маркеры формирования кости (пропептид коллагена I типа), что подразумевает подавление излишней жировой тканью образования новых коллагеновых структур [36].

Стоит помнить, что адипоциты в большом количестве содержатся также и в костном мозге. Они могут подавлять остеобластогенез и активировать остеорезорбцию, так как костномозговые адипоциты, как и любые другие, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [37]. Известно, что жировая инфильтрация в костном мозге не способствует сохранению МПК и нормальному remodelированию костной ткани. Накопление адипоцитов в костном мозге может быть связано с высоким риском низкоэнергетических переломов [38].

Таким образом, согласно современным представлениям, роль низкой массы тела у мужчин и женщин в процессах разряжения МПК и увеличении риска остеопоротических переломов не столь колоссальна. При этом, напротив, отношение массы тела к риску переломов у взрослых с ожирением до сих пор не определено [34], но знания о том, что избыток липидной ткани приводит к снижению МПК, продолжают накапливаться.

Курение

В последние десятилетия проведено множество исследований о влиянии курения на состояние костной ткани и возникновение переломов в широкой популяции людей [38].

Во многих исследованиях при участии женщин разных возрастных групп доказано, что курение способствует снижению МПК в постменопаузальном периоде, тогда как в пременопаузальном различия незначительны [38]. В то же время курение в молодом возрасте у женщин ведет к быстрой по-

тере костной массы в период менопаузы [38]. При этом у лиц мужского пола курение способствует снижению МПК независимо от возраста [38].

В одной из последних исследовательских работ в качестве маркера остеорезорбции изучался дезоксипиридинолин утренней мочи и остеокальцин – как маркер костеобразования. В группе курильщиков достоверно чаще наблюдалось сочетание низких значений как остеокальцина, так и дезоксипиридинолина. Таким образом, было выявлено угнетающее влияние курения на оба механизма remodelирования [39].

Механизмы влияния курения табака на снижение костной массы на сегодняшний день полностью не изучены [38]. Как было отмечено ранее, в поддержании костной массы важную роль играют эстрогены. Курение же оказывает антиэстрогенное действие: оно изменяет метаболизм эстрадиола в печени таким образом, что большинство эстрогенов превращается в неактивное вещество 2-гидрокси-эстрон [40]. Изменение печеночного метаболизма эстрогенов может происходить за счет активации системы цитохрома Р450 под воздействием нескольких компонентов дыма, включая никотин [41]. Таким образом, у курящих женщин менопауза наступает чаще, а эстрогенов вырабатывается меньше, чем у некурящих.

Также проводились исследования, изучающие зависимость между курением, минеральной плотностью бедренной кости и риском переломов костей скелета. Полученные данные свидетельствовали о том, что риск развития остеопороза увеличивается как у курящих женщин, так и у курящих мужчин; при этом у женщин риск остеопороза значительно превышал таковой у мужчин [38].

Таким образом, на основании многих полученных данных не вызывает сомнений тот факт, что хроническая интоксикация никотином оказывает значимое влияние на костный метаболизм, способствуя активации процессов костного remodelирования и снижения МПК с развитием остеопороза.

Алкоголь

Еще один фактор привычной интоксикации, влияющий на состояние костной ткани, – злоупотребление алкоголем. Хроническая интоксикация этанолом вызывает прогрессирующее нарушение формирования органической матрицы кости и ее минерализации [42]. При этом существует несколько гипотетических вариантов патогенеза алкоголевого остеопороза. Некоторые авторы приписывают решающую роль прямому токсическому действию этанола на клетки остеобластического ряда [43]. Другие исследователи считают алкоголевым остеопороз следствием эндокринных, сосудистых, алиментарных и иных нарушений, имеющих неспецифическую природу и возникающих в результате отравления организма этанолом [44].

Роль токсического влияния этанола на остеобласты кроется в увеличении вязкости цитоплазмы, нарушении архитектоники цитоплазматической мембраны, дезорганизации полирибосомальных комплексов и критическом снижении коллагеносинтетической функции [45]. Также у пациентов с алкогольной зависимостью

продуцируются обладающие цитотоксическим эффектом антитела к модифицированному ацетальдегидом коллагену I типа и отмечается повышенная концентрация интерлейкина-6, стимулирующего ранние этапы гемопоэза и остеокластогенеза [42].

Таким образом, существует ряд механизмов, оказывающих пагубное влияние на костную микроархитектонику кости при усиленном потреблении вредных веществ. Тем не менее, согласно некоторым данным, привычные интоксикации не влияют на величину МПК, однако, выявлена взаимосвязь с увеличением частоты переломов, в частности, тел позвонков [45], что подчеркивает роль пагубных привычек среди факторов высокого риска развития остеопороза.

Гиподинамия

Немаловажным фактором снижения МПК является гиподинамия и длительная иммобилизация. Это хорошо известные причины быстрой и значительной потери минералов из костной ткани. Скорость деминерализации при иммобилизации в 5-20 раз больше, чем вследствие любых других [46].

При механической нагрузке происходит активация синтеза костной массы в точках воздействия на костные мышечные волокна [46]. При гиподинамии потеря костной массы преимущественно обусловлена локальным торможением остеобластического гистогенеза на ранних стадиях трансформации клеток-предшественников в преостеобласты вследствие дефицита механической стимуляции, а также повышением остеорезорбции, относительным или абсолютным [46, 47].

Дефицит двигательной активности также оказывает влияние на эндокринологический статус. В условиях длительной гипокинезии может происходить изменение активности кальцитропных гормонов (паратгормона и кальцитонина) [48]. В одном из исследований, посвященном изучению эффективности определенного препарата-регулятора кальциевого обмена, в контрольной группе на четвертом месяце гиподинамии в сыворотке крови увеличилась концентрация паратгормона и отмечалась выраженная тенденция к снижению концентрации кальцитонина. Такие изменения способны провоцировать экскрецию кальция из лабильного депо кости поверхностными остеоцитами, а также активировать процессы костной резорбции [49]. Таким образом, помимо недостатка механической стимуляции, одним из механизмов снижения МПК при гиподинамии также является отрицательный кальциевый баланс.

Генетическая предрасположенность

Как было отмечено ранее, остеопороз является мультифакторным заболеванием и одним из этиологических аспектов его развития является генетическая предрасположенность.

Результаты ряда исследований показывают, что около 80% изменчивости МПК в популяции определяется генетическими факторами [50], а такие предикторы остеопоротических переломов, как геометрия кости и костный обмен, генетически детерминированы [51].

Наиболее полно изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. Так, в исследованиях, использующих близнецовый метод показано, что монозиготные близнецы имеют меньше различий в пиковой костной массе, чем дизиготные [52]. Вместе с тем установлено, что люди с наличием остеопороза в семейном анамнезе имели относительно низкие показатели МПК [53]. В пользу генетической природы заболевания также свидетельствуют половые и расовые различия в частоте и проявлениях остеопороза [54], семейная предрасположенность к привычным переломам и высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов [55].

Таким образом, влияние генетических факторов на МПК и развитие остеопороза чрезвычайно велико. Влияние генетического фактора на состояние костной ткани сегодня находится на пике интереса крупных научных исследований: открыто несколько генов, потенциально определяющих предрасположенность к остеопорозу [56].

Опухолевый процесс

Выше были описаны некоторые неспецифические факторы риска снижения МПК, которые зачастую также имеют место у пациентов с ЛХ. Однако не стоит забывать и о непосредственном влиянии опухолевого процесса на состояние костной микроархитектоники.

Опухолевые клетки обладают высокой активностью и продуцируют большое количество биологически-активных веществ, в том числе цитокинов. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции иммунологических реакций в организме. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням [57]. Развитие дисбаланса в системе цитокинов с неопределенной реализацией их биологических функций является основополагающей характеристикой развития злокачественных новообразований [58] и может отражаться на метаболизме костной ткани, как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [59].

К сожалению, в литературе существует не так много работ, посвященных оценке цитокинового профиля при развитии гемобластозов. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины: IL-1 β , IL-2, IL-4 и IL-6, а также TNF- α и интерферон- γ (IFN- γ) [58].

Известно, что IL-1 (α и β) оказывает мощный стимулирующий эффект на резорбтивные процессы, что объясняется как прямым действием на остеокласты, так и опосредованной стимуляцией продукции цитокин-лиганда RANKL, направляющего терминальную дифференцировку остеокластов и стимулирующего резорбтивную активность зрелых остеокластов [60].

TNF- α обладает прямым и опосредованным стимулирующим действием на остеокластогенез, по-

вышая восприимчивость остеокластов различным проостеокластогенным факторам, а также выступая в качестве промотора и аддитивного кофактора резорбтивного компонента костного метаболизма [61]. TNF- α также ингибирует дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани [61].

IL-6 оказывает воздействие на пролиферацию и дифференцировку различных клеток, и регулирует дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты [62].

IL-4 индуцирует хемотаксис остеобластов и напрямую стимулирует пролиферацию предшественников остеобластов, однако в то же время подавляет их дифференцировку [63].

IFN- γ снижает интенсивность остеокластогенеза, способствуя апоптозу остеокластов и стимулируя выработку остеобластами оксида азота-II, а также ингибирует TNF- α -индуцированный синтез остеокластов [64, 65].

Патогенетическая терапия

В качестве патогенетической терапии ЛХ применяются различные режимы химиотерапии, включающие высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и широкий спектр цитостатических препаратов.

Глюкокортикостероиды. В большую часть схем патогенетической терапии ЛХ входят системные ГКС. Ни для кого не секрет, что одним из наиболее тяжелых осложнений подобной терапии является глюкокортикостероидиндуцированный остеопороз.

Стероидные гормоны имеют прямое отрицательное влияние на остеобластогенез и усиливает апоптоз остеобластов, а также ингибируют синтез остеобластами коллагена I типа — главного компонента костного матрикса. ГКС воздействуют на синтез и активность многих локальных факторов, влияющих на остеобласты, в том числе цитокинов, (интерлейкинов и факторов роста), влияние которых на процессы костеобразования и остеорезорбции освещены разобрали выше.

ГКС увеличивают активность информационной РНК RANK-L, повышают экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (в присутствии которого RANK-L связывается с RANK, что приводит как к остеокластогенезу и подавлению нормального апоптоза остеокластов), а также ингибируют продукцию остеобластами OPG [66], который является растворимым рецептором-ловушкой, связывающей и нейтрализующей RANK-L, ингибируя остеокластогенез [67].

Опосредовано ГКС влияют на костную ткань путем подавления синтеза половых гормонов, а также уменьшая абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивая его выведение почками [68].

Полихимиотерапия. К сожалению, к настоящему времени полного понимания механизма влияния химиотерапии на состояние костной ткани нет. Предполагается, что цитостатические препараты нарушают метаболизм костной ткани в результате уменьшения количества остеобластов [68]. Повреждающее действие цитостатических препаратов на костный мозг оказывает негативное влияние на

клетки, участвующие в трансформации костной ткани, что в свою очередь вызывает нарушение процессов ее ремоделирования [69].

Основной механизм снижения МПК связан преимущественно с гонадотоксическим действием химиотерапевтических препаратов, заключающимся в угнетении продукции половых гормонов. Химиотерапия может вызывать временное или постоянное бесплодие или раннюю менопаузу [70-72]. Потеря костной массы, связанная с вызванной химиотерапией менопаузой, в несколько раз выше, чем при естественной менопаузе у женщин в постменопаузе [73]. При действии на яичники и яички эти эффекты дозозависимы, при этом наиболее выраженное влияние оказывает прокарбазин.

Между тем, еще до начала лечения до 28 % мужчин, больных ЛХ, имеют нарушенный сперматогенез [74]. У мужчин стандартная схема первой линии — ABVD — малогонадотоксична: активность сперматозоидов восстанавливается практически у всех пациентов [75]. Химиотерапия по схемам COPP, MOPP вызывает бесплодие с более высокой частотой — 77-100 %. У женщин схемы MOPP, COPP примерно в 77 % случаев вызывают олиго- или аменорею с низкой (0—20 %) частотой восстановления в будущем. Однако у женщин, так же, как и у мужчин, 6 циклов по схеме ABVD не имеют значительной гонадотоксичности [76, 77].

Один из механизмов развития остеопоротических изменений на фоне химиотерапии связан с миелосупрессией, которая, по данным исследователей, приводила к потере костной массы у мышей из-за повышенной резорбции кости, обусловленной повышением уровня воспалительных цитокинов [78].

Тем не менее, непосредственный патогенез влияния цитостатиков на состояние костной системы весьма разнообразен, но до конца не изучен, что оставляет широкие возможности для будущих исследований.

Заключение

На сегодняшний день проблема развития остеопороза у пациентов с ЛХ является очень актуальной и мало изученной. Существует большое количество неспецифических факторов риска снижения МПК, такие как пол, образ жизни, привычные интоксикации. Однако, у пациентов с ЛХ существует так же и ряд специфических факторов, многократно увеличивающие риски возникновения остеопороза у данной категории пациентов. Это такие факторы, как применение в качестве патогенетической терапии высокотоксичных цитостатических препаратов, обладающих разнонаправленным воздействием на весь организм, использование ГКС в стандартных схемах ПХТ, и, конечно же, сам опухолевый процесс, оказывающий непосредственное влияние на равновесие процессов костного ремоделирования. В совокупности все эти факторы формируют высокий риск развития остеопороза у когорты пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и при отсутствии официальных рекомендаций по диагностике и профилактике определяют значительную актуальность данной проблемы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ООО Ре Медиа, 2021. 96 с.
2. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор) // Российский биотерапевтический журнал. 2005. №4. С. 10-18.
3. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.С., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г. и др. Лимфома Ходжкина // Современная онкология. 2018. Т.22. №2. С. 6-33.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. 423 p.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2022. 252 с.
6. Engert A., Plutschow A., Eich H., Lohri A., Dorken B., Borchmann P., et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma // The New England Journal of Medicine. 2010. V.363. No.7. P. 640-652.
7. Glossman J.P., Josting A., Diehl V. New Treatments for Hodgkin's Disease // Current Treatment Options in Oncology. 2002. V.3. No.4. P. 283-90.
8. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: Дис... докт. мед. наук. Обнинск, 2017.
9. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатия. 2021. Т.24. №2. С. 4-47.
10. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // Endocrine Practice. 2016. V.22. No.4. P.1-42.
11. Мирина Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2012. №13. С. 638.
12. Камиллов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и её регуляция // Фундаментальные исследования. 2014. Т.7. №4. С. 836-842.
13. Пикалюк В.С., Мостовой С.О. Современные представления о биологии и функции костной ткани // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т.9. №3. С.186-194.
14. Щербак И.Г., Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования // Морфология. 2005. Т.127. №2. С.78-82.
15. Harada S., Rodan G.A. Control of Osteoblast Function and Regulation of Bone Mass // Nature. 2003. V.423. No.6937. P. 349-355.
16. Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры // Морфология. 2011. Т.139. №1. С. 86-95.
17. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. №6. С. 392-426.
18. Свешников А.А. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов: Монография. М.: Российская академия естествознания, 2013. 365 с.
19. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога // Медицинский совет. 2021. №12. С. 320-331.
20. Постникова С.Л. Особенности постменопаузального остеопороза // Лечебное дело. 2004. № 4. С. 41-45.
21. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белова К.Ю., Ганерт О.А., Романова М.А., Назарова А.В. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы) // Медицинский совет. 2013. №3. С. 72-75.
22. Leder B.Z., LeBlanc K.M., Schoenfeld D.A., Eastell R., Finkelstein J.S. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003. V.88. No.1. P. 204-210.
23. Mohr B.A., Guay A.T., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Normal, Bound and Nonbound Testosterone Levels in Normally Ageing Men: Results From The Massachusetts Male Ageing Study // Clinical Endocrinology (Oxford). 2005. V.62. No.1. P. 64-73.
24. Litman H.J., Bhasin S., Link C.L., Araujo A.B., McKinlay J.B. Serum Androgen Levels in Black, Hispanic, and White Men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006. V.91. No.11. P. 4326-34.
25. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению // Травма. 2018. Т.19. №5. С. 5-19.
26. Muller M., den Tonkelaar I., Thijssen J.H., Grob-bee D.E., van der Schouw Y.T. Endogenous Sex Hormones in Men Aged 40-80 Years // The European Journal of Endocrinology. 2003. V.149. No.6. P. 583-589.
27. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // Archives of Internal Medicine. 2008. V.168. No.1. P. 47-54.
28. Крутикова Н.Ю., Ефременкова А.С. Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма // Практическая медицина. 2020. Т.18. №6. С. 69-72.
29. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P. Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: a Meta-Analysis // Osteoporosis International. 2005. V.16. No.11. P. 1330-8.
30. Михайлин А.И. К вопросу об оценке риска развития остеопороза // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А.Семашко. 2012. №4. С. 101-103.
31. Asomaning K., Bertone-Johnson E.R., Nasca P.C., Hooven F., Pekow P.S. The Association Between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination // J. Women's Health. 2006. V.15. No.9. P.1028-34.
32. Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатия. 2011. №1. С. 21-26.
33. Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body Mass Index and the Risk of Low Bone Mass-Related Fractures in Women Compared with Men: a Prisma-Compliant Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // Medicine (Baltimore). 2017. V.96. No.12. P. e5290.
34. Reid I.R. Relationships among Body Mass, its Components, and Bone // Bone. 2002. V.31. No.5. P. 547-55.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 456 с.
36. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E., Trovas G., Zoras U., Lyritis G., et al. Body Mass Index (BMI) and Parameters of Bone Formation and Resorption in Postmenopausal Women // Maturitas. 2004. V. 47. No.3. P. 185-93.
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue // The Journal of Clinical Investigation. 2003. V.112. No.12. P. 1796-1808.
38. Ганиева И.И., Карабиненко А. А., Еремина С. С., Урванцева О. М., Сторожаков Г. И. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы // Лечебное дело. 2013. №1. С. 4-8.
39. Родионова С.С., Хакимов У.Р. Влияние курения на метаболизм костной ткани при идиопатическом остеопорозе у мужчин // Остеопороз и остеопатия. 2020. №2. С. 135.
40. Michnovicz J.J., Hershcopf R.J., Naganuma H., Bradlow H.L., Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking // The New England Journal of Medicine. 1986. V.315. No.21. P.1305-1309.
41. Conney A.H. Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction // Pharmacological Reviews. 1967. V. 19. No.3. P. 317-366.
42. Горячев Д.Н., Мухамеджанова Л.Р. Механизмы развития алкоголезависимого остеопороза // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. №1. С. 120-122.
43. Баженов Ю.И., Баженова А.Ф., Волкова Я.Ю. Влияние этанола на физиологические функции организма // Вестник Ивановского государственного университета. 2002. №3. С. 3-14.
44. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. №23. С. 56-59.
45. Родионова С.С., Хакимов У.Р., Морозов А.К., Кривова А.В. Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С.126-134.
46. Свешников А.А., Смотрова Л.А., Овчинников Е.Н. Механизмы дегенерализации костной ткани // Гений ортопедии. 2005. №2. С. 95-99.
47. Оганов В.С. Исследования по гравитационной физиологии скелета и проблема остеопороза // Российский физиологический

- журнал. 2003. Т. 89. №3. С.347-345.
48. Орлов О.И. Профилактика нарушений обмена кальция и систем его регуляции при длительной гипокинезии с участием человека // Остеопороз и остеопатии. 2007. №3. С. 21-23.
 49. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Ядров М.Е. Метаболизм кальция и костный гомеостаз // Фарматека. 2016. Т.16. №3. С.16-21.
 50. Harris S.S., Nguyen T.V., Kelly P.J., Eisman J.A., Howard G.M. Genetic and Environmental Correlation between Bone Formation and Bone Mineral Density: a Twin Study // Bone. 1998. V. 22. No.2. P. 141-145.
 51. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю., Васильева Т.Г., Белых О.А. Генетика остеопороза: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2005. Т.42. №4. С.170-174.
 52. Короткова Т.А. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование пика костной массы у подростков // Остеопороз и остеопатии. 2004. №3. С.34-37.
 53. Мякоткин В.А. Беневолентская Л.И. Генетика остеопороза // Вестник Российской академии наук. 2008. №6. С.27-29.
 54. McGuigan F. E., Murray L., Gallagher A., Davey-Smith G., Neville S.E., Van't Hof R. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women // Journal of Bone and Mineral Research. 2002. V.17. No.7. P. 1273-9.
 55. Efsthadiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P. Association of Collagen Ialpha 1 Sp1 Polymorphism with the Risk of Prevalent Fractures: a Meta-Analysis // Journal of Bone and Mineral Research. 2001. V.16. No.9. P.1586-92.
 56. Баранова И.А. Факторы риска остеопороза // Практическая пульмонология. 2004. №4. С. 18-22.
 57. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: Монография. СПб.: Фолиант, 2008. 549 с.
 58. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обголец Ю.Н., Нечунаева И.Н. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т.7. №3. С. 63–69.
 59. Чукичев А.В., Долгушин И.И., Злакоманова О.Н., Чепуров Ю.И. Дисбаланс цитокинов и состоянии маркеров костного метаболизма в посттравматическом периоде у детей // Детская хирургия. 2007. №6. С. 9-13.
 60. Nakamura I., Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1 // Vitamins and Hormones. 2006. No.74. P. 357-370.
 61. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани // Политравма. 2012. №3. С. 82-86.
 62. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling. Emerging Insights into The Pathophysiology of Osteoporosis // The New England Journal of Medicine. 1995. V. 332. No.5. P. 305-311.
 63. Ura K., Morimoto I., Watanabe K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 Inhibit the Differentiation of Murine Osteoblastic MC3T3-E1 Cells // Endocrine Journal. 2000. V. 47. No.3. P. 293-305.
 64. Kohara H., Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Morita Y., Eguchi T., et al. IFN-Gamma Directly Inhibits TNF-Alpha-Induced Osteoclastogenesis In Vitro and in Vivo and Induces Apoptosis Mediated by Fas/Fas Ligand Interactions // Immunology Letters. 2011. V.137. No.1–2. P. 53–61.
 65. Van't Hof R.J., Ralston S.H. Cytokine-induced Nitric Oxide Inhibits Bone Resorption by Inducing Apoptosis of Osteoclast Progenitors and Suppressing Osteoclast Activity // Journal of Bone and Mineral Research. 1997. V. 12. No.11. P.1797–804.
 66. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., et al. Stimulation of Osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Endocrinology. 1999. V.140. No.10. P.4382-9.
 67. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение // Современная ревматология. 2008. №1. С.31-39.
 68. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. In Vitro Effects of Combination Chemotherapy on Osteoblasts: Implications for Osteopenia in Childhood Malignancy // Bone. 2002. V.31. No.2. P.319-326.
 69. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климонтов В.В., Мезит Е.В. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т.38. №4. С. 65-72.
 70. Behringer K., Breuer K., Remeke T. May M., Nogova L. Klimm B., et al. Secondary Amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy a Report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // Journal of Clinical Oncology. 2005. V.23. No.30. P. 7555-64.
 71. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after Treatment for Hodgkin's Disease // Annals of Oncology. 2002. V.13. No1. P.138-1347.
 72. Sklar C. Maintenance of Ovarian Function and Risk of Premature Menopause Related to Cancer Treatment // Journal of the National Cancer Institute. 2005. No.34. P. 25-7.
 73. Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian Failure after Adjuvant Chemotherapy is Associated with Rapid Bone Loss in Women with Early-Stage Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2001. V.19. No.14. P. 3306-11.
 74. Redmann J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C., Evenson D.P., Gralla R.J., Lacher M.J., et al. Semen Cryopreservation and Artificial Insemination for Hodgkin's Disease // Journal of Clinical Oncology. 1987. No.5. P.233-8.
 75. Viviani S., Santoro A., Ragni G. Bonfante V., Bestetti O., Bonadonna G. Gonadal Toxicity after Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease. Comparative Results of MOPP vs ABVD // European Journal of Cancer. 1985. No.21. P.601-5.
 76. Kreuser E.D. Impact of Chemotherapy and Radiation on Gonadal and Sexual Functions in Patients Treated for Malignant Tumors. 21st ESMO Congress. Vienna, Austria, 1996. P. 79-83.
 77. Chapman M., Perry M.C. Gonadal Toxicity and Teratogenicity. The Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams and Wikins, 1992. P. 710-53.
 78. Quach J.M., Askmyr M., Jovic T., Baker E.K., Walsh N.C. Harrison J.S., et al. Myelosuppressive Therapies Significantly Increase Pro-Inflammatory Cytokines and Directly Cause Bone Loss // Journal of Bone and Mineral Research. 2015. V.30. No.5. P. 886-97.

REFERENCES

1. Demina E.A. Rukovodstvo po Lecheniyu Limfomy Xodzhkina = Hodgkin Lymphoma Treatment Guide. Moscow, Re Media Publ., 2021. 96 p. (In Russ.).
2. Kovrigina A.M. Hodgkin's Lymphoma: Issues of Etiology and Pathogenesis (Literature Review). Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapeutics. 2005;4:10-18 (In Russ.).
3. Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.S., Mikhaylova N.B., Myakova N.V., Romyantsev A.G., et al. Hodgkin's Lymphoma. Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology. 2018;22:2:6-33 (In Russ.).
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. International Agency for Research in Cancer (IARC) Publ., 2017. 423 p.
5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvenny'e Novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (Zabolevaemost' i Smertnost') = Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Incidence and Mortality). Moscow Publ., 2022. 252 p. (In Russ.).
6. Engert A., Plutschow A., Eich H. Lohri A., Dorken B., Borchmann P., et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2010;363:7:640-652.
7. Glossman J.P., Josting A., Diehl V. New Treatments for Hodgkin's Disease. Current Treatment Options in Oncology. 2002;3:4:283-90.
8. Danilenko A.A. Otdalennyye Posledstviya Luchevoy i Khimioterapii Pervichnykh Bol'nykh Limfomoy Khodzhkina = Remote Consequences Of Radiation And Chemoradiation Therapy in Primary Patients With Hodgkin's Lymphoma. Doctor's Thesis in Medicine. Obninsk Publ., 2017 (In Russ.).
9. Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., et al. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis. Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy. 2021;24:2:4-47 (In Russ.).
10. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurlley D.L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Practice. 2016;22:4:1-42.

11. Mirina E.Yu. Osteoporosis. Principles of Diagnosis and Treatment. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2012;13:638 (In Russ.).
12. Kamilov F.X., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Tissue Remodeling and its Regulation. *Fundamental'nye Issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;7:4:836-842 (In Russ.).
13. Pikalyuk V.S., Mostovoy S.O. Modern Concepts of Biology and Function of Bone Tissue. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik = Tauride Medical and Biological Herald*. 2006;9:3:186-194 (In Russ.).
14. Scherbak I.G., Avrunin A.S., Tixilov R.M., Abolin A.B. Levels of Organization of the Mineral Matrix of Bone Tissue and Mechanisms that Determine the Parameters of their Formation. *Morfologiya = Morphology*. 2005;127:2:78-82 (In Russ.).
15. Harada S., Rodan G.A. Control of Osteoblast Function and Regulation of Bone Mass. *Nature*. 2003;423:6937:349-355.
16. Avrunin A.S., Tixilov R.M. Osteocytic Remodeling of Bone Tissue: History of the Issue, Morphological Markers. *Morfologiya = Morphology*. 2011;139:1:86-95 (In Russ.).
17. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63:6:392-426 (In Russ.).
18. Sveshnikov A.A. Mineral'Naya Plotnost' Kостей Skeleta, Massa Myshts i Problemy' Profilaktiki Perelomov = Bone Mineral Density, Muscle Mass and Fracture Prevention Issues. Monograph. Moscow, The Russian Academy of Natural Sciences Publ., 2013. 365 p. (In Russ.).
19. Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Menopausal Osteoporosis in the Practice of a Gynecologist. *Meditsinskiy Sovet = Medical Advice*. 2021;12:320-331 (In Russ.).
20. Postnikova S.L. Features of Postmenopausal Osteoporosis. *Lechebnoe Delo = Medical Practice*. 2004;4:41-45 (In Russ.).
21. Ershova O.B., Sinitsina O.S., Belova K.Yu., Ganert O.A., Romanova M.A., Nazarova A.V. The Influence of Hormonal Status on the Development of Osteoporosis and Bone Fractures in Men (Literature Review). *Meditsinskiy Sovet = Medical Advice*. 2013;3:72-75 (In Russ.).
22. Leder B.Z., LeBlanc K.M., Schoenfeld D.A., Eastell R., Finkelstein J.S. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:1:204-210.
23. Mohr B.A., Guay A.T., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Normal, Bound and Nonbound Testosterone Levels in Normally Ageing Men: Results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2005;62:1:64-73.
24. Litman H.J., Bhasin S, Link C.L., Araujo A.B., McKinlay J.B. Serum Androgen Levels in Black, Hispanic, and White Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91:11:4326-34.
25. Golovach I.Yu., Egudina E.D. Osteoporosis in Men: State of the Problems, Risk Factors, Diagnostics, Modern Approaches to Individuals. *Travma = Trauma*. 2018;19:5:5-19 (In Russ.).
26. Muller M, den Tonkelaar I., Thijssen J.H., Grob-bee D.E., van der Schouw Y.T. Endogenous Sex Hormones in Men Aged 40-80 Years. *The European Journal of Endocrinology*. 2003;149:6:583-589.
27. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:1:47-54.
28. Krutikova N.Yu., Efremenkova A.S. Modern Concepts of the Influence of Adipose Tissue on the Regulation of Bone Metabolism. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2020;18:6:69-72 (In Russ.).
29. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P. Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: a Meta-Analysis. *Osteoporosis International*. 2005;16:11:1330-8.
30. Mixaylin A.I. On the Issue of Assessing the Risk of Developing Osteoporosis. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorov'ya imeni N.A.Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2012;4:101-103 (In Russ.).
31. Asomaning K., Bertone-Johnson E.R., Nasca P.C., Hooven F., Pekow P.S. The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination. 2006;15:9:1028-34.
32. Shishkova V.N. Obesity and Osteoporosis. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2011;1:21-6 (In Russ.).
33. Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body Mass Index and the Risk of Low Bone Mass-Related Fractures in Women Compared with Men: a Prisma-Compliant Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96;12:e5290.
34. Reid I.R. Relationships among Body Mass, its Components, and Bone. *Bone*. 2002;31;5:547-55.
35. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Ozhirenie: Etiologiya, Patogenez, Klinicheskie Aspekty = Obesity: Etiology, Pathogenesis, Clinical Aspects. Moscow, MIA Publ., 2006. 456 p. (In Russ.).
36. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E. Trovas G., Zoras U., Lyrakis G., et al. Body Mass Index (BMI) and Parameters of Bone Formation and Resorption in Postmenopausal Women. *Maturitas*. 2004;47;3:185-93.
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112;12:1796-1808.
38. Ganieva I.I., Karabinenko A.A., Eremina C.S., Urvanceva O.M., Storozhakov G.I. The Impact of Smoking on Bone Tissue. The State of the Problem. *Lechebnoe Delo = Medical Practice*. 2013;1:4-8 (In Russ.).
39. Rodionova S.S., Khakimov U.R. The Effect of Smoking on Bone Metabolism in Idiopathic Osteoporosis in Men. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies*. 2020;2:135 (In Russ.).
40. Michnovicz J.J., Hershcopf R.J., Naganuma H., Bradlow H.L., Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking. *The New England Journal of Medicine*. 1986;315;21:1305-1309.
41. Conney A.H. Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction. *Pharmacological Reviews*. 1967;19;3:317-366.
42. Goryachev D.N., Mukhamedzhanova L.R. Mechanisms of Development of Alcohol-Dependent Osteoporosis. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2012;93;1:120-122 (In Russ.).
43. Bazhenov Yu.I., Bazhenova A.F., Volkova Ya.Yu. The Effect of Ethanol on Physiological Functions of the Body. *Vestnik Ivanovskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Bulletin of Ivanovo State University*. 2002;3:3-14 (In Russ.).
44. Nasonov E.L. Problems of Osteoporosis in Men. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2003;11;23:56-59 (In Russ.).
45. Rodionova S.S., Khakimov U.R., Morozov A.K., Krivova A.V. Smoking and Alcohol Abuse as Risk Factors for Low-Energy Fractures in Primary Osteoporosis in Men. *Analiz Riska Zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2020;2:126-134 (In Russ.).
46. Sveshnikov A.A., Smotrova L.A., Ovchinnikov E.N. Mechanisms of Bone Tissue Demineralization. *Geniy Ortopedii = Genius of Orthopedics*. 2005;2:95-99 (In Russ.).
47. Oganov V.S. Research on Gravitational Physiology of the Skeleton and the Problem of Osteoporosis. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal = Russian Physiological Journal*. 2003;89;3: 347-345 (In Russ.).
48. Orlov O.I. Prevention of Calcium Metabolism Disorders and its Regulation Systems during Prolonged Hypokinesia with Human Participation. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy*. 2007;3:21-23 (In Russ.).
49. Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V., Yadrov M.E. Calcium Metabolism and Bone Homeostasis. *Farmateka = Pharmateka*. 2016;16;3:16-21 (In Russ.).
50. Harris S.S., Nguyen T.V., Kelly P.J., Eisman J.A., Howard G.M. Genetic and Environmental Correlation Between Bone Formation and Bone Mineral Density: a Twin Study. *Bone*. 1998;22;2:141-145.
51. Gel'tser B.I., Kochetkova E.A., Bubnov O.Yu., Vasil'yeva T.G., Belykh O.A. Genetics of Osteoporosis: a Modern View of the Problem (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;42;4:170-174 (In Russ.).
52. Korotkova T.A. The Influence of Genetic and Environmental Factors on the Formation of Peak Bone Mass in Adolescents. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy*. 2004;3:34-37 (In Russ.).
53. Myakotkin V.A. Benevolenskaya L.I. Genetics of Osteoporosis. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2008;6:27-29 (In Russ.).
54. McGuigan F.E., Murray L., Gallagher A., Davey-Smith G., Neville C.E., Van't Hof R. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17;7:1273-9.
55. Efstathiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P. Association of Collagen Ialpha 1 Sp1 Polymorphism with the Risk of Prevalent Fractures: a Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16;9:1586-92.
56. Baranova I.A. Risk Factors for Osteoporosis. *Prakticheskaya Pul'*

- monologiya = Practical Pulmonology. 2004;4:18-22 (In Russ.).
57. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny = Cytokines. Monograph. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008. 549 p. (In Russ.).
 58. Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Obgol'ts Yu.N., Nechunayeva I.N. Clinical Significance of some Cytokines and their Prognostic Role in Patients with Non-Hodgkin's Malignant Lymphomas. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2008;7:3:63-70 (In Russ.).
 59. Chukichev A.V., Dolgushin I.I., Zlakomanova O.N., Chepurov Yu.I. Cytokine Imbalance and Bone Metabolism Markers in the Posttraumatic Period in Children. *Detskaya Khirurgiya* = Pediatric Surgery. 2007;6:9-13 (In Russ.).
 60. Nakamura I., Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1. *Vitamins and Hormones*. 2006;74:357-370.
 61. Korshunova E.Yu., Dmitrieva L.A., Lebedev V.F. Cytokine Regulation of Bone Tissue Metabolism. *Politравма* = Polytrauma. 2012;3:82-86 (In Russ.).
 62. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling. Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332:5:305-11.
 63. Ura K., Morimoto I., Watanabe K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 Inhibit the Differentiation of Murine Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. *Endocrine Journal*. 2000;47:3:293-305.
 64. Kohara H., Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Morita Y., Eguchi T., et al. IFN-gamma Directly Inhibits TNF-Alpha-Induced Osteoclastogenesis in Vitro and in Vivo and Induces Apoptosis Mediated by Fas/Fas Ligand Interactions. *Immunology Letters*. 2011;137:1-2:53-61.
 65. Van't Hof R.J., Ralston S.H. Cytokine-Induced Nitric Oxide Inhibits Bone Resorption by Inducing Apoptosis of Osteoclast Progenitors and Suppressing Osteoclast Activity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12;11:1797-804.
 66. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., et al. Stimulation of Osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Endocrinology*. 1999;140;10:4382-9.
 67. Baranova I.A. Glucocorticoid Induced Osteoporosis: Pathogenesis, Prevention, Treatment. *Sovremennaya Revmatologiya* = Modern Rheumatology. 2008;1:31-39 (In Russ.).
 68. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. In Vitro Effects of Combination Chemotherapy on Osteoblasts: Implications for Osteopenia in Childhood Malignancy. *Bone*. 2002;31;2:319-326.
 69. Voytko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., Mezit Ye.V. Factors Affecting Bone Remodeling in Patients with Hodgkin's Lymphoma (Literature Review). *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal* = Siberian Scientific Medical Journal. 2018;38;4:65-72 (In Russ.).
 70. Behringer K., Breuer K., Remeke T., May M., Nogova L., Klimm B., et al. Secondary Amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23;30:7555-64.
 71. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after Treatment for Hodgkin's Disease. *Annals of Oncology*. 2002;13;1:138-1347.
 72. Sklar C. Maintenance of Ovarian Function and Risk of Premature Menopause Related to Cancer Treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;34:25-7.
 73. Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian Failure after Adjuvant Chemotherapy is Associated with Rapid Bone Loss in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19;14:3306-11.
 74. Redmann J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C., Evenson D.P., Gralla R.J., Lacher M.J., et al. Semen Cryopreservation and Artificial Insemination for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5:233-8.
 75. Viviani S., Santoro A., Ragni G., Bonfante V., Bestetti O., Bonadonna G. Gonadal Toxicity after Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease. Comparative Results of MOPP vs ABVD. *European Journal of Cancer*. 1985;21:601-5.
 76. Kreuser E. D. Impact of Chemotherapy and Radiation on Gonadal and Sexual Functions in Patients Treated for Malignant Tumors. 21st ESMO Congress. Vienna, Austria, 1996:79-83.
 77. Chapman M., Perry M.C. Gonadal Toxicity and Teratogenicity. In: the Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992:710-53.
 78. Quach J.M., Askmyr M., Jovic T., Baker E.K., Walsh N.C. Harrison J.S., et al. Myelosuppressive Therapies Significantly Increase Pro-Inflammatory Cytokines and Directly Cause Bone Loss. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30;5:886-97.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024

Е.В. Липова, Е.А. Карасев, Ю.Г. Витвицкая
**К ВОПРОСУ О МНОГООБРАЗии И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИК ТЕРАПИИ
АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Витвицкая Юлия Геннадьевна: vitvitsa@mail.ru

Резюме

Андрогенетическая алопеция – является многофакторным патологическим состоянием, формирующимся в результате генетической чувствительности волосных фолликулов к андрогенам, характеризующееся миниатюризацией волос и их прогрессирующим выпадением. Крайне широкая распространенность патологии, её серьезное отрицательное влияние на психическое и эмоциональное состояние пациентов, включающее снижение самооценки, неудовлетворенность своим внешним видом и восприятием старения, а также возникновение хронического эмоционального стресса существенно снижает качество жизни как у женщин, так и у мужчин, особенно в молодом возрасте, что является важной медико-социальной проблемой. Трудность и длительность лечения диктуют необходимость дальнейших поисков и внедрению в практическое здравоохранение новых подходов к коррекции данного заболевания. В статье проведен обзор источников литературы, как российских, так и зарубежных авторов, посвященных данной проблеме. Освещены различные средовые факторы, такие как воздействие ультрафиолетовых лучей, снижение длительности сна, повышенный хронический стресс, высокий индекс массы тела, нарушение кровообращения вследствие курения, артериальной гипертензия, гиперинсулинемия, оксидативный стресс и т. д. В статье освещены важные звенья патогенеза в возникновении андрогенетической алопеции, что открывает основные точки приложения терапии на уровне волосных фолликулов: снижение внутритканевого преобразования тестостерона в дигидротестостерон за счёт ингибирования 5 α -редуктазы, улучшение кровоснабжения фолликула и стимуляция его роста сигнальными пептидами. Описаны новые методы лечения андрогенетической алопеции, направленные на одну или несколько точек патогенеза андрогенетической алопеции: топическая терапия, препараты системного действия, инъекционные методики доставки белков – собственных факторов роста в кожу волосистой части головы (плазматерапия – введение аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами), физиотерапия с использованием различных физических методов воздействия, а также хирургическая пересадка волос. Таким образом, в предлагаемом вниманию медицинским специалистам, интересующихся трихологической проблематикой, обзоре литературы представлены результаты клинической эффективности использования разнообразных методик в комплексной терапии андрогенетической алопеции.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, андрогены, дигидротестостерон, фактор роста фибробластов-7, 5 α -редуктаза, инвазивные методы, тредлифтинг, эпигенин, олеаноловая кислота, матриксин

Для цитирования: Липова Е.В., Карасев Е.А., Витвицкая Ю.Г. К вопросу о многообразии и эффективности методик терапии андрогенетической алопеции // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 73–78. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-73-78

Е.В. Lipova, E. A. Karasev, Yu.G. Vitvitskaya
**On the Question of the Diversity and Effectiveness of Therapy
Methods for Androgenetic Alopecia**

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Vitvitskaya Yuliya Gennad'evna: vitvitsa@mail.ru

Abstract

Androgenetic alopecia is a multifactorial pathological condition formed as a result of the genetic sensitivity of hair follicles to androgens, characterized by miniaturization of hair and their progressive loss. The extremely widespread prevalence of pathology, its serious negative impact on the mental and emotional state of patients, including a decrease in self-esteem, dissatisfaction with their appearance and perception of aging, as well as the occurrence of chronic emotional stress significantly reduces the quality of life for both women and men, especially at a young age, which is an important medical and social problem. The difficulty and duration of treatment dictate the need for further research and implementation of new approaches to the correction of this disease in practical healthcare. The article provides a review of literature sources, both Russian and foreign authors, devoted to this problem, highlights various environmental factors such as exposure to ultraviolet rays, decreased sleep duration, increased chronic stress, high body mass index, circulatory disorders due to smoking, hypertension, hyperinsulinemia, oxidative stress, etc. The article highlights the important links of pathogenesis in the occurrence of androgenetic alopecia, which opens up the main points of application of therapy at the level of hair follicles: reducing the intracranial conversion of testosterone to dihydrotestosterone by inhibiting 5 α -reductase, improving blood supply to the follicle and stimulating its growth with signaling peptides. New methods of treatment of androgenetic alopecia aimed at one or more points of the pathogenesis of androgenetic alopecia are described: topical therapy, systemic drugs, injectable methods of delivering proteins – intrinsic growth factors into the scalp (plasma therapy – the introduction of autologous plasma rich in platelets), physiotherapy using various physical methods of exposure, as well as surgical transplantation hair. Thus, the literature review, which is offered to medical specialists interested in trichological problems, presents the results of the clinical effectiveness of using various techniques in the complex therapy of androgenetic alopecia.

Keywords: *androgenetic alopecia, androgens, dihydrotestosterone, fibroblast growth factor-7, 5 α -reductase, invasive methods, threadlifting, apigenin, oleanolic acid, matricine*

For citation: Lipova EV, Karasev EA, Vitvitskaya YuG. On the Question of the Diversity and Effectiveness of Therapy Methods for Androgenetic Alopecia. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:73-78. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-73-78

Введение

Андрогенетическая алопеция (АГА) – мультифакториальный дерматоз, обусловленный особой метаболической активностью андрогенов в волосяных фолликулах, характеризующийся прогрессирующей миниатюризацией волос и их усиленным выпадением в лобно-теменных участках скальпа как у мужчин (рис. 1), так и у женщин (рис. 2) [3]. АГА – наиболее частая причина облысения, которая, усугубляясь с возрастом, поражает до 80% мужчин и до 42% женщин среди представителей европеоидной расы [21]. Вопрос о том, является ли АГА физиологическим, нормальным процессом или патологией остаётся открытым [3]. Но, из-за важности волос в социально-культурном контексте, АГА вызывает выраженные негативные психосоциальные эффекты (снижение самооценки, неудовлетворенность имиджем или внешним видом тела, восприятие старения и эмоциональный стресс) и снижает качество жизни как у женщин [2], так и у мужчин, особенно молодых [8, 15], что стимулирует дальнейшее изучение патогенеза АГА и совершенствование методов лечения.

В патогенезе АГА основную роль играют два фактора – андрогенный и генетический.

Наследуемость АГА составляет более 80% [26]. В ходе молекулярно-генетических исследований определено более 200 областей в геноме, связанных с предрасположенностью к АГА. Наиболее сильно ассоциированным с заболеванием является регион, расположенный на длинном плече X-хромосомы, остальные расположены на аутосомах [17]. На сегодняшний день кандидатными генами, ответственными за развитие АГА, считаются гены, кодирующие гистоновые деацетилазы 4 и 9, молекулу Wnt10a и андрогеновый рецептор (AR) [18]. Благодаря работе последнего выявлено основное звено патогенеза АГА – нарушение метаболизма андрогенов в коже волосистой части головы (ВЧГ) [1].

Ключевую роль в этом процессе играет дигидротестостерон (DHT), синтезирующийся в тканях организма из тестостерона под действием фермента 5 α -редуктазы и превосходящий в 5 раз тестостерон по константе связывания с AR [34].

И у мужчин, и у женщин наблюдается более высокая экспрессия как 5 α -редуктазы 1 и 2 типа [31], так и AR [20] в волосяных фолликулах лобно-теменной зоны по сравнению с другими отделами ВЧГ. Андрогены, связываясь AR, образуют комплекс рецептор-лиганд. Комплекс транслоцируется в ядра папиллярных клеток дермы, где, при модулирующем влиянии ряда белков-кофакторов, связывается с андроген-чувствительной единицей в промоторной области андроген-регулируемых генов, индуцируя их транскрипцию и, соответственно, изменение про-

дукции аутокринных и паракринных регуляторных факторов, которые влияют на саморазвитие или рост эпителиальных фолликулярных компонентов, как самостоятельно, так и через перекрестное подавление основного механизма дифференцировки клеток волосяного фолликула и цикла роста волоса – сигнального пути Wnt/ β -катенин.

Повышение при АГА экспрессии таких пептидных факторов, как TGF- β (1 и 2), IL-6, индуцируемая NO-синтаза (iNOS), SCF, уменьшение IGF-1 торможение передачи сигналов Wnt, считаются ответственными за сокращение анагена, удлинение телогена, миниатюризацию ВФ, ингибирование удлинения стержней волос за счёт подавления пролиферации клеток матрикса, регрессии волосяных фолликулов за счёт апоптоза фолликулярных кератиноцитов, а также депигментацию пораженных АГА волос при сохранении популяции меланоцитов [7].

Помимо генетической предрасположенности, различные средовые факторы, такие как воздействие ультрафиолета, снижение длительности сна, повышенный стресс, высокий индекс массы тела, нарушение кровообращения вследствие курения, артериальной гипертензия и гиперинсулинемия, вызывая хроническое микровоспаление, оксидативный стресс и снижение кровообращения (нарушение питания) фолликулов вызывают ухудшение течения АГА, что было наглядно продемонстрировано как в исследовании на близнецах [12, 13], так и в популяционных исследованиях [34, 35].

Важно отметить, что АГА, как и другие виды нерубцовой алопеции, является потенциально обратимой, так как при миниатюризации фолликула стволовые клетки некоторое время сохраняют свою функциональность, следовательно, возможна регенерация фолликула из этих стволовых клеток [11], что открывает возможности для лечения АГА.

Методы лечения

В настоящее время существует множество методов лечения АГА, направленные на один или несколько точек патогенеза АГА: топическая терапия, препараты системного действия, инъекционные методики доставки белков – собственных факторов роста в кожу волосистой части головы (плазмотерапия), физиотерапия с использованием различных физических методов воздействия, а также хирургическая пересадка волос [5, 21].

Операции по пересадке андроген-резистентных фолликулов в зону облысения из интактных участков кожи достаточно эффективны, особенно при выраженных стадиях АГА, но высокая стоимость, опасения пациентов перед оперативными вмешательствами, возможные осложнения, недостаточная приживаемость пересаженных волос, необходимость периода

реабилитации и применения терапевтических средств для сохранения андроген-чувствительных фолликулов на пораженных АГА зонах резко сокращают количество пациентов, выбирающих этот способ лечения.

Для снижения риска вышеупомянутых осложнений, особенно характерных для так называемого «лоскутного» метода, при проведении которого извлекается лоскут кожи из затылочной области, а оттуда затем извлекаются волосы и пересаживаются в лобно-теменную зону, были разработаны другие методы, в частности FUE.

FUE – это аббревиатура от Follicular Unit Extraction. Метод предполагает забор собственных волос в зонах с нормальным ростом (чаще всего это виски или затылочная область) и их пересадку в места облысения. Имплантация проводится через искусственно создаваемые миниатюрные каналы. Каналы для пересадки фолликулов выполняют специальным прибором – микроблейдом. Выполняется прокол между уже существующими волосами под углом, который соответствует углу роста волос. Насечек выполняется столько же, сколько графтов планируется пересадить (в среднем, более 2000). Пересадка выполняется вручную при помощи микропинцета. Пересаженный волосы удерживаются фибрином и не требуют дополнительной фиксации.

Рост волос отмечается на 2-3 месяц. За этот срок происходит приживание и активация пересаженных волосных фолликулов, в результате чего начинается рост новых волос.

Метод FUE чаще всего используется для придания объема причёске. Однако с его помощью можно увеличить густоту бровей. Некоторые мужчины предпочитают сделать более выраженными усы или бороду, и на помощь также приходит методика трансплантации FUE [5].

Физиотерапевтические методики с курсовым применением низкоинтенсивного лазерного излучения, фототерапии и других физических факторов хорошо переносятся пациентами, однако показывают скромную эффективность в рамках монотерапии, чаще всего являются дополнительными к другим методом лечения АГА, требуя при этом от пациентов дополнительных временных и материальных затрат для регулярных визитов в клинику, что уменьшает приверженность пациентов к терапии этими методиками.

Инъекционные и инвазивные методики, безусловно, являются эффективным способом доставки в кожу действующих веществ. Учитывая данный аспект, исследователи из медицинского факультета Закавказского университета (Египет) предложили альтернативный подход к коррекции алопеции — и это использование нитей [6, 25, 32].

Современные нити производятся из рассасывающихся и нерассасывающихся материалов, имеют различные конфигурации, обеспечивают эффективный и безопасный механизм подтяжки мягких тканей лица. Отдельный интерес представляет собой последнее поколение нитей — нити на основе полимолочной кислоты. Описано, что имплантация

биостимулирующих нитей запускает неоколлагеногенез, явления механотрансдукции, регулирует экспрессию генов, улучшает микроциркуляцию в задействованном участке. Предшествующие работы продемонстрировали, что введение нитей стимулирует экспрессию анаген-ассоциированных факторов роста (фактор роста фибробластов-7), тем самым активируя пролиферацию клеток волосяного фолликула и усиливая рост волос. Процессы, возникающие в коже в результате введения нитей на основе полимолочной кислоты, позволяют рассмотреть возможность их использования в новом направлении — лечении алопеции, что и явилось предметом исследования Metwall et al. [6]

В их двойном слепом пилотном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 28 женщин со средним возрастом 38 лет. Критерием отбора была диагностированная алопеция II степени по шкале Людвига.

Случайным образом были сформированы терапевтическая группа и плацебо-группа, в каждую из которых вошли по 14 пациенток. В качестве плацебо применялись инъекции 10 мл физиологического раствора. Женщинам из терапевтической группы производилась имплантация монофиламентных нитей из полимолочной кислоты в количестве 15 штук. Каждые 4 недели пациентки обследовались на предмет возникновения осложнений процедуры.

На итоговом осмотре через 26 недель после проведения процедур была зафиксирована статистически значимая разница между группами как в количестве волос, так и в индексе массы волос. Результаты опроса пациентов также свидетельствовали о положительных изменениях. 73,3% испытуемых в терапевтической группе (в сравнении с 0% в плацебо-группе) отмечали значимое снижение потери волос, а также подчеркивали облегчение расчесывания/укладки волос и увеличение их густоты. Также 76,8% пациенток (18,4% в плацебо-группе) заметили, что их волос стал более жестким или толстым.

Осложнений от процедуры (кровотечение, персистирующая боль, инфицирование, рубцевание) зарегистрировано не было. Встречались болезненность во время проведения процедуры, а также транзиторный отек и образование кровоподтеков, но в целом лечение было благоприятно перенесено всеми испытуемыми.

Авторы заключают, что результаты как независимого анализа лечения, так и опроса пациентов свидетельствуют о том, что данный метод может стать эффективным, безопасным и перспективным подходом для лечения алопеции — как у женщин, так и у мужчин [6].

Инъекционные методики, безусловно, являются эффективным способом доставки в кожу действующих веществ, однако выраженные болезненные ощущения, а также необходимость регулярных визитов останавливает многих пациентов от прохождения полного курсового протокола лечения.

Опросы дерматологов [29] демонстрируют непопулярность инвазивных и аппаратных методов лечения АГА.

В связи с этим дальнейший обзор лечения АГА будет сконцентрирован на топической терапии.

Патогенез АГА открывает 3 основных точки приложения терапии на уровне волосяных фолликулов: снижение внутритканевого преобразования тестостерона в ДНТ за счёт ингибирования 5 α -редуктазы, улучшение кровоснабжения фолликула и стимуляция его роста сигнальными пептидами.

Среди новейших ингибиторов активности 5 α -редуктазы следует сказать об олеаноловой кислоте – пентациклическом тритерпеноидном соединении. Олеановая кислота встречается в растениях [20], в качестве активного ингредиента, полученного из листьев оливы (*Olea europaea*). Исследования показали, что помимо известной антиоксидантной, противоопухолевой, гепатопротекторной, противовоспалительной и антигипертензивной биологической активности [4], у олеаноловой кислоты *ex vivo* наблюдается способность дозозависимо тормозить преобразование тестостерона в дегидротестостерон за счёт ингибирования 5 α -редуктазы [24], блокируя тем самым основной механизм развития АГА.

Для усиления трофического эффекта совместно с ингибиторами 5 α -редуктазы в настоящее время используют вазодилататоры. Исторически из этой группы топически воздействующих субстанций использовался миноксидил в формах для наружного применения: пены и раствора для местного нанесения. Однако и при местном применении побочных

эффектов не удастся избежать [9, 13]. Так, в исследовании эффективности лечения АГА с помощью местно наносимого раствора миноксидила различные дерматологические побочные эффекты (зуд, дерматит, наблюдались у 14%, а рост волос в иных областях, помимо головы, – у 46% пациентов, использовавших 5% раствор препарата [10, 22], а его отмена вызывала быстрое возвращение АГА в исходную стадию.

В качестве альтернативного топического вазодилататора предлагается флавоноид эпигенин, в большом количестве содержащийся в петрушке, луке, ромашке, чае и цитрусовых [31]. Среди разнообразных биологических эффектов этого флавоноида выделяется его вазодилатирующая активность [33], способствующая улучшению кровоснабжения тканей. Быстро увеличивая в эндотелиоцитах внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ и активируя эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS, NOS3) через её фосфорилирование по сигнальному пути фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt, эпигенин способен длительно (более 6 часов) увеличивать продукцию в стенках сосудов оксида азота NO [6], одного из ключевых эндогенных вазодилататоров. Кроме того, эпигенин увеличивает экспрессию самой eNOS, а за счёт увеличения экспрессии белков кавеолин-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) демонстрирует прямое ангиогенное действие [33]. Учитывая, что эпигенин также ингибирует индукцию повышенных при АГА

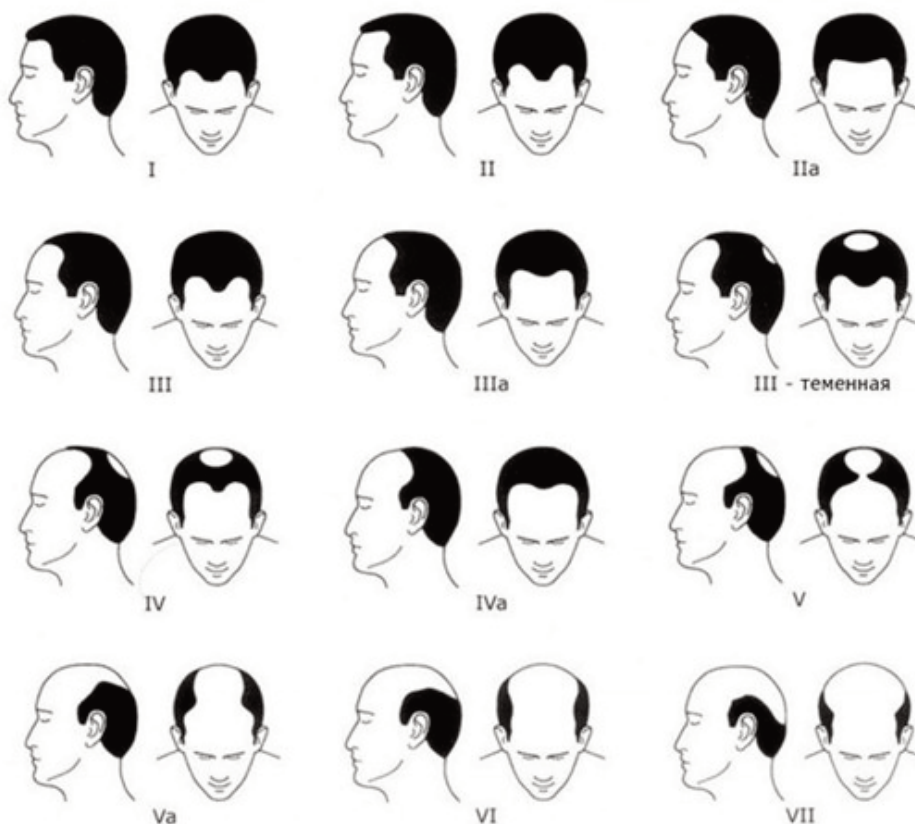


Рис. 1. Степень облысения мужского типа по Норвуду
Fig. 1. Norwood degree of male pattern baldness



Рис. 2. Виды женской алопеции по Людвигу
Fig. 2. Types of female alopecia according to Ludwig

провоспалительных индуцируемых NO-синтаз (iNOS, NOS2) [27], этот флавоноид представляет перспективной альтернативой топическому миноксидилу. В вышеупомянутом лосьоне ДЕКОХЕЙР используется эпигенин, получаемый из вытяжки цитрусовых, не содержащей эфирных масел, что автоматически делает его гипоаллергенным.

Олеаноловой кислоте и эпигенину синергитичен матриксин биотинил-трипептид Gly-His-Lys, который является фактором роста. При его нанесении на кожу головы происходит стимуляция фибробластов [23], синтеза ламинина-5, синтеза коллагена 4-го типа, активация клеточного метаболизма и рост волосяного фолликула [28]. В эксперименте данное соединение ускоряет рост волос эквивалентно миноксидилу, но при гораздо меньшей концентрации

(1 мкМоль биотинил-трипептида эквивалентен по эффекту 10 мкМоль миноксидила) [24].

Заключение

Ни один из существующих методов лечения АГА не меняет генетически детерминированную дегидротестостерон-зависимую программу «старения» волосяных фолликулов теменно-височной зоны ВЧГ, поэтому эффект от лечения носит временный характер. Лечение необходимо проводить в течение всей жизни пациента. Также необходимо исключать внутренние факторы (например, железодефицитную анемию, эндокринные заболевания и пр.), совместно с АГА ухудшающие состояние волос и приводящие к их хроническому диффузному поредению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. и др. Физиология волосяных фолликулов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т.18. №3. С.51–54 [Goryachkina V.L., Ivanova M.Yu., Tsomartova D.A., et al. Physiology of Hair Follicles. Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznay = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015;18;3: 51–54 (In Russ.)].
2. Грищенко Ю.В. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии андрогенетической алопеции у женщин: Дис... канд. мед. наук. М., 2011 [Grishchenko Yu.V. Optimizatsiya Diagnostiki i Patogeneticheskoy Terapii Androgeneticheskoy Alopetsii u Zhen-shchin = Optimization of Diagnostics and Pathogenetic Therapy of Androgenetic Alopecia in Women. Candidate's Thesis. Moscow Publ., 2011 (In Russ.)].
3. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Вертиева Е.Ю. Андрогенетическая алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. №3. С.53–57 [Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Vertiyeva Ye.Yu. Androgenetic Alopecia: Pathogenetic Mechanisms and Approaches to Treatment. Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznay = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;3:53-57 (In Russ.)].
4. Ayeleso T., Matumba M., Mukwevho E. Oleanolic Acid and its Derivatives: Biological Activities and Therapeutic Potential in Chronic Diseases. Molecules. 2017;22;11:1915.
5. Beehner M. FUE vs FUT-MD: Study of 1,780 Follicles in four Patients. Hair Transplant Forum Int. 2016;26;4:160-1.
6. Bharti J., Sonthalia S., et al. Scalp Threading with Polydioxanone Monofilament Threads: a Novel, Effective and Safe Modality for Hair Restoration. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31;11:e492-e493.
7. Ceruti J. M., Leirós G. J., Balaña M. E. Androgens and Androgen Receptor Action in Skin and Hair Follicles. Molecular and Cellular Endocrinology. 2018;465:122-133.
8. Chen C.C., Ke W.H., Ceng L.H., Hsieh C.W., Wung B.S. Calcium- and Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-Dependent Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Apigenin. Life Sciences. 2010;87;23-26:743-749.
9. Chyi L.W., Ta E.S.S., Lee C.K., Rehman N., Chao L.W., Keat T.C. Quality of Life in Adults with Androgenic Alopecia. Indian Journal of Public Health Research & Development. 2019;10;4:1120-1125.
10. Friedman E.S., Friedman P.M., Cohen D.E., Washenik K. Allergic Contact Dermatitis to Topical Minoxidil Solution: Etiology and Treat-

- ment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46;2:309-312.
11. Garza L.A., et al. Bald Scalp in Men with Androgenetic Alopecia Retains Hair Follicle Stem Cells but Lacks CD200-Rich and CD34-Positive Hair Follicle Progenitor Cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121;2:613-622.
 12. Gatherwright J., Liu M.T., Gliniak C., Totonchi A., Guyuron B. The Contribution of Endogenous and Exogenous Factors to Female Alopecia: a Study of Identical Twins. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;130;6:1219-1226.
 13. Gatherwright J., Liu M.T., Amirlak B., Gliniak C., Totonchi A., Guyuron B. The Contribution of Endogenous and Exogenous Factors to Male Alopecia: a Study of Identical Twins. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;131;5:794e-801e.
 14. Georgala S., Befon A., Maniatopoulou E., Georgala C. Topical Use of Minoxidil in Children and Systemic Side Effects. *Dermatology*. 2006;214;1:101.
 15. Ginwala R., Bhavsar, R., Chigbu, D.I., Jain P., Khan, Z.K. Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants*. 2019;8;2:35.
 16. Girman C.J., Rhodes T., Lilly F.R.W., Guo S.S., Siervogel R.M., Patrick D.L., Chumlea W.C. Effects of Self-Perceived Hair Loss in a Community Sample of Men. *Dermatology*. 1998;197;3:223-229.
 17. Hagenaaers S.P., et al. Genetic Prediction of Male Pattern Baldness. *PLoS Genetics*. 2017;13;2: e1006594.
 18. Heilmann-Heimbach S., et al. Meta-Analysis Identifies Novel Risk Loci and Yields Systematic Insights into the Biology of Male-Pattern Baldness. *Nature communications*. 2017;8:14694.
 19. Hibberts N.A., Howell A.F., Randall V.A. Balding Hair Follicle Dermal Papilla Cells Contain Higher Levels of Androgen Receptors than those from Non-Balding Scalp. *Journal of Endocrinology*. 1998;156:59-65.
 20. Jäger S., Trojan H., Kopp T., Laszczyk M., Scheffler A. Pentacyclic Triterpene Distribution in Various Plants—Rich Sources for a New Group of Multi-Potent Plant Extracts. *Molecules*. 2009;14;6:2016-2031.
 21. Kanti V., et al. Evidence-Based (S3) Guideline for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and in Men – Short Version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32;1:11-22.
 22. Lucky A.W., Piacquadio D.J., Ditre C.M., Dunlap F., Kantor I., Pandya A.G., Savin R.C., Tharp M.D. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of 5% and 2% Topical Minoxidil Solutions in the Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50;4:541-553.
 23. Maquart F.X., Pickart L., Laurent M., Gillery P., Monboisse J.C., Borel J.P. Stimulation of Collagen Synthesis in Fibroblast Cultures by the Tripeptide-Copper Complex Glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *FEBS Letters*. 1988;238;2:343-346.
 24. Mas-Chamberlin C., Mondon P., Lamy F., Peschard O., Lintner K. Reduction of Hair-Loss: Matrikines and Plant Molecules to the Rescue. *Proceedings of the 7th Scientific Conference of the Asian Society of Cosmetic Chemists (ASCS): Toward a New Horizon: Uniting Cosmetic Science with Oriental Wisdom*. Bangkok, Thailand. 2005. March 7-9.
 25. Metwalli M., Khattab F.M., Mandour S. Monofilament Threads in Treatment of Female Hair Loss: Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J. Dermatol Treat*. 2019;Oct17:1–23.
 26. Nyholt D.R., Gillespie N.A., Heath A.C., Martin N.G. Genetic Basis of Male Pattern Baldness. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121;6:1561-1564.
 27. Olszanecki R., Gebbska A., Kozlovski V.I., Gryglewski R.J. Flavonoids and Nitric Oxide Synthase. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*. 2002;53;4:571.
 28. Pickart L. The Human Tri-Peptide GHK and Tissue Remodeling. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2008;19;8:969-988.
 29. Pindado-Ortega C., et al. Prescribing Habits for Androgenic Alopecia among Dermatologists in Spain in 2017: a Cross-Sectional Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2018;109; 6:536-542.
 30. Salehi B., Venditti A., Sharifi-Rad M., Kregiel D., Sharifi-Rad J., Durazzo A., Lucarini M., Santini A., Souto E.B., Novellino E., Antolák H., Azzini E., Setzer W.N., Antolák H. The Therapeutic Potential of Apigenin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20;6:1305.
 31. Sawaya M.E., Price V.H. Different Levels of 5 α -reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia. *Journal of Investigative Dermatology*. 1997;109;3:296-300.
 32. Shin H.J., Lee D.J., et al. The Success of Thread-Embedding Therapy in Generating Hair Regrowth in Mice Points to its Possibly Having a Similar Effect in Humans. *J Pharmacopuncture*. 2015;18;4:20–25.
 33. Shukla S., Gupta S. Apigenin: a Promising Molecule for Cancer Prevention. *Pharmaceutical Research*. 2010;27;6:962-978.
 34. Su L.H., Chen L.S., Chen H.H. Factors Associated with Female Pattern Hair Loss and its Prevalence in Taiwanese Women: a Community-Based Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69;2: e69-e77.
 35. Su L.H., Chen T.H.H. Association of Androgenetic Alopecia with Metabolic Syndrome in Men: a Community-Based Survey. *British Journal of Dermatology*. 2010;163;2:371-377.
 36. Sukandar E.Y., Ridwan A., Sukmawan Y.P. Vasodilation Effect of Oleanolic Acid and Apigenin as a Metabolite Compound of *Anredera cordifolia* (Ten) V Steenis on Isolated Rabbit Aortic and Frog Heart. *Int. J. Res Ayurveda Pharm*. 2016;7;5:82-84.
 37. Tu F., Pang Q., Chen X., Huang T., Liu M., Zhai Q. Angiogenic Effects of Apigenin on Endothelial Cells after Hypoxia-Reoxygenation Via the Caveolin-1 Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017;40;6:1639-1648

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-79-84

М.А. Шехтер, С.В. Лищук, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

**МЕТАНЕФРАЛЬНАЯ АДЕНОМА ПОЧКИ:
ТРИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Шехтер Мария Александровна: shehter@pathologeek.ru

Резюме

Метанефральная аденома (МА) – это редкая эпителиальная опухоль, которая состоит из мелких монотонных эмбриональных клеток и часто сопровождается BRAF-мутацией. Опухоль с индолентным течением и отличным прогнозом, которая клинически и рентгенологически может имитировать злокачественную опухоль. В статье приведены данные литературы и описаны собственные наблюдения метанефральной аденомы почки у трех пациентов нашего центра. Показаны трудности дифференциальной диагностики с опухолью Вильмса и вариантом папиллярной почечно-клеточной карциномы.

Ключевые слова: метанефральная аденома, почки, доброкачественная опухоль

Для цитирования: Шехтер М.А., Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А. Метанефральная аденома почки: три клинических наблюдения и краткий обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 79–84. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-79-84

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-79-84

M.A. Shehter, S.V. Lishchuk, E.A. Dubova, K.A. Pavlov

Metanephric Adenoma: Three Case Report and Short Review

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Shehter Mariya Aleksandrovna: shehter@pathologeek.ru

Abstract

Metanephric adenoma (MA) is a rare epithelial tumor, composed of monotonous embryonal epithelial cells usually with BRAF mutations. It usually demonstrates indolent behavior and has an excellent prognosis while clinically and radiologically can imitate malignancy. We present a short literature review and three case reports. Here are shown differential diagnostic difficulties with Wilms tumor and papillary renal cell carcinoma.

Keywords: metanephric adenoma, kidney, benign tumor

For citation: Shehter MA, Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA. Metanephric Adenoma: Three Case Report and Short Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:79-84. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-79-84

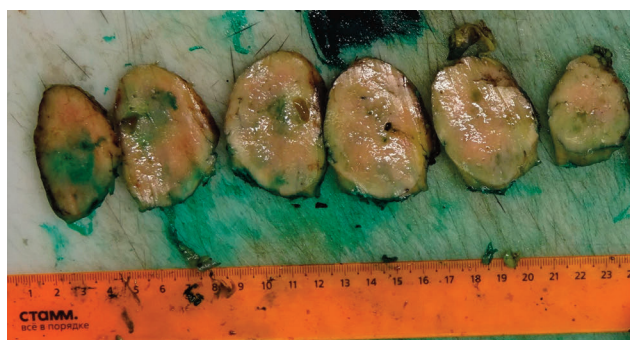
Метанефральная аденома (МА) – это редкая эпителиальная опухоль, которая состоит из мелких монотонных эмбриональных клеток и часто сопровождается BRAF-мутацией [1]. Первый случай МА был описан Bove et al. в 1979 году, ее охарактеризовали как билатеральную диффузную опухоль, вариант нефробластомы [2]. В 1980 году Pages и Granier описали ее как нефрогенную нефрому [3]. В 1992 году Brisigotti et al. официально назвали этот уникальный тип опухоли почки метанефральной аденомой [2]. Опухоль встречается у лиц в возрасте от 3 до 84 лет, чаще у женщин [1, 4, 5]. Образование как правило имеет доброкачественное течение, но клинически и рентгенологически его очень сложно отличить от других опухолей почек, в том числе и злокачественных. Именно поэтому гистологическое исследование является «золотым стандартом» в постановке диагноза МА, хотя и здесь могут возникнуть трудности [4, 6, 7, 8]. При морфологическом исследовании дифференциальный диагноз включает солидный вариант папиллярного почечно-клеточного рака у взрослых и нефробластому (опухоль Вильмса), особенно у детей [1, 4, 5].

Предлагаем вашему вниманию собственные наблюдения:

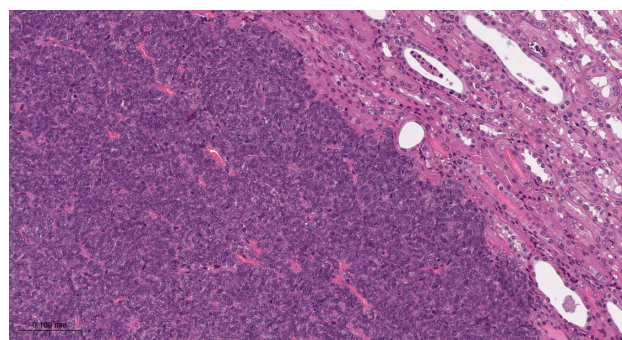
Наблюдение №1

Пациентка, 41 год. При поступлении жалоб активно не предъявляла. Из анамнеза известно, что при рутинном УЗ исследовании выявлено объемное кистозное образование правой почки. По данным МРТ ОБП с контрастным усилением в области верхнего сегмента правой почки образование с ровными контурами, преимущественно солидной структуры с мелкими кистозными включениями (Bosniak 4), размеры 5,4x5,2x4,3 см. В плановом порядке пациентке выполнена лапароскопическая резекция правой почки.

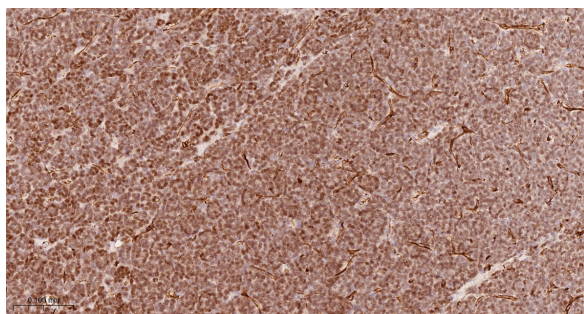
На патоморфологическое исследование прислан фрагмент почки клиновидной формы с выходящим над поверхностью округлым образованием, общими размерами 6,0x5,5x3,8 см. На разрезе образование солидное, розового цвета, с единичными колоидного вида полостями, диаметром до 0,6 см; максимальный диаметр образования – 6,0 см. Минимальное расстояние до хирургического края резекции – 0,1 см (рис. 1 а).



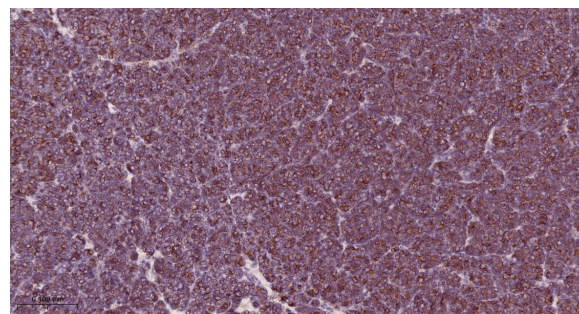
а)



б)



в)



г)

Рис. 1. Метанефральная аденома у женщины 41 года: а – макроскопический вид на разрезе удаленного образования почки; б – гистологическая картина, х200, окраска гематоксилином и эозином; в – экспрессия WT1 в ядрах клеток опухоли, х200, иммуногистохимический метод, г – мембранная экспрессия CD57 в клетках опухоли, х200, иммуногистохимический метод
Fig. 1. Metanephric adenoma in woman, 41 y.o.: а – Gross specimen examination after kidney resection; б – histological findings, H&E, х200; в – WT1 nuclear expression in tumor cells, IHC, х200, d – CD57 membranous expression in tumor cells, IHC, х200

При гистологическом исследовании ткань почки с частично окруженным псевдокапсулой образованием, построенным преимущественно из гнезд и солидных полей (на небольших участках - тяжистых структур) из монотонных клеток со скудной цитоплазмой, с крупными ядрами без ядрышек, с мелкодисперсным хроматином, со слабой (до 2 митозов на 10 полей зрения х400) митотической активностью (рис. 1 б). Фокусы некроза, а также кровоизлияния отсутствуют. Образование не вовлекает хирургический край резекции.

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли отмечалась экспрессия WT1, CD57; реакция с антителами к CK7, CK20, CD10, AMACR была отрицательной. Индекс пролиферативной активности клеток опухоли по Ki-67 составил 7-10% (рис. 1 в, г).

Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют метанефральной аденоме почки. Злокачественного опухолевого роста в исследованном материале не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в процессе реабилитации.

Наблюдение №2

Пациентка, 58 лет, жалоб при поступлении не предъявляла. При обследовании по поводу неспецифической протоковой карциномы правой молочной железы в 2022 году было выявлено образование в левой почке. По данным КТ ОБП: в левой почке имеется образование до 6,0 см, коптит контраст, без динамики от 2022. В отделении онкоурологии

ФМБЦ им. А. И. Бурназяна пациентке планово выполнена радикальная нефрэктомия слева.

На патоморфологическое исследование прислана почка с околопочечной клетчаткой 12х7,5х4,5 см и отрезком мочеточника длиной 7,0 см диаметром 0,4 см. На разрезе в центральной части почки частично инкапсулированный узел розового цвета диаметром 5,0 см. Макроскопически врастания в почечную лоханку, почечные сосуды, околопочечную жировую клетчатку не обнаружено. Опухоль неинфильтративно вовлекает почечный синус (рис. 2 а).

При гистологическом исследовании ткань почки с инкапсулированным образованием с экспансивным типом роста, построенным из тубулярных структур, выстланных 1 слоем монотонных гиперхромных (базофильных) клеток кубической формы с крупными ядрами и скудной цитоплазмой, местами с различимыми ядрышками и отсутствием видимой митотической активности (рис. 2 б); признаков лимфососудистой и инвазии, прорастания капсулы, врастания в синус - не обнаружено. Края резекции почечных сосудов интактны.

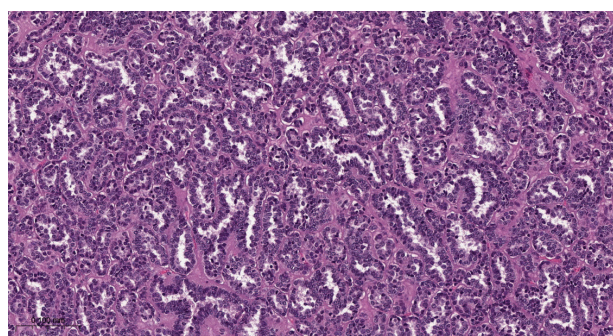
При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли отмечается экспрессия BRAF и фокальная экспрессия WT-1, отсутствует экспрессия CK7 (рис. 2 в).

На основании проведенного морфологического исследования сделано заключение о наличии у пациентки метанефральной аденомы почки.

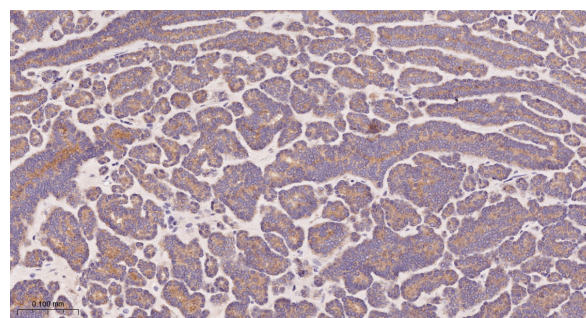
Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана с рекомендациями под наблюдением онколога по месту жительства.



а)



б)



в)

Рис. 2. Метанефральная аденома у женщины 58 лет: а – макроскопический вид на разрезе удаленного образования почки; б – гистологическая картина, х200, окраска гематоксилином и эозином; в – экспрессия BRAF в цитоплазме клеток опухоли, х200, иммуногистохимический метод

Fig. 2 - Metanephric adenoma in woman, 58 y.o.: а – Gross specimen examination after kidney resection; б – histological findings, H&E, х200; в – BRAF cytoplasmic expression in tumor cells, IHC, х200.

Наблюдение №3

Женщина, 69 лет, в плановом порядке поступила в хирургическое отделение ФМБЦ им А.И. Бурназяна для хирургического лечения в объеме лапароскопической резекции правой почки. На момент осмотра жалоб активно не предъявляла. Из анамнеза известно, что при рутинной КТ в области нижнего сегмента правой почки обнаружено кистозное образование до 1,6 см, накапливающее контраст до 75 ед.

На патоморфологическое исследование прислан фрагмент ткани округлой формы размером 2,2х2,0х1,7 см. В центре фрагмента на расстоянии 0,1 см от края резекции определяется узловое образование светло-желтого цвета с бурыми участками, диаметром 1,8 см, выступает над поверхностью на 0,9 см. На разрезе образование имеет однородную структуру (рис. 3 а).

При гистологическом исследовании в ткани почки опухолевый узел без четко выраженной капсулы, представленный умеренно полиморфными, с нечеткими границами, клетками со скудной оксифильной цитоплазмой, округлыми или овоидными ядрами с признаками незначительного полиморфизма, ядрышки не визуализируются, встречаются редкие митозы. Клетки опухоли формируют солидно-тубулярные структуры. В периферических отделах опухолевого узла определяются псаммомные тельца. На границе с опухолевым узлом ткань почки, представленная мозговым слоем. Признаков прорастания опухоли за маркированные границы резекции не обнаружено (рис. 3 б).

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определяется экспрессия PAX-8, WT1 (рис. 3 в, г), BRAF, очаговая экспрессия CD57, реакция с антителами к EMA, CK7, виментину в клетках опухоли отсутствует.

Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют метанефральной аденоме почки.

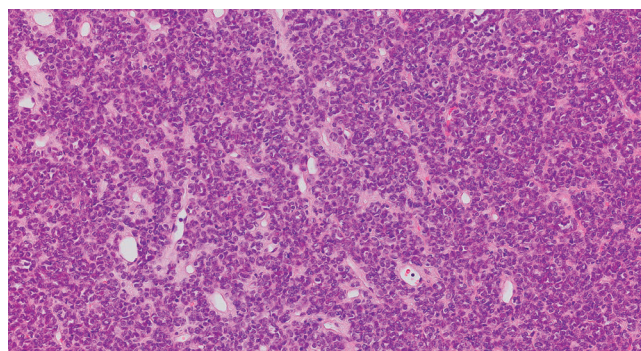
Послеоперационный период протекал без осложнений.

МА – это редкая истинная эпителиальная опухоль почки, входящая в группу метанефральных новообразований [1]. На ее долю приходится всего 0,2% от всех эпителиальных образований почек [4]. Спектр метанефральных новообразований также включает истинные стромальные новообразования, а именно метанефральную стромальную опухоль и сочетанные (комбинированные) стромально-эпителиальные опухоли, к которым относится метанефральная аденофиброма [1]. На сегодняшний день описано немногим более 300 наблюдений МА [4]. Возраст пациентов колеблется от 3 до 84 лет, у детей МА встречается очень редко (описано около 30 случаев у детей и подростков). Как правило опухоль диагностируют после 50 лет [1, 4, 5, 7, 9]. У женщин МА встречается в два раза чаще, чем у мужчин (1:2) [1]. В большинстве случаев локализуется в правой почке [5]. Развивается МА из мозгового вещества почки [2]. Приблизительно в 50% случаев течение бессимптомное и опухоль обнаруживают случайно [1, 2, 4]. Самые частые симптомы – боль в боку или животе и гематурия, но также могут наблюдаться лихорадка, артериальная гипертензия и пальпируемое образование [1, 4, 5, 9]. Примерно у 10-12% пациентов развивается полицитемия т.к. опухолевые клетки продуцируют эритропоэтин [1, 2, 4].

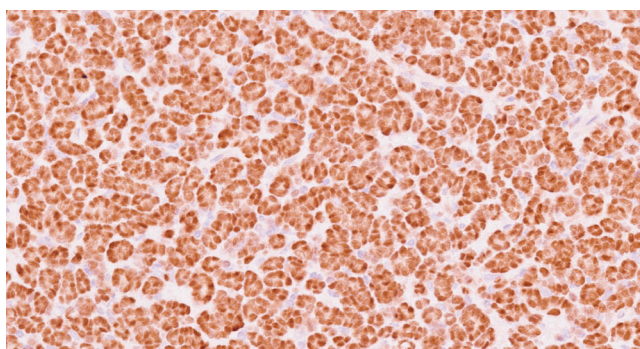
МА макроскопически в большинстве случаев представлены односторонним одиночным узлом, однако, описаны мультифокальные и билатеральные варианты опухоли [1, 4, 5]. Опухоль хорошо отграничена от ткани почки, но чаще неинкапсулирована



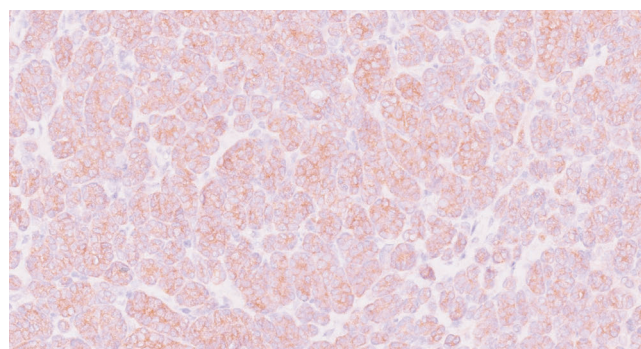
а)



б)



в)



г)

Рис. 3. Метанефральная аденома у женщины 69 лет: а – макроскопический вид опухоли на разрезе; б – гистологическая картина, х200, окраска гематоксилином и эозином; в – экспрессия PAX-8 в ядрах клеток опухоли, х400, иммуногистохимический метод, г – экспрессия BRAF в цитоплазме клеток опухоли, х200, иммуногистохимический метод

Fig. 3. Metanephric adenoma in woman, 69 y.o.: а – Gross specimen examination after kidney resection; б – histological findings, H&E, х200; в – PAX-8 nuclear expression in tumor cells, IHC, х400, d – BRAF cytoplasmic expression in tumor cells, IHC, х400

[1, 4, 9]. Размеры образования варьируют от 0,3 до 18,0 см, в среднем 3,6-5,0 см [1, 4, 5]. В литературе описан случай гигантской МА наибольшим размером 30,0 см [7]. Цвет опухоли на разрезе варьирует от рыжевато-коричневого до серого, она может быть как мягкой, так и твердой консистенции [1, 2, 4]. В крупных опухолях возможны вторичные изменения, такие как кистозная дегенерация, кровоизлияния и очаговые некрозы [2, 4, 5, 9]. Могут обнаруживаться кальцификаты [4].

При гистологическом исследовании МА представлена эмбриональными эпителиальными монотонными клетками с мелкими округлыми гиперхромными ядрами, по размеру чуть больше ядер лимфоцитов. Ядрышки, как правило, не выражены. Цитоплазма скудная, что придает опухоли выраженную базофильную окраску. Клетки накладываются друг на друга и формируют небольшие плотно упакованные ацинарные, тубулярные или железистые структуры, реже встречается папиллярная или солидная архитектура с гломерулоидными тельцами. Строма малоклеточная, часто гиалинизирована или отекает. Морфологический рисунок может напоминать отпечаток пальца. Иногда можно обнаружить микрокисты и отечные полипоидные структуры с микроацинусами в пределах их стромы. Характерны

дистрофическая кальцификация и псаммомные тельца, последних бывает довольно много. Митотических фигур либо очень мало, либо они вовсе отсутствуют. Индекс пролиферативной активности клеток Ki-67 варьирует от 1-15%. Сосудистая инвазия отсутствует [1, 2, 4, 5, 8, 10, 11].

Диагноз в большинстве случаев можно поставить на основании рутинной морфологической диагностики и ИГХ. В сложных случаях применяют молекулярный анализ [1, 4, 5]. Особое сходство с МА имеют опухоль Вильмса (WT), вариант с преобладанием эпителиального компонента, и солидный вариант папиллярной почечно-клеточной карциномы (ППКК) [1, 4, 5].

При дифференциальной диагностике необходимо обратить внимание на то, что большинство МА неинкапсулированные, ППКК же наоборот, окружены толстым слоем фиброзной псевдо-капсулы. МА в большинстве случаев монофокальные, а вот мультифокальность и ассоциированная папиллярная гиперплазия больше характерны для ППКК [7]. У ППКК немного больше везикулярного хроматина и более обильная цитоплазма, чем у МА, при этом структуры, напоминающие листья папоротника или отпечатки пальцев, с гиалинизированной или отекающей стромой очень характерны

Таблица

Иммуногистохимическая характеристика метанефральной аденомы, папиллярного рака почки и опухоли Вильмса
Immunohistochemical characteristics of metanephric adenoma, papillary renal carcinoma and Wilms' tumor

Маркер	Метанефральная аденома	Папиллярный рак	Опухоль Вильмса
WT1	+	—	+
CD57	+	—	—
CD56	—	—	+
CR7	—	+	—
EMA	—	+	+/-
Cadherin 17	+	—	—
AMACR	—	+	—
S100	+	—	—

для МА, но не встречаются в ППКК [1]. Псаммомные тельца и дистрофическая кальцификация чаще встречаются в МА, при этом пенистые макрофаги более характерны для ППКК [7].

Нефробластома, или опухоль Вильмса – встречается у более молодых пациентов и является самой распространенной злокачественной эмбриональной опухолью почек у детей. Она происходит из эмбриональных остатков и также как и МА способна формировать примитивные тубулы [4, 10, 12]. Классическая опухоль Вильмса состоит из трех элементов: бластемы, стромы и эпителия, хотя встречаются и моно- и бифазные варианты. С МА чаще всего дифференцируют монофазный эпителиальный вариант опухоли Вильмса [5]. При этом для последней характерны молодой возраст пациента, высокая митотическая активность, более вытянутая форма ядер и наличие фиброзной псевдокапсулы [1, 10]. Эпителиальные клетки опухоли чаще всего формируют розетко-подобные структуры, но могут встречаться тубулярные или папиллярные, с/без гетерологичной эпителиальной дифференцировки. Для эмбриональных опухолей очень характерны дегенеративные изменения, колликвационные некрозы, кровоизлияния и метастазы [5].

ИГХ исследование позволяет дифференцировать ППКК и опухоль Вильмса от МА. Наиболее показательные маркеры: WT1, CD57, EMA, AMACR, RCC, CK7. Согласно некоторым недавним исследованиям, чувствительным и высокоспецифичным маркером для дифференцирования МА от похожих опухолей является антитело cadherin-17. Так, в одном из исследований в 81% МА было выявлено мембранное окрашивание клеток опухоли этим маркером, в то время как все опухоли Вильмса и ППКК были негативны [1, 4, 5].

Для МА характерна диффузная позитивная окраска WT1 и CD57 и отсутствие окраски на EMA и AMACR. Примерно в половине случаев может отсутствовать экспрессия CK7, или иметь очаговый характер, при этом окрашивание более интенсивно в области формирования удлинённых тубул. ППКК диффузно позитивна на CK7, EMA, AMACR и примерно в 70% позитивна на CD57, но негативна на WT1 (подоциты клубочков являются отличным контролем WT1). Большинство опухолей Вильмса позитивны на WT1 и CD56, и негативны на CD57, CK7, AE1 [1, 7, 11].

Молекулярный анализ играет важную роль в дифференциальной диагностике почечных эпителиальных новообразований. Методом секвенирования по Сенгеру в 94% случаев МА обнаруживается мутацию BRAF V600E, в редких случаях встречаются другие мутации: V600D, V600K и сочетанная мутация V600D и K601L [1, 3, 4, 5, 10].

То, что и МА и опухоли Вильмса экспрессируют WT1 говорит об их общем происхождении, однако, в более чем 90% МА обнаруживается BRAF мутация, чаще всего V600E, которая ранее не обнаруживалась в сериях исследований в опухолях Вильмса [10]. Считается, что мутации BRAF V600E в других опухолях почки обнаруживаются крайне редко (менее чем в 1% случаев) и на сегодняшний день известно всего о нескольких случаях мутаций BRAF V600E в опухолях Вильмса [10].

Еще одно недавнее исследование выявило положительную окраску по ИГХ на BRAF V600E, что также подтверждает диагноз МА [4]. Таким образом, т.к. мутация гена BRAF V600E либо отсутствует, либо очень редка для других опухолей, можно назвать ее специфическим маркером МА [5]. Но нужно учитывать, что негативная реакция не позволяет полностью исключить МА [4, 8].

У большинства пациентов с МА прогноз благоприятный. И хотя многие авторы исключили возможность озлокачествления МА, в небольшой части опухолей присутствуют атипичные гистологические признаки, возможен экспоненциальный рост, симультанные МА или сосуществование МА с другими злокачественными опухолями. Например, описан случай МА, ассоциированной с саркомой высокой степени злокачественности (метанефральная аденосаркома) [13]. В литературе описано всего несколько случаев метастазов МА в лимфоузлы. При этом некоторые авторы расценивают вовлечение лимфатических узлов как результат пассивного механического отсева опухолевых клеток, а не в качестве манифестации метастатического процесса [4].

Таким образом точный и правильный морфологический диагноз МА важен, в виду сложности клинической и рентгенологической диагностики, а также в связи с разным прогнозом в сравнении с другими морфологически сходными опухолями почки. В трудных случаях лучше всего использовать ИГХ и молекулярный анализ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th Edition, Vol. 8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2022.
2. Zhang L., Gao X., Li R., Li K., Liu B., Li J., Zhang W., Tang M. Experience of Diagnosis and Management of Metanephric Adenoma: Retrospectively Analysis of 10 Cases and a Literature Review. *Transl Androl Urol.* 2020 Aug;9(4):1661-1669. doi: 10.21037/tau-19-912. PMID: 32944527; PMCID: PMC7475680.
3. Pagès A., Granier M. Le Néphrome Néphronogène [Nephronogenic Nephroma (Author's Transl). *Arch Anat Cytol Pathol.* 1980;28;2:99-103. French. PMID: 6258493.
4. Kaštan R., Žižlavská M. Metanephric Adenoma. A Case Report and Literature Review. *Cesk Patol. English.* PMID: 2019;55;3:165-169;31726842. DOI:10.13140/RG.2.1.5107.1607
5. Yin X., Zhang X., Pan X., Tan J., Zheng L., Zhou Q., Chen N. Atypical Metanephric Adenoma: Shares Similar Histopathological Features and Molecular Changes of Metanephric Adenoma and Epithelial-Predominant Wilms' Tumor. *Front Oncol.* 2022 Oct 14;12:1020456. doi: 10.3389/fonc.2022.1020456. PMID: 36313688; PMCID: PMC9614227.
6. Zhang X., Wu D., Chen J. Metanephric Adenoma of the Kidney: a Case Report. *Asian J Surg.* 2023 Jun;46;6:2572-2573. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.118. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36621429.
7. Mremi A., Bodganowics J., Sadiq A., Tadayo J., Lodhia J. A Giant Metanephric Adenoma In A Young Male. *J Surg Case Rep.* 2023 Apr 11;2023;4:rjad187. doi: 10.1093/jscr/rjad187. PMID: 37057058; PMCID: PMC10089725.
8. Гребенкин Е.В., Пшихачев А.М., Осмоловский Б.Е. и др. Мета-нефральная аденома почки: клинический случай и обзор литературы // Онкоурология. 2023. Т.19. № 3. С.119-125 [Greibenkin Ye.V., Pshikhachev A.M., Osmolovskiy B.Ye., et al. Metanephric Adenoma of the Kidney: a Clinical Case and Literature Review. *Onkourologiya = Oncourology.* 2023;19;3:119-125 (In Russ.)]. DOI 10.17650/1726-9776-2023-19-3-119-125. EDN ZYMTQR.
9. Rodríguez-Zarco E., Machuca-Aguado J., Macías-García L., Vallejo-Benítez A., Ríos-Martín JJ. Metanephric Adenoma: Molecular Study and Review of the Literature. *Oncotarget.* 2022 Feb17;13:387-392. doi: 10.18632/oncotarget.28192. PMID: 35198098; PMCID: PMC8852360.
10. Wobker S.E., Matoso A., Pratilas C.A., Mangray S., Zheng G., Lin M.T., Debeljak M., Epstein J.L., Argani P. Metanephric Adenoma-Epithelial Wilms Tumor Overlap Lesions: an Analysis of BRAF Status. *Am J Surg Pathol.* 2019 Sep;43;9:1157-1169. doi: 10.1097/PAS.0000000000001240. PMID: 31192863.
11. Zhang W., Song Y., Cui H., Zhang Y. Metanephric Adenoma of the Kidney: a case Report and Literature Review. *Asian J Surg.* 2023 Jun;46;6:2319-2320. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.030. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36543673.
12. Al-Hadidi A., Rinehardt H.N., Sutthartarn P., Talbot L.J., Murphy A.J., Whitlock R., Condon S., Naik-Mathuria B., Utria A.F., Rothstein D.H., Chen S.Y., Wong-Michalak S., Kim E.S., Short S.S., Meyers R.L., Kastenber Z.J., Johnston M.E., Zens T., Dasgupta R., Malek M.M., Calabro K., Piché N., Callas H., Lautz T.B., McKay K., Lovvorn H.N., Commander S.J., Tracy E.T., Lund S.B., Polites S.F., Davidson J., Dhooma J., Seemann N.M., Marquart J.P., Gainer H., Lal D.R., Rich B.S., Glick R.D., Maloney L., Radu S., Fialkowski E.A., Kwok P.E., Romao R.L.P., Rubalcava N., Ehrlich P.F., Newman E., Diehl T., Le H.D., Polcz V., Petroze R.T., Stanek J., Aldrink J.H. Incidence and Management of Pleural Effusions in Patients with Wilms Tumor: a Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative Study. *Int J Cancer.* 2022 Nov15;151;10:1696-1702. doi: 10.1002/ijc.34188. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35748343.
13. Picken M.M., Curry J.L., Lindgren V., Clark J.I., Eble J.N. Metanephric Adenosarcoma in a Young Adult: Morphologic, Immunophenotypic, Ultrastructural, and Fluorescence in Situ Hybridization Analyses: a Case Report and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2001 Nov;25;11:1451-7. doi: 10.1097/0000478-200111000-00016. PMID: 11684965.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

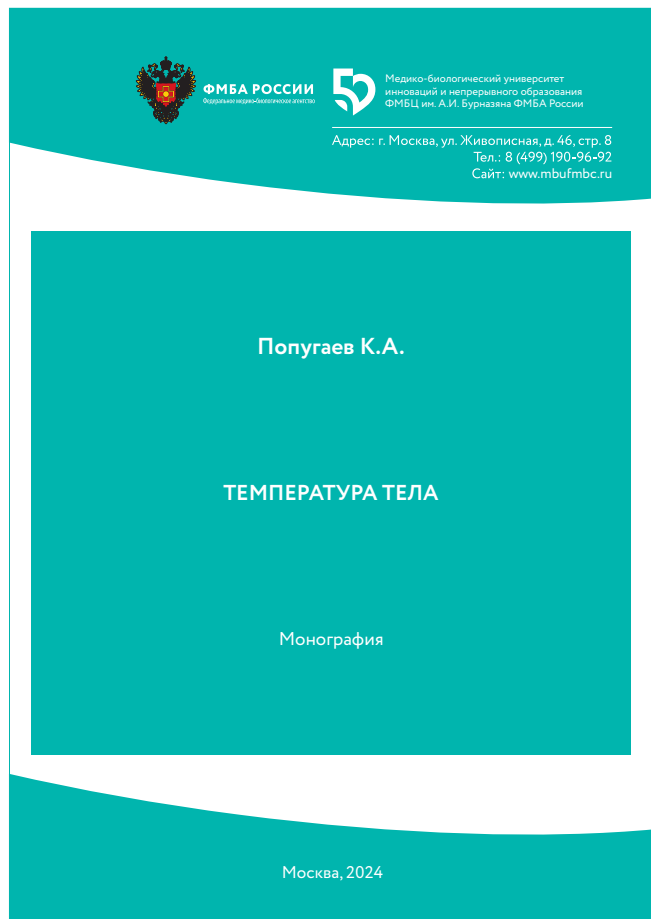
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024

НОВАЯ КНИГА



УДК 616.08

ББК 53.7

П58

Попугаев К.А. Температура тела. Монография – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 116 с.

Автор:

Попугаев К.А. – д.м.н., профессор РАН и ВАК, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, организатор здравоохранения, практикующий врач анестезиолог-реаниматолог.

Рецензенты:

Киров М.Ю. – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ.

Ошоров А.В. – д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии с курсом неврологии, врач реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

Монография посвящена широкому спектру вопросов, касающихся температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Рассмотрены как физиологические механизмы поддержания температурного гомеостаза, так и патофизиологические аспекты его нарушений. Подробно обсуждена гетерогенность феномена повышения и понижения температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Показана необходимость дифференциации инфекционной лихорадки, неинфекционной лихорадки и гипертермии при повышении температуры тела, а также спонтанной и индуцированной гипотермии при снижении температуры тела. Описаны современные подходы к мониторингу и управлению температурой тела при различных состояниях и заболеваниях в анестезиологии-реаниматологии. Обсуждены осложнения и побочные эффекты, ассоциированные с управлением температурой тела. Монография рассчитана на анестезиологов-реаниматологов, а также на неврологов, нейрохирургов, кардиологов и студентов медицинских факультетов.

ISBN 978-5-93064-294-0

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2024

Монография посвящена широкому спектру вопросов, касающихся температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Рассмотрены как физиологические механизмы поддержания температурного гомеостаза, так и патофизиологические аспекты его нарушений. Подробно обсуждена гетерогенность феномена повышения и понижения температуры тела в анестезиологии-реаниматологии. Показана необходимость дифференциации инфекционной лихорадки, неинфекционной лихорадки и гипертермии при повышении температуры тела, а также спонтанной и индуцированной гипотермии при снижении температуры тела. Описаны современные подходы к мониторингу и управлению температурой тела при различных состояниях и заболеваниях в анестезиологии-реаниматологии. Обсуждены осложнения и побочные эффекты, ассоциированные с управлением температурой тела.

Монография рассчитана на анестезиологов-реаниматологов, а также на неврологов, нейрохирургов, кардиологов и студентов медицинских факультетов.

https://fmbafmbc.ru/upload/iblock/722/hr097d6wplc8xvl2v2v3fi7iv76w5wv/9_09_2024_Broshyura_Temperatura-tela.pdf



