

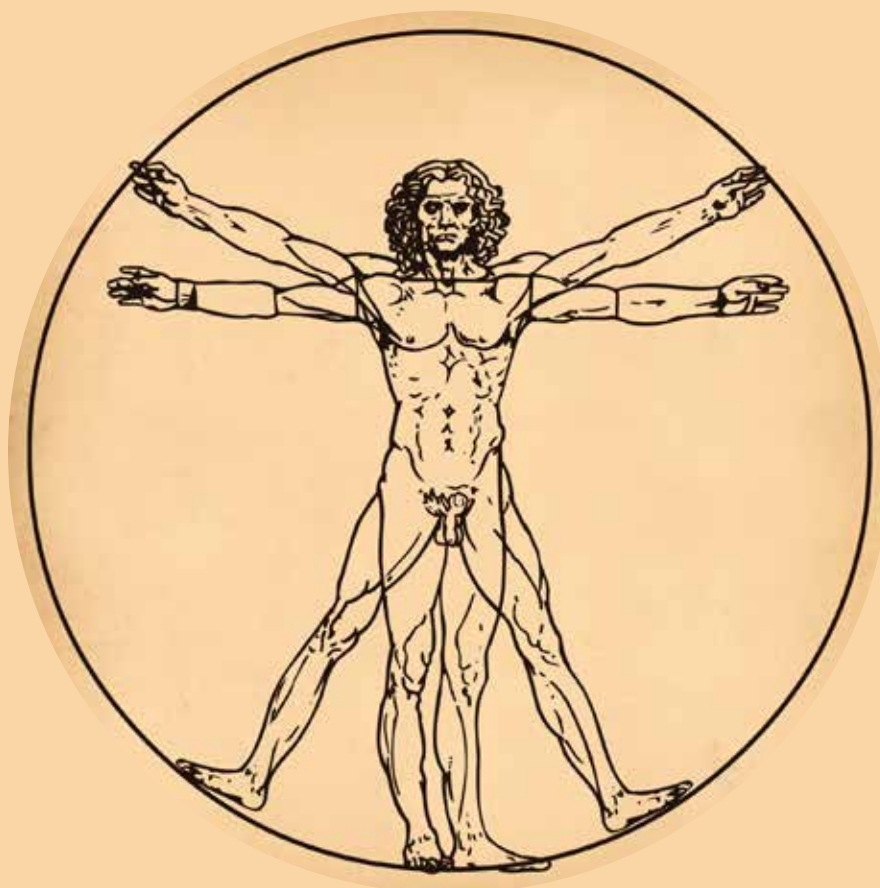


НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

SCIENTIFIC JOURNAL

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE



АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

2022. Том 45, № 1

До 2020 г. журнал издавался под названием «Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация»

Журнал основан и зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) в 1995 г. Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Российской Федерации с 2010 года. С 2020 года издается как электронный журнал. Публикация статей бесплатная.

Разделы журнала: 3.1.18 – внутренние болезни, 3.1.20 – кардиология, 3.1.9 – хирургия, 3.1.7 – стоматология.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Издатель: НИУ «БелГУ» Издательский дом «БелГУ».

Адрес редакции, издателя: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.А. Ефремова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Заместитель главного редактора

А.Л. Ярош, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Ответственный секретарь

Л.А. Камышикова, кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Технический секретарь

О.В. Чернышева (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Члены редколлегия:

С.В. Виллевалде, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Ю.И. Бузишвили, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», академик РАН (Москва, Россия)

С.Н. Гонтарев, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола» (Старый Оскол, Россия)

В.К. Гостищев, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

Е.Г. Григорьев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, Россия)

Р.С. Карпов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СибМУ Минздрава России, академик РАН (Томск, Россия)

В.К. Леонтьев, доктор медицинских наук, профессор Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАН (Москва, Россия)

В.П. Михин, доктор медицинских наук, профессор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)

А.Г. Мрочек, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)

Ю.П. Островский, доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, лауреат Государственной премии Беларуси в области науки и техники, член-корреспондент НАН Беларуси (Минск, Республика Беларусь)

О.В. Хлынова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный университет имени академика Е.А. Вагнера» (Пермь, Россия)

А.В. Цимбалитов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии медицинского института НИУ «БелГУ», (Белгород, Россия)

А.Ф. Черноусов, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

ISSN 2687-0940 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-77833 от 31 января 2020 г.

Выходит 4 раза в год.

Выпускающий редактор Л.П. Котенко. Корректур, компьютерная верстка и оригинал-макет А.Н. Оберемок. E-mail: efremova@bsu.edu.ru.

Гарнитура Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Уч.-изд. л. 13,0. Дата выхода 30.03.2022. Оригинал-макет подготовлен отделом объединенной редакции научных журналов НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- 5 **Голивец Т.П., Ликризон С.В., Дубоносова Д.Г.**
Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы)
- 20 **Divyasini A., Filippovich Ju.S.**
The relationship between diabetes and depression
- 28 **Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В.**
Влияние интерлейкина-21 на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов в лейкоцитах у реконвалесцентов внебольничной пневмонии
- 39 **Ходош Э.М., Ивахно И.В., Ефремова О.А., Оболонкова Н.И., Голивец Т.П., Хамнагадаев И.И.**
Клинические и патоморфологические паттерны диффузного альвеолярного поражения, обусловленного COVID-19, у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке

КАРДИОЛОГИЯ

- 55 **Вишневский В.И., Панина Ю.Н., Вишневский М.В.**
Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы)

СТОМАТОЛОГИЯ

- 65 **Кадыров М.Х., Ходжамуратов Г.М., Кадыров М.М., Одинаев М.Ф., Микляев С.В., Свистунов С.В.**
Устранение дефектов нижней челюсти с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе
- 79 **Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А., Сабурова М.С., Винник А.В.**
Онконастороженность в стоматологической практике (случаи из клинической практики)
- 87 **Степанова Ю.С., Авхачева Н.А., Пашенко Л.Б., Оганесян А.А., Копытов А.А.**
Медико-социальная оценка направлений профилактики утраты стоматологического здоровья сельских жителей пожилого возраста
- 95 **Гуськов А.В., Олейников А.А., Машутин С.А., Магомадова А.У., Журавлев А.Н.**
Оценка эффективности применения оригинальной конструкции формирующего пластиночного зубного протеза в комплексной реабилитации пациента после резекции нижней челюсти
- 105 **Богданова А.А., Гонтарев С.Н., Котенева Ю.Н., Макова С.В.**
Оптимизация результатов несъемного протезирования с применением имплантатов при полной утрате зубов на нижней челюсти
- 114 **Шкатова Е.Ю., Поволоцкая Н.В.**
Особенности организации работы врачей-стоматологов Удмуртской Республики в период пандемии

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE

2022. Volume 45, № 1

Until 2020, the journal was published with the name «Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy»

The journal was founded and registered in the Russian Science Citation Index (RSCI) in 1995. It has been included in the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation since 2010. Since 2020 it has been published as an electronic journal. Publication of articles is free.

Sections of the journal: 3.1.18 – internal diseases, 3.1.20 – cardiology, 3.1.9 – surgery, 3.1.7 – stomatology.

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod National Research University».

Publisher: Belgorod National Research University «BelSU» Publishing House.

Address of editorial office, publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Chief editor

O.A. Efremova, doctor of medical sciences, head of the department of Faculty Therapy of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

Deputy of chief editor

A.L. Yarosh, doctor of medical sciences, head of the department of Hospital Surgery of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

Responsible secretary

L.A. Kamyshnikova, candidate of medicine sciences (BSU, Belgorod, Russia)

Technical Secretary

O.V. Chernysheva
(BSU, Belgorod, Russia)

Members of editorial board:

S.V. Villevalde, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Training Highly Qualified Personnel, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Yu.I. Buziashvili, doctor of medical sciences, professor «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery», Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S.N. Gontarev, doctor of medical sciences, professor, head physician of «Stomatologic polyclinic of Stary Oskol»

V.K. Gostishchev, doctor of medical sciences, professor, Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

E.G. Grigoriev, doctor of medical sciences, professor, head of the department of Hospital Surgery Irkutsk State Medical University, scientific director of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russia)

R.S. Karpov, doctor of medical sciences, professor, head of the research direction of Tomsk State Research Center, scientific director of the Institute of Cardiology of Tomsk State Research Center, head of the department of faculty therapy Siberian Medical University of the Ministry of Health of Russia, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

V.C. Leontev, doctor of medical sciences, professor of the Moscow State Medical-Stomatological University, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

V.P. Mihin, doctor of medical sciences, professor of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)

A.G. Mrochek, doctor of medical sciences, professor, director of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

Yu.P. Ostrovsky, doctor of medical sciences, professor, academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize of Belarus in the field of science and technology, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

O.V. Khlynova, doctor of medical sciences, professor, member of the Academician of the Russian Academy of Sciences, head of the department of Hospital Therapy of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russia)

A.V. Tsimbalistov, doctor of medicine sciences, professor, head of the department of orthopedic dentistry, Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

A.F. Chernousov, doctor of medical sciences, professor Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

ISSN 2687-0940 (online)

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor). Mass media registration certificate ЭЛ № ФС 77-77960 from 30.01.2020.

Publication frequency: 4 year

Commissioning Editor L.P. Kotenko. Pag Proofreading, computer imposition A.N. Oberemok. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Typeface Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Publisher's signature 13.0. Date of publishing: 30.03.2022. Dummy layout is replicated at Publishing House «BelSU» Belgorod National Research University. Address: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

CONTENTS

INTERNAL DISEASES

- 5 **Golivets T.P., Likrizon S.V., Dubonosova D.G.**
Insulin resistance as a predictor of polymorbidity. Pathogenetic therapy (review)
- 20 **Анбалаган Д., Филиппович Ю.С.**
Особенности взаимосвязи между диабетом и депрессией
- 28 **Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Parfenyuk V.K., Bondar N.V.**
Effect of interleukin-21 on the state of intracellular signaling mechanisms in reconvalescents of pneumonia leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia
- 39 **Khodosh E.M., Ivakhno I.V., Efremova O.A., Obolonkova N.I., Golivets T.P., Khamnagadaev I.I.**
Clinical and pathological patterns of diffuse alveolar damage due to COVID-19 in patients requiring respiratory support

CARDIOLOGY

- 55 **Vishnevskij V.I., Panina Ju.N., Vishnevskij M.V.**
The effect of electrolyte deficiency on cardiac arrhythmias against the background of a new coronavirus infection (review)

STOMATOLOGY

- 65 **Kadyrov M.Ch., Chodjamurodov G.M., Kadyrov M.M., Odinaev M.F., Miklyaev S.V., Svistunov S.V.**
Restoration of defects of the mandible with exarticulation in the temporomandibular joint
- 79 **Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Trunin D.A., Saburova M.S., Vinnik A.V.**
Oncological alertness in dental practice (case from clinical practice)
- 87 **Stepanova Yu.S., Avkhacheva N.A., Pashchenko L.B., Oganessian A.A., Kopytov A.A.**
Medical and social assessment of the directions of prevention of loss of dental health of elderly rural residents
- 95 **Guskov A.V., Oleinikov A.A., Mashutin S.A., Magomadova A.U., Zhuravlev A.N.**
Evaluation of the use efficiency in the forming plate removable denture of the original design in the complex rehabilitation of a patient after resection of the lower jaw
- 105 **Bogdanova A.A., Gontarev S.N., Koteneva Yu.N., Makova S.V.**
Optimization of results of permanent prosthetics using implants with complete tooth loss on lower jaw
- 114 **Shkatova E.Yu., Povolotskaya N.V.**
Features of the organization of work of dentists of the Udmurt Republic during a pandemic

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК: 616-021.1

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы)

Голивец Т.П.¹, Ликризон С.В.¹, Дубоносова Д.Г.^{1,2}

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² Городская поликлиника города Белгорода,
Россия, 308600, г. Белгород, Белгородский проспект, д. 99
E-mail: golivets@ya.ru; ya.diana-art@yandex.ru; likrizonendo@mail.ru

Аннотация. В литературе все чаще обсуждается феномен инсулинорезистентности как фактор полиморбидности. Накоплена доказательная база о патогенетической роли инсулинорезистентности для формирования ряда социально значимых заболеваний, снижающих качество и продолжительность жизни пациентов. Обсуждается роль клеточных белков-транспортёров в регуляции обмена глюкозы как одно из звеньев терапевтического воздействия. Акцентировано внимание на влияние инсулина на процессы нейрогенеза, его ангио- и нейропротективные свойства. Рассмотрены уровни развития инсулинорезистентности, определяющие оптимизацию фармакотерапевтического воздействия, выбор наиболее доступного для клиничко-амбулаторных условий метода определения инсулинорезистентности, оценка результатов которого позволит оценивать эффективность проводимого лечения. Предложены различные способы определения данной патологии и осуществляется поиск новых подходов к ее лечению. В данной статье представлен обзор существующей информации об известных на данный момент патогенетических механизмах инсулинорезистентности, а также используемых в клинической практике способах ее диагностики и терапевтической коррекции. Приведен обзор наиболее современных и перспективных пероральных сахароснижающих препаратов и их плеотропных эффектов.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, рецепторы инсулина, транспортеры глюкозы GLUT-4, гиперинсулинемия, гипергликемия, индекс НОМА, индекс Саго, индекс Matsuda, полиморбидность

Для цитирования. Голивец Т.П., Ликризон С.В., Дубоносова Д.Г. 2022. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 5–19. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

Insulin resistance as a predictor of polymorbidity. Pathogenetic therapy (review)

Tatyana P. Golivets, Sergey V. Likrizon, Diana G. Dubonosova

¹ Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

² Polyclinic of the city of Belgorod,
99 Belgorod Ave., Belgorod 3080600, Russia
E-mail: golivets@ya.ru; ya.diana-art@yandex.ru; likrizonendo@mail.ru

Abstract. The phenomenon of insulin resistance as a factor of polymorbidity is increasingly discussed in the literature. The evidence base on the pathogenetic role of insulin resistance for the formation of a number of



socially significant diseases that reduce the quality and life expectancy of patients has been accumulated. The role of cellular transporter proteins in the regulation of glucose metabolism as one of the links of therapeutic action is discussed. Attention is focused on the effect of insulin on the processes of neurogenesis, its angio- and neuroprotective properties. The levels of insulin resistance development that determine the optimization of pharmacotherapeutic effects, the choice of the most accessible method for determining insulin resistance for clinical and outpatient conditions, the evaluation of the results of which will allow evaluating the effectiveness of the treatment. Various methods of determining this pathology are proposed and new approaches to its treatment are being sought. This article provides an overview of the existing information about the currently known pathogenetic mechanisms of insulin resistance, as well as the methods used in clinical practice for its diagnosis and therapeutic correction. An overview of the most modern and promising oral hypoglycemic drugs and their pleotropic effects is given.

Keywords: insulin resistance, insulin receptors, glucose transporters GLUT-4, hyperinsulinemia, hyperglycemia, NOMA index, Caro index, Matsuda index, polymorbidity

For citation: Golivets T.P., Likrizon S.V., Dubonosova D.G. 2022. Insulin resistance as a predictor of polymorbidity (review). Pathogenetic therapy. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 5–19 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19

Патогенетические основы инсулинорезистентности

С точки зрения патофизиологии инсулинорезистентность (ИР) рассматривается как состояние, сопровождающееся снижением ответной реакции клеток-мишеней периферических тканей к биологическому действию гормона инсулина [Демидова, Зенина, 2019; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

К основным биологическим эффектам инсулина на уровне клеток относят: обеспечение мембранного транспорта глюкозы и ионов, регуляцию ферментативной активности, обеспечивающей преобладание анаболических процессов (гликогенеза, липогенеза и синтеза белка) и торможение катаболических процессов. Инсулину также принадлежит роль в поддержании в крови оптимальной концентрации свободных жирных кислот (СЖК).

Наиболее изученным является механизм действия инсулина на уровне клеток инсулинозависимых тканей (поперечнополосатых мышц, жировой и печеночной тканей). Известно, что инсулин повышает потребление глюкозы мышечной и жировой тканями, способствует образованию в печени и в мышцах гликогена, при этом препятствует образованию глюкозы из неуглеводных продуктов, т. е. уменьшает глюконеогенез и, подавляя активность ферментов, расщепляющих гликоген, тормозит гликогенолиз.

В литературе описан механизм поступления глюкозы в клетки, который зависит от участия белков – переносчиков, действие которых регулируется инсулином. Так, основной переносчик глюкозы в мышечной и жировой тканях транспортер глюкозы 4 типа – GLUT-4, при отсутствии инсулина находится в цитозольных везикулах, но под влиянием инсулина происходит переход его молекул в плазматическую мембрану, где осуществляется перенос глюкозы в клетку, а при снижении уровня инсулина транспортер глюкозы возвращается в цитозоль и, соответственно, транспорт глюкозы прекращается [Haddad et al., 2020]. В жировой клетчатке, наделенной высокой плотностью рецепторов инсулина, в качестве наиболее важных биологических эффектов можно выделить усиление под его влиянием образование жировой ткани – липогенез и снижение распада жировой ткани – липолиз.

Жизненно важные анаболические эффекты реализуется при его влиянии на белковый обмен. Так, благодаря влиянию инсулина усиливается поглощение аминокислот тканями, тем самым усиливается синтез белка [Дедов и др., 2017].

Важно отметить, что биологическая роль инсулина не ограничиваются только его влиянием на основные метаболические процессы, известно его участие в делении и размножении клеток, описаны нейромодуляторные механизмы влияния инсулина на процес-

сы нейрогенеза, изучены его нейропротективные свойства и роль в регуляции когнитивных процессов и пищевого поведения [Spinelli et al., 2019; Sposato et al., 2019].

Ярким примером многогранности эффектов инсулина является эндотелий сосудов, где его действие направлено на снижение тонуса сосудов и уменьшение ишемии тканей. Известно, что инсулин в клетках эндотелия стимулирует активность ряда ферментов, которые увеличивают синтез оксида азота (NO). При участии NO в гладкомышечных клетках (ГМК), расположенных в самой стенке сосуда, включается механизм работы вторичных посредников: активируется фермент гуанилатциклаза, стимулирующий синтез цГМФ, который последовательно запускает механизм фосфолирования белков и способствует снижению уровня кальция в клетках. Изменение уровня кальция в цитоплазме ГМК сосудов ведет к релаксации гладких мышц, торможению склонности тромбоцитов к их агрегации. В итоге происходит расширение просвета сосудов и снижение общего периферического давления, то есть реализуется вазодилатирующий эффект, а также за счет снижения агрегации форменных элементов в просвете сосуда – антиагрегантный [Brozovich, 2016]. Соответственно, при нарушении чувствительности к инсулину в самих сосудах за счет спазма будет повышаться общее периферическое сопротивление, а в просвете сосудов – усиливаться агрегация тромбоцитов, что будет способствовать повышению АД, нарушению микроциркуляции и ишемизации тканей, увеличению риска тромбообразования.

В кардиомиоцитах действие инсулина можно разделить на энергетическое и анаболическое. Энергетическая функция реализуется через GLUT-4, который обеспечивает перенос глюкозы в кардиомиоциты. Анаболическая функция определяется такими процессами, как синтез гликогена, метаболизм липидов, синтез белка, рост, сократимость и апоптоз [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

Таким образом, даже краткий обзор основных действий инсулина в различных органах и тканях указывает на важность поддержания хорошей чувствительности тканей к данному гормону для нормального функционирования отдельных клеток, тканей и органов в целом. Как известно, инсулин является пептидным гормоном и в своей химической структуре содержит 51 аминокислоту. Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, находится на коротком плече 11 хромосомы. В структуре инсулина выделяют цепь А, содержащую 21 аминокислоту и цепь В, состоящую из 30 аминокислот. Хорошо изучен механизм синтеза инсулина в β -клетках островков поджелудочной железы, который происходит по определенным этапам: вначале синтезируется препроинсулин, который трансформируется в проинсулин, и эти два метаболита инсулина не активны. В дальнейшем происходит трансформация в активный гормон, способный оказывать действие на органы и ткани. Необходимо отметить тот факт, что синтез инсулина и секреция не являются сопряженными процессами, так как образование инсулина зависит от уровня глюкозы в крови, а именно стимулируется глюкозой [Zhu et al., 2017]. При этом секреция инсулина зависит от ионов кальция (Ca^{2+}), точнее, стимулируется ионами Ca^{2+} . Поэтому даже при высоком уровне глюкозы в случае низкого уровня Ca^{2+} секреция инсулина будет также низкой [Hyeon-Jeong et al., 2018].

Инсулиновые рецепторы, расположенные в клетках инсулинзависимых тканей, состоят из 4 субъединиц, соединенных дисульфидными контактами. Практически снаружи мембраны расположены 2 альфа-субъединицы, а 2 бета-субъединицы проникают через мембрану и продолжают в цитоплазму. Инсулин с высокой специфичностью связывается и взаимодействует с 2 наружными альфа-субъединицами, но благодаря установленным собственным энзимным связям субъединиц между собой внутренние бета-субъединицы при этом аутофосфорилируются. Таким образом, инсулиновый рецептор является структурным образцом энзим-связанного рецептора с внутренней тирозинкиназной активностью. Фосфорилирование β -субъединицы рецептора приводит к местной активации тирозинкиназы и вызывает фосфорилирование других внутриклеточных белков, включая

группу, названную субстратами инсулинового рецептора (СИР) 1 и 2. Активированный СИР-1 при участии фермента фосфатидилинозитол-3-киназы включает сигнальный путь, стимулирующий транслокацию глюкозного транспортера GLUT-4 из цитозоля в плазматическую мембрану, выполняя при этом трансмембранный перенос глюкозы в клетки жировой и мышечной ткани.

Располагая знаниями о возможных нарушениях процессов синтеза самого инсулина, нарушениях его химической структуры, поломок в строении рецепторов, либо нарушениях действия внутриклеточных посредников инсулина, выделяют уровни развития ИР: до-рецепторный, рецепторный и пострецепторный [Демидова, Зенина, 2019].

Дорецепторный уровень предполагает все нарушения до момента воздействия инсулина на саму клетку. Такие нарушения могут быть обусловлены мутацией кодирующего гена, нарушением синтеза предшественников инсулина β -клетками островков Лангерганса, а также нарушением химической структуры самого активного инсулина, который в таком случае не может быть распознан рецептом. Соответственно, при рецепторном механизме формирования ИР происходят изменения на уровне рецепторов инсулина, расположенных на самой клетке инсулинозависимых тканей. Это может быть связано как с уменьшением общего числа рецепторов к инсулину на таких клетках, так и с дефектом строения самих рецепторов, не позволяющим воспринимать им инсулин нормального строения. Однако большая часть нарушений в действии инсулина встречается на пострецепторном уровне, что связано со структурными либо функциональными изменениями внутриклеточных белков, играющих роль вторичных посредников. Например, при изучении механизмов нарушения чувствительности тканей к инсулину отдельно на уровне мышечной жировой и печеночных тканей установлено, что ИР мышечной ткани обусловлена нарушениями на уровне внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 с дефицитом поступления и потребления глюкозы миоцитами [Sushko et al., 2019]. В то же время мышечную ИР связывают с накоплением избыточного количества СЖК, которые являются субстратом для избыточного синтеза триглицеридов (ТГ). Этот факт установлен при исследовании биоптатов мышц *in vitro*, позволяя заключить, что именно гипертриглицеридемия приводит к нарушению функций и уменьшению количества внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4, а ТГ в таком случае являются негормональными антагонистами инсулина [Пашенцева и др., 2017].

В механизмах формирования печеночной ИР можно выделить несколько патологических моментов. Во-первых, на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину, несмотря на компенсаторную гиперинсулинемию (ГИ), инсулин не оказывает подавляющее влияние на глюконеогенез в печени и происходит неконтролируемое повышение продукции глюкозы печенью. Во-вторых, из-за избыточного синтеза и поступления в кровь СЖК блокируются процессы фосфолирирования глюкозы и это приводит к активации глюконеогенеза, усугубляющего ИР. В результате этих патологических процессов в крови происходит повышение уровня глюкозы и, как следствие, усиление выработки инсулина β -клетками с формированием «патологического круга». При этом на фоне постоянной ГИ в результате изменения активности таких ферментов, как липопротеинлипаза и печеночная триглицеридлипаза, происходят патологические изменения в липидном профиле вследствие увеличения синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Установлено, что степень выраженности ИР связана с накоплением жиров внутри клеток, поскольку внутриклеточные липиды нарушают передачу сигнала от рецептора инсулина и снижают инсулинзависимый захват глюкозы в клетках инсулинзависимых тканей, усугубляя состояние ИР, ведущее к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2). За счет повышения в крови СЖК происходит их отложение в островках поджелудочной железы с оказанием липотоксичного действия на β -клетки, что в итоге приводит к нарушению сек-

реции инсулина [Пашенцева и др., 2017]. Накопление в организме СЖК и глицерина является следствием утраты антилиполитического действия инсулина по причине ИР жировой ткани.

Также в литературе представлены факты, указывающие на взаимосвязь между ИР и воспалением жировой клетчатки. Так, при ожирении в клетках жировой ткани отмечены следующие морфологические изменения: клеточная инфильтрация, нарастающая гипертрофия адипоцитов, их фиброз, изменения микроциркуляции. Имеет значение повышение в крови уровня неспецифических маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов). Также отмечены изменение синтетической функции жировых клеток, которые приобретают способность к синтезу иммунных комплексов и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), запускающих процесс воспаления [Пашенцева и др., 2017; Herold., Kalucka, 2021].

Необходимо коснуться и генетической предрасположенности к ИР. Об этом говорят результаты обследования пациентов с СД2, у которых выявлены точечные мутации в кодирующем гене СИР-1. Результаты проведенных исследований позволили определить пять классов таких мутаций: 1) приводящие к снижению скорости биосинтеза рецепторов инсулина; 2) ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; 3) приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы; 5) ускоряющие деградацию рецептора инсулина [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

В последнее время в литературе указывается на связь дефицита витамина D с риском снижения чувствительности к инсулину, что может прогнозировать развитие метаболического синдрома (МС), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и развитие СД2 [Егшатын, 2018].

Из всего сказанного выше можно сделать вывод о многофакторности и сложности патогенеза ИР, привлекающей внимание клиницистов вследствие многочисленного количества ассоциированных с ней заболеваний и патологических состояний, – в первую очередь это абдоминальное ожирение (АО), МС и СД2 [Демидова и др., 2020]. Сам факт присутствия ИР у таких пациентов может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Munwar., Pango, 2020], так как ИР патогенетически связана с гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией, АГ, эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением, повышенной реактивностью тромбоцитов и гиперкоагуляцией. Нарушение действия инсулина рассматривается как основной патофизиологический дефект у пациентов с СД2 [Артымук, Тачкова, 2021].

Внимание практикующих специалистов к проблеме ИР обусловлено необходимостью раннего ее распознавания для предупреждения развития многих патологических состояний, связанных с нарушением физиологических механизмов влияния инсулина на основные метаболические процессы в организме. Проблема ИР требует комплексного подхода и нуждается во взаимодействии представителей различных медицинских специальностей. В частности, в гинекологической практике ИР рассматривают как ключевой фактор в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), наблюдаемый одновременно с повышенным содержанием СЖК и АО [Чжоу и др., 2017; Древаль, 2018]. ИР может быть следствием и патогенетической составляющей ряда эндокринных болезней, таких как эректильная дисфункция у мужчин, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценко – Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, т. е. заболеваний, где своевременная диагностика ИР и ее адекватное лечение позволят в полной мере избежать нежелательных последствий. Среди неэндокринных заболеваний, ассоциированных с ИР, рассматривают ишемическую болезнь сердца (ИБС), АГ, сочетающиеся с нарушением жирового, углеводного и пуринового обменов, хроническую болезнь почек (ХБП), цирроз печени, ревматоидный артрит, подагру, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сепсис, болезнь Альцгеймера [Ormazabal et al., 2018]. Ранняя диагностика ИР у пациентов является очень актуальной в связи с возможностью своевременной терапевтической коррекции этого состоя-



ния и первичной профилактики нарушений углеводного обмена, предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и формирования кардиоваскулярной патологии и других упомянутых заболеваний и патологических состояний.

Методы диагностики инсулинорезистентности в клинико-амбулаторных условиях

Как известно, в клинической практике среди рутинных критериев, которые указывают на высокую вероятность присутствия ИР, рассматривают АО, гипертриглицеридемию и АГ. Судить о снижении чувствительности клеток органов-мишеней к действию инсулина также позволяют результаты при проведении орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ): нарушенная гликемия натощак (НГТ) и повышенный уровень глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки (постпрандиальная гипергликемия – ПГ). Эти показатели, как правило, сочетаются с лабораторной компенсаторной ГИ, существенно превышающей нормативные значения уровня инсулина плазмы натощак (ИПН), или так называемой базальной ГИ.

В многочисленных популяционных исследованиях, проведенных в США, европейских странах, а также в России была показана патологическая роль базальной ГИ в развитии ССЗ, связанных с атеросклерозом. Базальная ГИ является компонентом патофизиологических механизмов, определяющих связь ожирения с этими заболеваниями. Значение уровня ИПН больше 18 мкЕД/мл расценивается как базальная ГИ и может служить в качестве самостоятельного маркера ИР. Поскольку время полужизни С-пептида в крови в 8 раз больше чем у инсулина, для подтверждения полученного результата в отношении ГИ рекомендуется одновременное определение и этого показателя.

Для практикующего врача важен выбор наиболее доступного для клинико-амбулаторных условий метода определения ИР, оценка результатов которого позволит оценивать эффективность проводимого лечения. В настоящее время в литературе предложен ряд способов лабораторной диагностики ИР, хотя данные способы являются относительными, тем не менее позволяют судить об ИР. Так, для количественной оценки резистентности к инсулину в 1985 году ученым Matthews D.R. и соавт. был предложен индекс ИР - HOMA-IR, разработанный на основе математической гомеостатической модели (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Для определения ИР с помощью этой модели необходимо определение концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкЕД/мл и глюкозы плазмы в ммоль/л натощак (ГПН), затем вычисляется показатель HOMA-IR по формуле: $[\text{ИПН (мкЕД/мл)} \times \text{ГПН (ммоль/л)}] \div 22,5$. Полученное значение более чем 2,27 может рассматриваться как присутствие ИР.

К методам непрямой оценки ИР относится также и индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) – индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности, который рассчитывается с использованием обратной суммы логарифмов инсулина натощак и глюкозы натощак и определяется по формуле: $1/\log(\text{уровень ГПН мг/дл}) + \log(\text{ИПН мкЕД/мл})$; в норме – более 0,332, более низкие числа отражают более высокую ИР.

Показатели HOMA-IR и QUICKI демонстрируют достаточно высокую корреляцию с результатами экспериментального клэмп-теста и могут использоваться в клинической практике для отражения степени чувствительности к инсулину, однако значения этих индексов существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина.

С целью стандартизации в широкомасштабных исследованиях пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в HOMA-IR, определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. Было установлено, что для определения риска развития СД2 в группе пациентов с уровнем глюкозы ниже 7 ммоль/л, HOMA-IR более информативен, чем сами по себе показатели базальной глюкозы или инсулина. Этот довольно простой, хотя и относительный метод оценки резистентности к инсулину по

настоящее время используется в клинической практике эндокринологов и кардиологов. Повышение индекса НОМА-IR наблюдают и при неалкогольном стеатозе печени (НАСГ).

Нарушенную ИР отмечают и при хроническом гепатите С (генотип 1). Имеются сведения, что повышение НОМА-IR среди таких пациентов ассоциировано с худшим ответом на комбинированную противовирусную терапию, чем у пациентов с нормальными значениями этого показателя [Ткаченко, Малеев, 2016]. Коррекцию ИР рассматривают как одну из важных целей в терапии как гепатита С, так и в лечении НАСГ.

Еще одним маркером ИР, метод определения которого предложен в 1991 году французским ученым Caro J. и довольно широко используется в ряде европейских стран, является соотношение глюкозы к инсулину натощак. Для выполнения этого расчета учитывается уровень ГПН (в ммоль/л) и ИПН (в мкМЕ/мл).

Индекс Caro = ГП базальная / ИРИ базальный. Количественным критерием является значение $> 0,33$. Значения Caro ниже 0,33 свидетельствуют об ИР. Этот показатель можно использовать как для определения ИР, так и оценки эффективности проведенной терапии. Увеличение этого показателя можно рассматривать как улучшение чувствительности к инсулину.

В отдельных случаях имеет значение проведение ОГТТ с определением уровня глюкозы и инсулина не только натощак, но и через 2 часа после нагрузки, и расчет их соотношения может служить хорошим маркером скрытой ИР. В качестве альтернативного метода диагностики ИР используется проведение ОГТТ с определением индекса Matsuda, отражающего общую чувствительность к инсулину во время ОГТТ, так как при его расчете используются показатели гликемии и инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой.

Индекс Matsuda рассчитывают по формуле: $M = 10000 / \sqrt{\text{ИПН} \times \text{ГПН} \times \text{мИП} \times \text{мГП}}$, где: ИПН – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН – глюкоза плазмы натощак (мг/дл), мИПН и мГПН – средние показатели инсулина и глюкозы в ходе ОГТТ [Matsuda, DeFronzo, 1999]. Как показали расчеты, этот маркер имеет высокую чувствительность и может применяться для определения ИР в случае отсутствия явных ее признаков натощак.

Поскольку ГПН в основном зависит от продукции глюкозы печенью, а ИПН является основным регулятором этой продукции, то логично рассматривать индексы НОМА-IR и QUICKI как показатели, в большей степени отражающие ИР печеночной ткани. По изменению показателя Matsuda можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и мышечной и жировой ткани в постпрандиальном периоде.

Таким образом, в качестве более доступных маркеров для количественного определения ИР в современных клиничко-амбулаторных условиях можно использовать: 1) определение уровня инсулина в крови натощак (оценка базальной гиперинсулинемии); 2) гомеостатическую модельную оценку (показатель НОМА-IR); 3) соотношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (в мкЕд/мл) натощак – индекс Caro; 4) соотношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мкЕд/мл) через 2 часа при проведении ОГТТ.

Терапевтическая коррекция инсулинорезистентности

В связи с важной клинической значимостью для прогноза и качества жизни пациентов, находящихся в группе риска развития ассоциированных с ИР заболеваний, постоянно изучаются и внедряются в клиническую практику всевозможные методы коррекции ИР. Многочисленными исследованиями было показано, что изменение образа жизни пациентов с переходом на рациональный режим питания и расширение физической активности способствуют уменьшению массы тела и снижению ИР. Анализируя статистические данные приведенные в литературе, можно отметить, что эффективность диетотерапии и физических нагрузок в профилактике СД2 весьма значительна. Показано, что только рациональная диета снижает риск развития СД2 на 33 %, но при сочетании диеты и адекватных физических нагрузок риск его развития может быть снижен на 51 % [Кондратьева, Иванова, 2017].



Однако при планировании питания следует учитывать, что снижение массы тела должно быть безопасным для здоровья пациента. Поэтому оптимально для каждого пациента разрабатывать индивидуальные рекомендации по питанию с учетом его национальных и вкусовых привычек [Кондратьева, Иванова, 2017], поскольку строгое ограничение может привести к депрессивному настрою и отказу от диетотерапии. Безопасным для здоровья считается снижение массы тела примерно на 5–10 % в течении 6–12 месяцев. Снижение массы тела на 2–4 кг в месяц (но не более 5 кг) достаточно хорошо переносится самим пациентом, безопасно и вполне выполнимо [Дедов и др., 2019]. У пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена диетотерапия является ключевым методом в лечении ИР.

Важным дополнением к рациональной диетотерапии являются регулярные физические нагрузки, так как именно они значительно повышают чувствительность мышечной ткани к инсулину. Поэтому, учитывая пользу, рациональная физическая нагрузка включена в многие алгоритмы лечения как ранних нарушений углеводного обмена на стадии предиабета, так и лечения самого СД2. В алгоритмах, разработанных American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) и российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), указывается на необходимость выполнения умеренной физической нагрузки не менее 30 мин в сутки и не менее 150 мин в неделю [Дедов, Мельниченко, 2018; Diabetes Prevention Program Research Group, 2015]. Отмечено, что после тренировки улучшенная чувствительность к инсулину может сохраняться до 12 часов и более (в целом до 48 часов). Но для увеличения количества переносчиков глюкозы и повышения их активности физические нагрузки должны быть регулярными [Дедов и др., 2019].

В литературе планирование мероприятий по изменению образа жизни [Mokhtari et al., 2022] противопоставляется медикаментозной терапии в профилактике развития СД2. Из проведенных исследований как пример можно привести DPP (Diabetes Prevention Program). В данном исследовании сопоставлялись такие методы профилактики СД2 у предрасположенных людей, как модификация образа жизни и прием метформина. Результаты двух исследовательских программ оценены в динамике 15 лет и представлены в отчете DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), которое на протяжении 12 лет являлось следующей частью исследования DPP. В исследовании DPP участвовало 3 234 пациента с предиабетом в возрасте старше 25 лет и с ИМТ >25 кг/м². С целью определения эффективности различных методов профилактики развития сахарного диабета всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа – где пациенты получали плацебо и стандартные рекомендации по модификации образа жизни; 2-я группа пациентов в качестве профилактики получала метформин 1700 мг/сут; 3-я группа пациентов была ориентирована на активные физические нагрузки, которые включали 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом, а затем индивидуальные или групповые занятия. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. При оценке результатов отмечено снижение массы тела на 0,1, 2,1 и 5,6 кг в группах плацебо, метформина и активных физических нагрузок соответственно. Максимальное снижение риска развития СД2 отмечено в третьей группе (на 58 % против плацебо и метформина, в то время как в группе метформина снижение составило 31 % против плацебо).

При анализе достигнутых результатов у 2 группы пациентов (группа метформина) наибольшая эффективность выявлена у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², а также с уровнем глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, демонстрируя положительные эффекты бигуанидов в качестве профилактики СД2 у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития. Спустя некоторое время в 3-й группе кратность занятий была уменьшена до 6 в год, в то время как в группах плацебо и метформина не было изменений по ведению пациентов. Отмечено, что в группе приема метформина тенденция к снижению веса сохранялась, в то время как у пациентов третьей группы в результате снижения физических нагрузок быстро нивелировалась, что подтверждает ключевую роль физической активности в поддержании нормальной массы тела пациентов [Zhou et al., 2017].

Помимо диетотерапии и изменения образа жизни пациентов в литературе широко обсуждается вопрос о рациональности и выборе медикаментозной терапии ИР как потенциального предиктора развития многих патологий. В свое время основными фармакологическими средствами для снижения ИР были признаны бигуаниды и тиазолидиндионы [Xourgia et al., 2019].

Представитель бигуанидов – метформин активно воздействует на два звена в развитии ИР: на уровне печеночной и мышечной тканей, благодаря следующим фармакологическим свойствам: уменьшение выработки глюкозы в самой печени за счет снижения процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, усиление поглощения глюкозы скелетными мышцами, снижение всасывания глюкозы в тонком кишечнике. Бигуаниды положительно влияют и на липидный обмен: снижают количество СЖК и триглицеридов в плазме [Дедов и др., 2019].

Если взять во внимание результаты мультицентрического рандомизированного исследования DPP, в котором проводилось сравнение группы пациентов с НТГ, принимающих метформин в дозировке 850 мг 2 раза в день, с пациентами, у которых также установлено НТГ, но не принимающих медикаментозной терапии, то в группе пациентов, получающих метформин, было зафиксировано снижение риска развития СД2 на 31 %. Не случайно в рекомендациях ADA метформин представлен для профилактики СД2 у пациентов, имеющих очень высокий риск его развития [Кондратьева, Иванова, 2017].

В 2007 г. всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) обозначило метформин для профилактики СД2 при наличии следующих показаний: ИМТ более 27 кг/м² в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД2 и наличием дислипидемии, АГ [Кондратьева, Иванова, 2017]. Изучено положительное влияние метформина у лиц с НТГ и ожирением для снижения систолического АД и уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка [Макишева, 2016]. В отдельных работах указано на стимулирующее влияние метформина на уровни инкретинов, в частности обозначена способность метформина значительно повышать уровни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [Демидова, 2010].

Как известно, ИР и ассоциированные с ней нарушения углеводного обмена значительно повышают риск сосудистых катастроф, но своевременная ее коррекция априори способна существенно снижать риск развития инсультов и инфарктов. Так, в исследованиях UKPDS было показано снижение риска развития инсультов на 41 %, инфарктов – на 39 %, общей смертности – на 39 % у пациентов СД2, получавших метформин. Кроме того, в динамике десятилетнего контроля у данных пациентов значительно снижался риск макро- и микрососудистых осложнений [Демидова, Кишкович, 2019].

Однако оказалось, что метформин в большей степени эффективен для нормализации метаболических процессов, но при этом малорезультативно использовать его в качестве монотерапии для коррекции веса.

Что касается фармакотерапевтических эффектов тиазолидиндионов, то они участвуют в контроле уровня глюкозы и липидов путем усиления транскрипции генов, усиливающих действие внутриклеточных эффекторов инсулина. Модуляция транскрипции генов осуществляется благодаря агонистическому действию на ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR-γ). В исследованиях показано, что эти препараты, усиливая путь метаболический, одновременно ингибируют и путь атерогенный. Основной эффект тиазолидиндионов связан с уменьшением липотоксичности, что улучшает чувствительность тканей к инсулину. Усиление под влиянием тиазолидиндионов митохондриального окисления жиров в мышцах и печени способствует уменьшению ИР, превосходя в этом метформин [Gutiérrez-Rodelo et al., 2017].

Однако результаты исследования RECORD указали на ряд зафиксированных у пациентов СД, получающих инсулин, при приеме росиглитазона побочных эффектов, ограничивающих их применение: повышение риска переломов, задержку жидкости в организме и прогрессирование ХСН [William et al., 2013].



В последние годы одним из довольно перспективных направлений в коррекции ИР и веса является использование препаратов ГПП-1. Изучены основные эффекты ГПП-1: активация транспорта глюкозы в ГМК, обеспечение инсулинозависимого поглощения глюкозы адипоцитами, супрессия глюконеогенеза на уровне печени. Опосредованное действие ГПП-1 связано со стимуляцией его рецепторов на уровне ядер гипоталамуса, что приводит к устранению аппетита и усилению чувства насыщения. В результате уменьшения потребления пищи снижается масса тела пациентов, сокращается объем висцерального жира, что в итоге способствует улучшению чувствительности к действию инсулина.

В литературе имеется информация о применении в клинической практике комплексного препарата Субетта, терапевтическая активность которого обусловлена его сенситизирующим влиянием на инсулиновые рецепторы. Субетта за счет механизмов аллостерической модуляции синтезирует рецептор к инсулину, существенно повышает чувствительность тканей к инсулину посредством стимулирования переноса глюкозы транспортерами GLUT-4 в миоциты. Такой механизм действия возможен благодаря наличию аффинноочищенных антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы инсулинового рецептора и к ферменту – NO-синтазе. При этом происходит повышение чувствительности как к эндогенному, так и к экзогенному инсулину [Mkrtumyan et al., 2018]. Указана роль препарата в снижении эндотелиальной дисфункции за счет наличия антител к эндотелиальной NO-синтазе, приводящих к повышению ее активности и, как следствие, повышению уровня NO, оказывающего эндотелиопротективное действие и влияние на снижение реактивности сосудов, уменьшение сосудистого спазма, нормализацию уровня АД и улучшение периферической микроциркуляции [Суплотова и др., 2021].

Достаточно хорошо изучена терапевтическая эффективность препаратов-ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в повышении чувствительности инсулиновых рецепторов к эндогенному инсулину за счет снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и способности к блокированию симпатической активности. Доказана их роль в улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обменов [Vitale et al., 2005]. В экспериментальных исследованиях на животных получены данные о том, что ИАПФ и БРА достоверно снижали ИР и уровень гликемии, активировали захват глюкозы периферическими тканями и увеличивали экспрессию транспортера глюкозы GLUT-4 в жировой ткани, сердечной мышце и скелетной мускулатуре, что определяет показания к использованию данных препаратов в комплексной терапии полиморбидных пациентов.

В последние годы практический интерес клиницистов сосредоточен на изучении относительно нового класса пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) – ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (SGLT2), эффект которых основан на подавлении почечной реабсорбции глюкозы, независимо от влияния инсулина. Установлено, что стимулированная таким образом глюкозурия сопровождается потерей 200–300 ккал/сут. и в результате создавшегося энергетического дефицита способствует снижению массы тела за счет расходования жировой ткани как из подкожного, но в большей степени из висцерального депо, что определяет существенное преимущество препаратов этой группы среди широкого спектра ПСП. Таким образом, ингибиторы SGLT2 вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани преимущественно за счет висцерального жира опосредованно влияют на повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшение секреции инсулина β -клетками.

Как оказалось, терапевтический потенциал ингибиторов SGLT2 включает ряд негликемических эффектов. Например, у всех препаратов этого класса была установлена способность снижать АД. Получена интерпретация возможных механизмов гипотензивного эффекта, которые включают осмотический диурез, снижение массы тела, натрийуретический эффект, ведущий к снижению секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Также отмечен существенный урикозурический эффект, позволяющий сни-

зить концентрацию мочевой кислоты в плазме крови до 17,8 %, что также актуально с позиции снижения кардиоваскулярных рисков. Устойчивые кардио- и нефропротективные эффекты ингибирования НГЛТ-2 продемонстрированы в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях: EMPA-REG OUTCOME и не так давно завершившимся DECLARE-TIMI-58. Кроме того, результаты крупного международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF с участием пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) позволили сделать экспертное заключение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина в качестве дополнения к стандартной терапии ХСНнФВ независимо от наличия СД2 с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа будущих госпитализаций в связи с ХСН.

В 2019 г. была подана заявка на регистрацию нового показания для назначения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в РФ, Европе и США. В то же время управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США приняло решение о приоритетном рассмотрении дапаглифлозина для снижения риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения сердечной недостаточности у взрослых пациентов с СНнФВ. В ноябре 2019 г. на совещании Совета российских экспертов по ХСН была принята резолюция о целесообразности назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов ХСН у пациентов с СНнФВ в РФ.

Весьма актуальным является новое направление научных исследований о применении препаратов витамина D в коррекции ИР. По результатам экспериментальных и клинических исследований последних лет получены убедительные данные о патогенетической взаимосвязи между ИР и витамином D, которые демонстрируют необходимость поддержания адекватного статуса витамина D с целью уменьшения выраженности метаболических нарушений и снижения риска развития ассоциированных с ИР заболеваний.

Заключение

Таким образом, на основании проанализированной литературы можно сделать вывод о сложном патогенезе ИР, который определяет высокий риск развития целого ряда заболеваний. Снижение чувствительности к инсулину сопровождается нарушениями как в углеводном, так и белковом, жировом обменных процессах с развитием дисфункции различных органов и тканей, что и приводит к полиморбидности. В настоящее время предложены различные способы определения ИР, а также осуществляется поиск новых, эффективных методов лечения. Однако, несмотря на масштабность представленных в современной литературе материалов по данной проблеме, все еще не определены оптимальные подходы к преодолению патологической направленности ИР. Очевидно то, что для коррекции ИР необходим комплексный патогенетический подход. В настоящее время в арсенале лечения ИР имеются лекарственные препараты с изученной эффективностью, однако ни один из них не может самостоятельно повлиять на все механизмы развития патологических событий, для достижения цели необходима комбинированная терапия в сочетании со сбалансированной диетотерапией и дозированными физическими нагрузками.

Список литературы

- Артымук Н.В., Тачкова О.А. 2021. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. РМЖ. 1: 17–22.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2018. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. 1112 с. ил. 1112 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446041.html>. (дата обращения: 19.12.2021).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. 2019. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Москва; 22(S1) DOI: 10.14341/DM221S1.



- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. 2017. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 20 (1): 13–41.
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. 2019. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. РМЖ. 10: 116–122.
- Демидова Т.Ю. 2010. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. Фарматека. 16 (210): 18–24.
- Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. 2019. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. 10 (II): 60–67.
- Демидова Т.Ю., Плахотная В.М., Грицкевич Е.Ю. 2020. Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности. РМЖ. 6: 347–351.
- Древаль А.В. 2018. Диабетологическая практика. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 544 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441930.html> (дата обращения: 19.12.2021).
- Егшатын Л.В. 2018. Неклассические эффекты витамина D. Ожирение и метаболизм. 15 (1): 12–18.
- Кондратьева Л.В., Иванова Л.П. 2017. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. Эндокринология. 2: 22–27.
- Макишева Р.Т. 2016. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. Вестник медицинских технологий. 1: 61–67.
- Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. 2017. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. Ожирение и метаболизм. 9–17.
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. 2021. К вопросу о патогенетических механизмах влияния ожирения на уровень витамина D. Ожирение и метаболизм. 18 (2): 169–174.
- Ткаченко Л.И., Малеев В.В. 2016. Инсулинорезистентность и хронический гепатит С. Терапевтический архив. 88 (11): 29–36.
- Чжоу Ю., Хэмбли Б.Д., Маклахан К.С. 2017. Связь FTO с ожирением и длиной теломер. Журнал Биомедицинских наук. 2: 21–28.
- Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Yuan Z. Gao, Aggarwal M., Morgan K.G. 2016. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. Pharmacol Rev 68:476–532. doi.org/10.1124/pr.115.010652
- Diabetes Prevention Program Research Group. 2015. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 3(11): 866–875.
- Gutiérrez-Rodelo C., Roura-Guiberna A., Olivares-Reyes A.J. 2017. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. Gac. Med. Mex. 153 (2): 214–228.
- Haddad D., Al Madhoun A., Nizam R., Al-Mulla F. 2020. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. Oxid. Med. Cell. Longev. 9761539. doi: 10.1155/2020/9761539
- Herold J., Kalucka J. 2021. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. Front. Physiol. 11: 624903. doi: 10.3389/fphys.2020.624903
- Hyeon-Jeong Hwang, Kyoung-Su Park, Jang Hyun Choi, Lucio Cocco, Hyun-Jun Jang, Pann-Ghill Suh. 2018. Zafirlukast promotes insulin secretion by increasing calcium influx through L-type calcium channels. J. Cell. Physiol. 233 (11): 8701–8710. doi: 10.1002/jcp.26750.
- Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. 2014. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes. 63 (7): 2232–43.
- Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. 2000. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. Circulation. 101: 676–681.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. 1999. Diabetes Care. 22: 1462–1470.
- Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. 2018. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract. 142: 1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Mokhtari E., Teymoori F., Farhadnejad H., Mirmiran P., Azizi F. 2022. Development and validation of dietary and lifestyle insulinemic indices among Iranian adult population. Nutr Metab (Lond). 19 (1): 5. doi: 10.1186/s12986-021-00640-6

- Munwar S., Ilango K. 2020. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. *Med. Chem. (Los Angeles)*. 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547.
- Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Claudio A., Carlos S., Felipe A.Z. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 17, 122. doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4
- Spinelli M., Fusco S. and Grassi C. 2019. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Front. Neurosci.* 13: 788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788
- Sposato V., Canu N., Fico E., Fusco S., Bolasco G., Ciotti M.T. 2019. The medial septum is insulin resistant in the AD presymptomatic phase: rescue by nerve growth factor-driven IRS1 activation. *Mol. Neurobiol.* 56, 535–552. doi: 10.1007/s12035-018-1038-4
- Sushko O.O., Iskra R.J., & Ponkalo L.I. 2019. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10 (2), 209–214. doi:10.15421/0219231
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. 2005. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 4: 6–11.
- William R. Hiatt, Sanjay Kaul, Robert J. Smith. 2013. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs – Insights from the Rosiglitazone Experience. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1285–1287. DOI: 10.1056/NEJMp1309610
- Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. 2019. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World. J. Diabetes.* 10 (3): 169–180. DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
- Zhou L., Liu H., Wen X. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J. Hypertens.* 35 (1): 18–26.
- Zhu Y., Liu Q., Zhou Z., Ikeda Y. 2017. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem. Cell. Res. Ther.* 8 (1): 240.

References

- Artyumuk N.V., Tachkova O.A. 2021. Novoe o patogeneze i lechenii sindroma polikistoznyh yaichnikov [New information about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome]. *RMZH.* 1: 17–22.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. 2018. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology. National leadership]. 2-e izd., pererab. i dop. – Moskva: GEOTAR-Media. 1112 s. il. 1112 s. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446041.html>. (data obrashcheniya: 19.12.2021).
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. 2019. Klinicheskie rekomendacii. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom [Clinical recommendations. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. 9-j vypusk. Moskva; 22(S1) DOI: 10.14341/DM221S1.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. 2017. Epidemiologiya saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus]. *Saharnyj diabet.* 20 (1): 13–41.
- Demidova T.Yu., Zenina S.G. 2019. Rol' insulinorezistentnosti v razvitii saharnogo diabeta i drugih sostoyanij. Sovremennye vozmozhnosti korrekcii [The role of insulin resistance in the development of diabetes mellitus and other conditions. Modern correction capabilities]. *RMZH.* 10: 116–122.
- Demidova T.Yu. 2010. Etiopatogeneticheskaya rol' insulinorezistentnosti v razvitii metabolicheskikh i sosudistyh narushenij pri saharnom diabete 2 tipa [Etiopathogenetic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Farmateka.* 16 (210): 18–24.
- Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. 2019. Prediabet: sovremennoe sostoyanie problemy i vozmozhnosti korrekcii [Prediabetes: the current state of the problem and the possibilities of correction]. *RMZH.* 10(II): 60–67.
- Demidova T.Yu., Plahotnyaya V.M., Grickevich E.Yu. 2020. Patogeneticheskie podhody k vedeniyu pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. Novye potrebnosti i novye vozmozhnosti [Pathogenetic



- approaches to the management of patients with type 2 diabetes mellitus. New needs and new opportunities]. *RMZH*. 6: 347–351.
- Dreval' A.V. 2018. *Diabetologicheskaya praktika* [Diabetic practice]. Moskva: GEOTAR-Media. 544 s. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441930.html> (data obrashcheniya: 19.12.2021).
- Egshatyan L.V. 2018. Neklassicheskie efekty vitamina D [Non-classical effects of vitamin D]. *Ozhirenie i metabolizm*. 15 (1): 12–18.
- Kondrat'eva L.V., Ivanova L.P. 2017. Metformin v terapii metabolicheskikh narushenij: glikemicheskie i neglikemicheskie efekty [Metformin in the treatment of metabolic disorders: glycemic and non-glycemic effects]. *Endokrinologiya*. 2: 22–27.
- Makisheva R.T. 2016. Adaptivnyy smysl insulinorezistentnosti [Adaptive meaning of insulin resistance]. *Vestnik medicinskih tekhnologij*. 1: 61–67.
- Pashenceva A.V., Verbovoj A.F., Sharonova L.A. 2017. Insulinorezistentnost' v terapevticheskoy klinike [Insulin resistance in a therapeutic clinic]. *Ozhirenie i metabolizm*. 9–17.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Rozhinskaya L.Ya. 2021. K voprosu o patogeneticheskikh mekhanizmah vliyaniya ozhireniya na uroven' vitamina D [On the pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on vitamin D levels]. *Ozhirenie i metabolizm*. 18 (2): 169–174.
- Tkachenko L.I., Maleev V.V. 2016. Insulinorezistentnost' i hronicheskij gepatit C [Insulin resistance and chronic hepatitis C]. *Terapevticheskij arhiv*. 88 (11): 29–36.
- Chzhou Yu., Hembli B.D., Maklahan K.S. 2017. Svyaz' FTO s ozhireniem i dlinoj telomere [The relationship of FTO with obesity and telomere length]. *Zhurnal Biomedicinskih nauk*. 2: 21–28.
- Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Yuan Z. Gao, Aggarwal M., Morgan K.G. 2016. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev* 68:476–532. doi.org/10.1124/pr.115.010652
- Diabetes Prevention Program Research Group. 2015. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3(11): 866–875.
- Gutiérrez-Rodelo C., Roura-Guiberna A., Olivares-Reyes A.J. 2017. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. *Gac. Med. Mex*. 153 (2): 214–228.
- Haddad D., Al Madhoun A., Nizam R., Al-Mulla F. 2020. Role of Caveolin-1 in Diabetes and Its Complications. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 9761539. doi: 10.1155/2020/9761539
- Herold J., Kalucka J. 2021. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Front. Physiol*. 11: 624903. doi: 10.3389/fphys.2020.624903
- Hyeon-Jeong Hwang, Kyoung-Su Park, Jang Hyun Choi, Lucio Cocco, Hyun-Jun Jang, Pann-Ghill Suh. 2018. Zafirlukast promotes insulin secretion by increasing calcium influx through L-type calcium channels. *J. Cell. Physiol*. 233 (11): 8701–8710. doi: 10.1002/jcp.26750.
- Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. 2014. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 63 (7): 2232–43.
- Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N. 2000. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation*. 101: 676–681.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. 1999. *Diabetes Care*. 22: 1462–1470.
- Mkrtumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. 2018. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 142: 1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Mokhtari E., Teymoori F., Farhadnejad H., Mirmiran P., Azizi F. 2022. Development and validation of dietary and lifestyle insulinemic indices among Iranian adult population. *Nutr Metab (Lond)*. 19 (1): 5. doi: 10.1186/s12986-021-00640-6
- Munwar S., Ilango K. 2020. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. *Med. Chem. (Los Angeles)*. 10: 5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547.
- Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Claudio A., Carlos S., Felipe A.Z. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 17, 122. doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4

- Spinelli M., Fusco S. and Grassi C. 2019. Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Front. Neurosci.* 13: 788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788
- Sposato V., Canu N., Fico E., Fusco S., Bolasco G., Ciotti M.T. 2019. The medial septum is insulin resistant in the AD presymptomatic phase: rescue by nerve growth factor-driven IRS1 activation. *Mol. Neurobiol.* 56, 535–552. doi: 10.1007/s12035-018-1038-4
- Sushko O.O., Iskra R.J., & Ponkalo L.I. 2019. Influence of chromium citrate on oxidative stress in the tissues of muscle and kidney of rats with experimentally induced diabetes. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10 (2), 209–214. doi:10.15421/0219231
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. 2005. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.* 4: 6–11.
- William R. Hiatt, Sanjay Kaul, Robert J. Smith. 2013. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs – Insights from the Rosiglitazone Experience. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1285–1287. DOI: 10.1056/NEJMp1309610
- Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. 2019. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World. J. Diabetes.* 10 (3): 169–180 DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
- Zhou L., Liu H., Wen X. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *J. Hypertens.* 35 (1): 18–26.
- Zhu Y., Liu Q., Zhou Z., Ikeda Y. 2017. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem. Cell. Res. Ther.* 8 (1): 240.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Голивец Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Ликризон Сергей Вячеславович, аспирант кафедры факультетской терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Дубоносова Диана Геннадьевна, заведующая поликлиническим отделением, ОГБУЗ «Городская поликлиника города Белгорода», ассистент кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana P. Golivets, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Sergey V. Likrizon, Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Diana G. Dubonosova, Head of the Outpatient Department «City Polyclinic of Belgorod», Assistant of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia



УДК 616
DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-20-27

The relationship between diabetes and depression (review)

Divyasini Anbalagan¹, Julia S. Filippovich^{1,2}

¹ Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk 305000, Russia

² Kursk State University,
5 Kirova St., Kursk 305000, Russia

E-mail: divvyasini30@gmail.com, filippovichjs@kursksmu.net

Abstract. Diabetes Mellitus seems to be the most common disease that affects almost everyone in the world. From kids to adults to senior citizens. Diabetes is a chronic condition that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body does not use the produced insulin effectively. Insulin is a hormone that controls the blood sugar level. Majority of the food we eat is converted into glucose which will then be released into the bloodstream for the use of the body. However, when there is far too much glucose in the bloodstream, it sends a signal to the pancreas to produce small clusters of cells called islets of Langerhans which consists of β -cells which secretes insulin directly into the bloodstream. When there is far too much sugar in the body when there is insufficient insulin or when the cells stop responding to the insulin, this can lead to health issues such as heart disease, vision loss and kidney disease. Depression on the other hand known as major depressive disorder or clinical depression is very common mood disorder that has a negative impact on how we feel, think and act. Striking at any age, it causes a variety of physical and emotional problems to the extent where one may not feel life isn't worth living. Though the relationship between diabetes and depression may very well lead to several other diseases, the relationship between the two can be controlled by either limiting the factors of one another or simultaneously treating both. There are many evidences that no doubt shows the correlation between diabetes and depression. This article introduces and discusses the relationship between diabetes mellitus and depression.

Keywords: diabetes, depression, stress, insulin, patient, psychology

For citation: Divyasini A., Filippovich Ju.S. 2022. The relationship between diabetes and depression. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 20–27 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-20-27

Особенности взаимосвязи между диабетом и депрессией (обзор литературы)

Д. Анбалаган¹, Ю.С. Филиппович²

¹ Курский государственный медицинский университет,
Россия, 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Курский государственный университет,
Россия, 305000, г. Курск, ул. Кирова, 5

E-mail: divvyasini30@gmail.com, filippovichjs@kursksmu.net

Аннотация. Одним из самых распространенных заболеваний в современном мире является сахарный диабет, с которым живут все возрастные категории населения. Хроническое течение заболевания обусловлено тем, что поджелудочная железа не способна вырабатывать достаточное количество инсулина или, наоборот, когда организм не способен переработать его самостоятельно. Гормон «инсулин» контролирует уровень сахара в крови. Большинство продуктов, поглощаемых организмом ежедневно, преобразуется в глюкозу, которая становится источником энергии для всего организма. Когда уровень глюкозы в крови становится выше нормального, поджелудочная железа начинает вырабатывать эндокринные клетки, расположенные в островках Лангерганса, состоящих из β -клеток,

которые секретируют инсулин. Когда в крови наблюдается значительное превышение уровня глюкозы, возникает недостаточность инсулина или клетки прекращают реагировать на инсулин, что приводит к развитию заболеваний, таких как потеря зрения, почечная недостаточность или болезни сердца. Американское психиатрическое общество считает, что депрессия, будучи самым распространённым психическим заболеванием человечества, изменяет не просто самоощущение, но образ мыслей и поведение. У пациентов с диабетом наблюдается развитие депрессии, которая проявляется в изменении экзистенциального состояния человека. Авторы статьи анализируют зарубежные исследования, касающиеся взаимосвязи диабета и депрессии, которые могут привести к развитию комплексных заболеваний, а также способы контроля детерминирующих к ним факторов.

Ключевые слова: диабет, депрессия, стресс, инсулин, пациент, психология

Для цитирования: Анбалаган Д., Филиппович Ю.С. 2022. Особенности взаимосвязи между диабетом и депрессией. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 20–27. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-20-27

Introduction

Diabetes affects approximately 422 million people worldwide whether they are from low- or middle-income countries. It is also responsible for the death of 1.6 million per year and the number of cases increases steadily where this number is said to be rises in estimation to 700 million by 2045 [International Diabetes Federation, 2021]. There are several types of diabetes. Among them are type 1 diabetes, type 2 diabetes as well as gestational diabetes.

Type 1 diabetes affects the body when it does not produce insulin effectively when the blood glucose level is high [American Diabetes Association, 2021; WHO, 2021b; 17]. Different factors, such as genetics, some viruses and even environmental factors, may contribute to it. Although insulin-dependent diabetes usually appears during childhood or adolescence, it can develop in adults. Despite active research, this diabetes has no cure. So-called juvenile diabetes complications can affect major organs in the body, including nerves, eyes and kidneys etc.

Type 2 diabetes is well-known for its occurrence when the body fails to use insulin properly. Usually before developing type 2 diabetes mellitus a person will develop prediabetes which is always asymptomatic [Centers for Disease Control and Prevention, 2016]. In most countries, the fraction of people who developed type 2 diabetes are increasing where one in every 5 people over the age of 65 have diabetes. Gestational diabetes is a type of diabetes that develops during pregnancy. Women who have gestational diabetes are more likely to have complications all throughout their pregnancy and birth. However, this type of diabetes usually passes after infant has been delivered [Centers for Disease Control and Prevention, 2016]. Diabetes diagnosed throughout pregnancy can sometimes lead to type 2 diabetes. On average, more than 20 million births which is 1 in every six live births are affected by diabetes and are at risk of developing type 2 diabetes [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016; American Diabetes Association, 2021; WHO, 2021b].

As dangerous as diabetes is, they are not asymptomatic. Among the symptoms of diabetes are depending on how high blood sugar level is, meaning the intensity of the symptoms to be able to show. Some people may not experience symptoms at all as in prediabetes, however some symptoms tend to appear quickly and are extreme. Among them are increased thirst, increased urination, gnawing hunger, vision problems, unexplained or sudden weight loss, slow healing ulcerations or recurrent infections. Gum or skin infections as well as vaginal infections can be among the symptoms of diabetes as well [Mayo Clinic, 2020b].

The American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) defines diabetes as a mood disorder that reunites various symptoms that amend the functionality of an individual. Depression disturbs cognition, emotions, and behaviours. According to DSM–5, the diagnostic criteria for a major depressive disorder consist of a core symptom such



as mood (irritable or diminished) or decreased pleasure or interest. Also it should have four symptoms as minimum amongst the following: suicidal thoughts or thoughts about death, concentration problems, feelings of guilt or worthlessness, weight loss or weight gain, fatigue or loss of energy, psychomotor retardation or change in activity, hypersomnia or insomnia lasting for at least two weeks. Depression could be described based on its episodes such as a first episode, a recurrent or chronic episode. As well, it could vary from severe to mild, having or not psychotic features.

Depression oppositely has effect where we may have difficulty performing routine daily activities. Depression may necessitate long term therapy and can strike at any age [Mayo Clinic, 2020]. It's about 50 % of risk to have a mental disorder that may lead to a drop in employment, productivity and wages even [OECD, 2014]. Depression is now widely recognised in children and teenagers but mostly in adulthood where it is estimated that 5 % of adults suffer from it. There are 264 million people in a year suffering from anxiety disorder as the result of depression and 788,000 people died of suicide as of 2015. Research reveals that about one in seven youths with type 1 diabetes meets the clinical cutoff for depression; this rate is nearly double that for youths without diabetes [McGill, Volkening, Pober and al., 2018]. Statistically, among men and women in adults 5 % of women suffer depression whereas 3 % of men suffer from depression which shows that it is a common disorder among women than in men [U.S. Department of Health and Human Services, 2018]. Depression and anxiety takes the 4th place amongst risk factors, while diabetes does only the 8th speaking of disability adjusted life years in developed countries. Depression in middle aged and elderly people however, can co-occur with other serious medical illnesses such as cancer, diabetes or even Parkinson's disease. When depression is present these illnesses are exacerbated. Diabetes-specific concerns involve fear of hypoglycemia or hyperglycemia, anxiety, and disordered eating. Chronic psychological stress has been associated with higher A1C (or glycohemoglobin), and can lead to difficulties in diabetes treatment [Stetson, Mingos, Richardson, 2017]. Among the symptoms of a depressive person is they may suffer from anxious or persistent sad mood, feeling of hopelessness, loss on interest, feelings of guilt, difficulty concentrating, decreased energy or fatigue, suicide attempts, oversleeping, appetite loss and constant aches, pains and headaches. It becomes hard to «держать себя в руках, ощущать взгляды прохожих, проявлять самость, «дружность»» (“keep it together, feel the passers-by on oneself and express self, *otherness*”) [Filippovich, 2020, p. 62]. However, not everyone who are depressed express these symptoms and some may have all [WHO, 2021a]. The magnitude, frequency and duration of symptoms all vary from individual to individual and his or her specific illness.

Relationship between Diabetes and Depression

Diabetes produces structural changes in the brain: lacunar infarcts and cerebral atrophy, blood flow changes of both hyper- and hypoperfusion [BenAri, Ori & Efrati and al., 2020]. Among patients with diabetes it was found that brain volumes were reduced to the hippocampus. Simultaneously, an inverse relationship between hippocampal volume and glycemic control was present. Depression is associated with all the neurodegenerative processes, especially at the level of hippocampus and the prefrontal cortex. Depression has a synergistic effect in patients with type 1 and 2 diabetes, increasing the risk for complications of predicting greater mortality and increased hyperglycemia.

Diabetes and depression though are two very different illness they are actually related in many different ways. There are several evidences that show the relationship between diabetes and depression. It is to be said that diabetes patients are twice as likely as non – diabetic individuals to experience depression and vice versa. This comes down to the questions does diabetes predict depression or does depression predict diabetes [Alzoubi, 2018]. Similar to the question of does the egg or the chicken come first, it is proven that indeed there is a strong correlation between both diabetes and depression. However, there is also a question of does diabetes type 1 and type 2 affect the patient in terms of depression differently. Based on a talk by Sherita Golden

from John Hopkins Medicine, 15 to 20 % of adolescents with type 1 diabetes have elevated depressive symptoms and 23 % have subclinical depressive symptoms. A US based epidemiological study on diabetes in children and adolescents show similar rates of depression in type 1 and type 2 diabetes however it is highest in type 2. It is shown that type 1 diabetes is rather prone to occur in children and adolescents whereas type 2 diabetes is more common in middle age.

The first wave of depression occurs at the end of adolescents whereas the second wave of depression occurs at mid-life. Having a background of increased number of diabetes-specific family conflict, there was rather more reported diabetes-specific burden which was associated with problematic emotional functioning for the youth. Parents or caregivers who are more stressed by diabetes management may provide less support, therefore promoting difficult emotional functioning [Akbarizadeh, Naderi Far, Ghaljaei, 2022].

In a question of does diabetes predict depression, through observation and experience of a type 2 diabetes patient, the patient spends so much time trying to figure out what food to eat, taking medications properly, checking the blood sugar level which has become a daily routine where the patient got frustrated and had to see a psychologist [Diabetes UK, 2019]. A low socioeconomic status is number one factor that increases the odds for type 2 diabetes [Agardh, Allebeck, Hallqvist, Moradi, Sidorchuk, 2011], meanwhile it also appears to be a cause for depression [Elwell-Sutton, Folb, Clark, Fairall, Lund, & Bachmann, 2019]. Amongst other common causes for depression and type 2 diabetes, it were found such as poor diet, lack of physical activity or poor sleep. Taking into consideration these factors, a key candidate for a common pathway could be the activation and disturbance of the stress system. This gives an overview on the prediction of depression by diabetes. Hypothesizing, depression risk can be increased by the psychological burden imposed by the disease on the patient particularly if it is associated with a set of complication especially if it is functional impairment, setting of lack of social support and a passive coping skill. Hyperglycaemia also plays a vital role in the cause of diabetes as well as may be the cause of depression. This is because it affects the part of the brain that controls mood and cognition. Chronic stress has behavioral outcomes: cortisol, noradrenalin and other hormones activate the fear system determining anorexia, or anxiety hyperphagia. These hormones cause tachyphylaxis of the reward system. It means that mediators triggers to produce cravings for food or stress and, then, depression. Excess cortisol disturbs neurogenesis in the hippocampus [Hill, Spencer-Segal, 2021], a region involved in depression as well as in type 2 diabetes [Moulton, Costafreda, Horton, Ismail, Fu, 2015]. Research has been done proved that individuals with diabetes at baseline had a higher risk of developing depression during follow up compared to those without depression of course, considering the differences and indifferences which can be obesity and socioeconomic status.

In a question of does depression predict diabetes, there are several plausible mechanisms that is depression the psychological burden of diseases leads through obesity and through a variety of other mechanism, there are also behavioural aspects where individuals who are depressed don't like to exercise tend to overeat and etc. In addition, certain treatments for depression may be the sole cause of diabetes and may induce obesity in a way of resisting insulin which is the main cause of diabetes. Stress can affect hormonal level and factors that can increase the risk of diabetes. It works by affecting the hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA axis) hyperactivity causing an increase in cortisol level. Cortisol is the primary stress hormone which increases blood sugar level and enhances the use of glucose as well as increasing the availability of substances that repair tissues [Mayo Clinic, 2021]. In another way, stress can cause the activation of the sympathetic nervous system (SNS) which is a fundamental physiological response to stressful situations like the flight or fight response in conditions of hypovolemia, hypoglycaemia, hypoxia or cardiovascular dysfunction. This further leads to an increase in the interleukin-6-multifunctional-cytokine in the body which plays a central role in host defence situations due to its wide range of immune and hematopoietic activities [Chowdhury, 2018]. This response immediately causes resistance to insulin which then lead to the body not being able to produce and use insulin for reducing the blood sugar level leading to diabetes mellitus [Golden, 2016].



Causes of Diabetes and Depression that may be the Basis of its Correlation

As discussed earlier thought depression and diabetes are correlated and may as easily may be the cause of one another, there are also several other reasons that can cause both diabetes and depression. Amongst them are lifestyle factors and adherence. It is hypothesised that lifestyle factors are essentials speaking of reinforce the comorbidity of depression and diabetes. For instance, depressive people are more likely to be sedentary and to consume diets high in fats especially saturated fats and refined sugars totally avoiding healthy food and vitamin sources like vegetables and fruits which in turn can lead to an increased risk of diabetes. Non-compliance with self-management has also been discovered in people who have already been diagnosed with diabetes and experience depressive symptoms. There was provided a meta-analysis of over 47 independent samples that helped to find depression was essentially associated with nonadherence to diabetes treatment program that include overlooked diet, exercise or medication use, glucose monitoring. As many depressive symptoms increases as a higher risk of nonadherence to intake of fruit and vegetables. This raises the possibility of a mutually reinforcing phenomenon in which poorer self-care adherence may increase blood glucose. As the consequence, it may contribute to depressive symptoms and decreased adherence to self-care behaviours [Qiu, Cai, Zheng, Qiu, Ke and Huang, 2021].

Not only the psychological impact of the disease plays a role in causing both diabetes and depression, it is found that having diabetes can actually change the brain structure and function. In addition to the psychosocial models, diabetes and depression is very well known by now that they share a different variety of biological mechanism that can increase the risk of other conditions. It is known that both hypoglycaemia and hyperglycaemia have significant effects on functions of the brain like cognition and mood. Prefrontal glutamate glutamine gamma aminobutyric acid levels in people with diabetes are high than in a healthy individual based on Magnetic resonance imaging (MRI) scans correlating with depressive symptoms. Furthermore, animal studies have also shown that diabetes has a negative impact on hippocampus – dependent integrity and neurogenesis. It may interact with other aspects of neuroplasticity and contribute to diabetes-related symptom severity. In humans, hippocampal neurogenesis can be assessed indirectly using MRI, and diabetes causes hippocampal atrophy [Qiu, Cai, Zheng, Qiu, Ke and Huang, 2021].

In addition to lifestyle factors and adherence as well as brain structure and function, the impact of the external environment may also contribute to diabetes and depression. The environmental factors tend to change from the intrauterine environment to the surrounding community can very much influence the risk of comorbidity. There is compelling evidence that an individual's intrauterine environment can predispose them to type 2 diabetes. The research examining the relationship between an adverse intrauterine environment and the risk of adult depression are less definitive, but some studies have suggested a positive association while others show no association. In human studies, programming of the HPA axis and elevated cortisol excitability in childhood, teenage years, and adulthood that may result in predispose the individual to metabolic and stress-related disorders. It also has been observed following respectively low birth weight and foetal cortisol excessive exposure due to maternal stress. Several external conditions, such as childhood adversity, local neighbourhood environment, and poverty, influence the risk of depression and diabetes. Inadequate physical environments (i.e. noise or decreased walkability) and social environments (i.e. lower social capital or decreased residential stability) are linked to poor diet and physical activity patterns. Therefore, we can state a probable obesity, diabetes, hypertension, and depression as an outcome. [Subba, Sandhir, Singh, Mallick, Mondal, 2021].

Consequences of Depression in Diabetes patient

The relationship of diabetes and depression cannot be fully understood; however, it is obvious that the managements of diabetes can lead to depression. Generally, it is known that diabetes can lead to complications in health issues like oedema, nerve damage, kidney damage, Alzheimer disease as well as many others, it may as well exacerbate the symptoms of depression.

On the other hand, depression can lead to unhealthy lifestyle like unhealthy eating habits, less exercise, smoking as well as gain of excess weight which are all risk factors of diabetes. In addition to that, depression can very well impair our ability to complete daily task efficiently and effectively, communicate properly as well as think clearly. This can jeopardise our ability to properly manage diabetes leading to many other health issues as well as impact a person ability to take responsibility for their own self-care negatively [Mayo Clinic, 2020a]. This in turn may lead to poor glycaemic control and an increased risk of diabetic complication with reduced function and increased mortality. Complications of reduced functions include a significantly increased risk of dementia in older people with comorbid depression and diabetes compared to those with diabetes but no depression. For instance, a Canadian study of 1,064 people with diabetes found that the risk of poor function and reduced quality of life was approximately three times higher for those who had depressive episodes compared to those who had no or minimal depression when followed up after five years. Complication of increased mortality on the other hand include patients who have comorbid diabetes and depression. Thus, the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality rates are 1.4 and 1.5 times higher respectively than in people with diabetes alone [Chowdhury, Sumon & Barua, Shangkar, 2018]. Depression, even mild depression, is linked to an increased risk of death due to a variety of physical conditions [Subba, Sandhir, Singh, Mallick, Mondal, 2021]. Depressive symptoms have been proven to be linked with higher blood glucose level and diabetes complication such as coronary heart disease.

Depression in diabetic patient is associated with significant additional functional and psychological cost according to growing evidences [de Groot, Kushnick, 2010]. Research examining the relationship between depressive episodes and glycaemic control in adults have generated contradictory results, with some indicating that depression has been associated with a small degradation in glycated haemoglobin while others show no effect. There is a clearer link between depressive symptoms and poorer blood glucose control in children and young adults [Subba, Sandhir, Singh, Mallick, Mondal, 2021].

Summary

Though the relationship between diabetes and depression may very well lead to several other diseases, the relationship between the two can be controlled by either limiting the factors of one another or simultaneously treating both. There are several treatments and ways of coping of depression in diabetes patients. Among them are psychotherapy and antidepressant medications. Despite the high cost, this traditional treatment has been proven in several cases to be able to help effectively in the short-term treatment of depression. Examples of antidepressant medications are Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) [Jovinally, 2018].

In addition to that, problem solving therapies are also another efficient way to help treat the disease as it has an integrated treating system within the primary care and has reported several advancements in depression resulting in better diabetes care. Diabetes self-management programs are also another way of treating depression in diabetes patient as it is a programme that focuses on behavioural aspects and are successful in assisting people to improve their metabolic control and fitness level. This simultaneously manages weight loss and the risk factors of other cardiovascular disease. Regular exercise can help alleviate symptoms of diabetes and depression by increasing the so-called “feel-good” chemicals in the brain which is serotonin and endorphins stimulating the formation of new brain cells the same way and antidepressant medication works. Diabetes and depression may be linked in many ways and we might never know that we are the sole cause of either one of the diseases.

Therefore, it is important for us to take care of ourselves as simple as changing our lifestyle to a healthier one to prevent even more chronic disease from the small ones we develop now. The typical way of curbing all disease is the most important, simple and cost-free way of treatment



which is a simple lifestyle change [de Groot, Kushnick, 2010; Jovinally, 2018; Khalooei, 2019; Mayo Clinic, 2020a]. This includes eating a balanced diet, attempting to keep a regular sleep schedule as well as working to reduce or better manage stressors and seeking support from family members and friends. To encapsulate, our review demonstrates that there is a strong correlation between diabetes and depression because it is proven that depression is very well the cause of diabetes and vice versa as there are many evidences that manifest the cause of each of these problems.

References

- Agardh, Emilie & Allebeck, Peter & Hallqvist, Johan & Moradi, Tahereh & Sidorchuk, Anna. 2011. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: A systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 40. 804–818. 10.1093/ije/dyr029.
- Akbarizadeh M., Naderi Far M., Ghaljaei F. 2022. Prevalence of depression and anxiety among children with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *World J. Pediatr. Jan*; 18 (1): 16–26. doi: 10.1007/s12519-021-00485-2. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34807367.
- Alzoubi A., Abunaser R., Khassawneh A., Alfaqih M., Khasawneh A. & Abdo N. 2018. The Bidirectional Relationship between Diabetes and Depression: A Literature Review. *Korean journal of family medicine*, 39 (3): 137–146. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2018.39.3.137>
- American Psychiatric Association. «What Is Depression?» Accessed December 12, 2021. <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>.
- American Diabetes Association. «Diabetes Overview». Diabetes Symptoms, Causes, & Treatment. Accessed December 12, 2021. <https://www.diabetes.org/diabetes>.
- BenAri Ori & Efrati Shai & Sano Mary & Bendlin Barbara & Lin Hung Mo & Liu Xiaoyu & Sela, Inbar & Almog, Ganit & Livny, Abigail & Sandler, Israel & Ben-Haim, Simona & Sagi, Roy & LeRoith, Derek & Beeri, Michal & Ravona-Springer, Ramit. 2020. A double-blind placebo-controlled clinical trial testing the effect of hyperbaric oxygen therapy on brain and cognitive outcomes of mildly cognitively impaired elderly with type 2 diabetes: Study design. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 6. 10.1002/trc2.12008.
- Centers for Disease Control and Prevention. «What Is Diabetes?»». Centers for Disease Control and Prevention, November 16, 2021. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>.
- Chowdhury S., Barua S. 2018. The Relationship Between Diabetes and Depression. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. 17. 10.3329/cmshmcj.v17i1.39444.
- Chronic Stress Puts Your Health at Risk. Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research, July 8, 2021. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/stress/art-20046037>.
- Diabetes UK. Diabetes and Emotional Wellbeing | Zena's Story. YouTube. 2019. <https://www.youtube.com/watch?v=j2YX4b7KWwQ&list=LL&index=3>
- Diabetes. Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research, October 30, 2020b. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444>.
- Diabetes and Depression: Coping with the Two Conditions. Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research, September 3, 2020a. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/expert-answers/diabetes-and-depression/faq-20057904>.
- Diabetes. World Health Organization. World Health Organization. Accessed December 12, 2021b. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- Elwell-Sutton T., Folb N., Clark A., Fairall L., Lund C. & Bachmann M. 2019. Socioeconomic position and depression in South African adults with long-term health conditions: A longitudinal study of causal pathways. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28 (2): 199–209. doi:10.1017/S2045796017000427
- Filippovich M.S. How much does anticipation cost to Charles Baudelaire? 2020. *The Collection of Humanitarian Studies*. 3 (24), 59–64 (in Russian) [https://doi.org/10.21626/j-chr/2020-3\(24\)/9](https://doi.org/10.21626/j-chr/2020-3(24)/9)
- De Groot M., Kushnick M., Doyle T., Merrill J., McGlynn M., Shubrook J. & Schwartz F. 2010. Depression Among Adults with Diabetes: Prevalence, Impact, and Treatment Options. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, 23(1), 15–18. <https://doi.org/10.2337/diaspect.23.1.15>

- Hill A.R., Spencer-Segal J.L. Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. *Endocrinology*. 2021 Mar 1; 162 (3): bqaa242. doi: 10.1210/endo/bqaa242. PMID: 33508121; PMCID: PMC7846201.
- Qiu W., Cai X., Zheng C., Qiu S., Ke H. and Huang Y. 2021. Update on the Relationship Between Depression and Neuroendocrine Metabolism. *Front. Neurosci.* 15: 728810. doi: 10.3389/fnins.2021.728810
- International Diabetes Federation. «Home». – Home, December 9, 2021. <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- Jovinally J. 2018. Diabetes and Depression: What's the Link? *Healthline*. Healthline Media, August 20, <https://www.healthline.com/health/type-2-diabetes/depression>.
- Khalooei A., Benrazavy L. 2019. Diabetes Self-management and Its Related Factors among Type 2 Diabetes Patients in Primary Health Care Settings of Kerman, Southeast Iran. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 1–9. 10.9734/jpri/2019/v29i430241.
- McGill D.E., Volkening L.K., Pober D.M., Muir A.B., Young-Hyman D.L., Laffel L.M. 2018. Depressive Symptoms at Critical Times in Youth With Type 1 Diabetes: Following Type 1 Diabetes Diagnosis and Insulin Pump Initiation., *J. Adolesc. Health*. 62: 219–225.
- Moulton Calum D., Costafreda Sergi G., Horton Paul, Ismail Khalida and Fu C. 2015. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging and Behavior*. 9 (4), pp. 651–662.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What Is Diabetes? U.S. Department of Health and Human Services, December 2016. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>.
- OECD. Making Mental Health Count: The Social and Economic Costs of Neglecting Mental Health Care. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing; 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264208445-en>.
- Stetson B., Minges K.E., Richardson C.R. 2017. New directions for diabetes prevention and management in behavioral medicine. *J. Behav. Med.* Feb; 40 (1): 127–144. doi: 10.1007/s10865-016-9802-2. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27743230; PMCID: PMC5950714.
- Subba R., Sandhir R., Singh S.P., Mallick B.N., Mondal A.C. 2021. Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control. *Eur. J. Neurosci.* 3: 2870–2900. <https://doi.org/10.1111/ejn.15136>
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. 2018. Depression. Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>.
- Why Are Diabetes and Depression Linked? Sherita Golden, M.D., M.H.S. YouTube. YouTube, 2016. <https://www.youtube.com/watch?v=HZ6aYCRcfE>.
- World Health Organization. Depression. Accessed December 12, 2021a. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Divyasini Anbalagan, student at, International Medical Institute, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Julia S. Filippovich, assistant lecturer at Social Work and Life Safety Department, Kursk State Medical University, PhD student in philosophy at Kursk State University, Kursk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дивия Анбалаган, студентка, Международный Медицинский институт Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия

Юлия Сергеевна Филиппович, ассистент кафедры социальной работы и БЖД, соискатель кафедры философии, Курский государственный университет, г. Курск, Россия



УДК 616.24-002.153: 616-002-008.953-09
DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-28-38

Влияние интерлейкина-21 на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов в лейкоцитах у реконвалесцентов внебольничной пневмонии

Бондарь С.С.¹, Терехов И.В.², Никифоров В.С.³, Парфенюк В.К.⁴, Бондарь Н.В.⁵

¹Калужская областная клиническая больница,
Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневого, 1;

²Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского,
Россия, 248023, Калуга, ул. Степана Разина, 26;

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

⁵Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95

E-mail: trft@mail.ru

Аннотация. Представлены результаты исследования возможных механизмов влияния интерлейкина-21 на функциональное состояние клеток крови и продукцию ими цитокинов у лиц, перенесших пневмонию. Цель: исследование влияния интерлейкина-21 на состояние сигнальных механизмов, в частности митоген-активируемого / стресс-активируемого сигнальных путей, уровень белков теплового шока и гистонов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у реконвалесцентов внебольничной пневмонии, а также продукции интерлейкинов и факторов роста. Обследовано 40 пациентов мужского пола от 18 до 43 лет с внебольничной пневмонией на 13–15 сутки заболевания. Результаты. У лиц, перенесших пневмонию, уровень интерлейкина-21 связан с состоянием митоген-активируемого / стресс-активируемого сигнальных путей, а также сигнального пути, ассоциированного с янус-киназами и сигнальными трансдукторами и активаторами транскрипции, определяя цитокиновый профиль и особенности постклинической фазы заболевания у таких больных.

Ключевые слова: интерлейкин-21, пневмония, цитокины, факторы роста, иммунореабилитация, внутриклеточные сигнальные пути, факторы транскрипции, воспаление

Для цитирования: Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. 2022. Влияние интерлейкина-21 на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов в лейкоцитах у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 28–38. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-28-38

Influence of interleukin-21 on the state of intracellular signaling mechanisms in leukocytes in patients with pneumonia

**Stanislav S. Bondar¹, Igor V. Terekhov², Viktor S. Nikiforov³, Vladimir K. Parfenyuk⁴,
Nelli V. Bondar⁵**

¹Kaluga Regional Clinical Hospital,
1 Vishnevsky St., Kaluga 248007, Russia;

²Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky,
26 Stepan Razin St., Kaluga 248023, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41 Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia;

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumoskij,
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;
⁵ Oryol State University named after I.S. Turgenev,
25 Komsomolskaya St., Oryol 302026, Russia
E-mail: trft@mail.ru

Abstract. The results of a study of possible mechanisms of the influence of interleukin-21 on the functional state of blood cells and their production of cytokines in people who have had pneumonia are presented. Purpose: to study the effect of interleukin-21 on the state of signaling mechanisms, in particular, mitogen-activated / stress-activated signaling pathways, the level of heat shock proteins and histones in peripheral blood mononuclear leukocytes in community-acquired pneumonia convalescents, as well as the production of interleukins and growth factors. 40 male patients from 18 to 43 years old with community-acquired pneumonia on the 13–15th day of the disease were examined. Results. In persons who have had pneumonia, the level of interleukin-21 is associated with the state of mitogen-activated / stress-activated signaling pathways, as well as the signaling pathway associated with Janus kinases and signal transducers and transcription activators, determining the cytokine profile and features of the postclinical phase of the disease in such patients.

Keywords: interleukin-21, pneumonia, cytokines, growth factors, immunorehabilitation, intracellular signaling pathways, transcription factors, inflammation

For citation: Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Parfenyuk V.K., Bondar N.V. 2022. Effect of interleukin-21 on the state of intracellular signaling mechanisms in reconvalescents of pneumonia leukocytes and production of cytokines in community-acquired bacterial pneumonia. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 28–38 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-28-38

Введение

В процессах восстановления иммунологического гомеостаза после перенесенной острой инфекции большое значение имеет достижение нормализации функциональной активности клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа. Учитывая важную роль цитокинов в регуляции как адаптивных, так и врожденных механизмов иммунитета, нарушение их продукции может сопровождаться разнообразными патологическими проявлениями, в частности иммунодефицитом, хронизацией воспалительного процесса, развитием синдрома системной воспалительной реакции и т. п. проявлениям, приводящим к затяжному и хроническому течению заболеваний, возникновению повторных инфекций и суперинфекций, а также септических состояний [Логаткина и др., 2017; Симбирцев, 2018; Бязрова и др., 2020].

В системе цитокинов особое место отводится интерлейкину-21 (ИЛ-21), обладающему способностью модулировать как гуморальный иммунный ответ за счет стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов и фолликулярных Т-хелперов, так и клеточный ответ, за счет регуляции активности NK и CD8⁺ лимфоцитов [Симбирцев, 2018; Long et al., 2019]. Большинство биологических эффектов ИЛ-21 реализуется посредством активации в соответствующих клетках JAK/STAT-сигнального пути, в частности фосфорилирования протеинкиназ JAK1, JAK3 и сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции STAT1, STAT3 [Spolski et al., 2019; Liu et al., 2020].

Вместе с тем в настоящее время биологическое действие ИЛ-21 исследовано недостаточно полно, в частности не в полной мере изучены молекулярные механизмы формирования биологических эффектов цитокина с участием митоген-активируемого / стресс-активируемого (MAPK/SAPK) сигнального пути, а также его влияние на состояние неспецифической резистентности и продукцию других цитокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18 и факторов роста.



Целью данного исследования явилось изучение влияния ИЛ-21 на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов, белков теплового шока и гистонов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у реконвалесцентов внебольничной бактериальной пневмонии, а также продукции ими интерлейкинов, их растворимых рецепторов.

Материалы и методы

Изучены результаты обследования 40 пациентов обоего пола от 18 до 43 лет (средний возраст – $33 \pm 5,5$ лет), поступивших в клинику с внебольничной пневмонией. В соответствии с целью исследования, в ядерно-цитоплазматических лизатах МНК, выделенных из венозной крови, методом иммуноферментного анализа (ИФА) на 13–15 сутки заболевания оценивали концентрацию (нг/мл) белка теплового шока-60 (БТШ60), белка теплового шока-70 (БТШ70), субъединиц p50 и p65 фактора транскрипции NF-κB. Кроме того, исследовали уровень фосфорилирования (в условных единицах на нг протеина – ед/нг) по тирозину в положении 1007/1008 рецепторной протеинкиназы JAK2, по тирозину в положении 694 – фактора STAT5A, по тирозину в положении 641 – фактора STAT6, по тирозину в положении 705 – фактора STAT3, по серину в положении 32 – фактора IκBα, по серину в положении 10 – гистона H3, по серину в положении 32 – БТШ27, по серину в положении 133 – фактора транскрипции CREB [Зилов и др., 2019; Терехов и др., 2019].

В клеточных супернатантах определяли концентрацию ИЛ-2, -4, -12, -13, -15, -17, -18, -19, -21, -23, хемокинов MCP-1 и MIP3α, факторов роста bFGF, VEGF-A, VEGF-C, концентрацию растворимой формы рецепторов к ИЛ-2 (RIL2), ИЛ-4 (RIL4), растворимой формы рецептора 1 типа к VEGF (VEGF-RI), матриксной металлопротеиназы-1 (ММП1). Также определяли уровень растворимой формы рецептора DcR3, лиганда рецептора лимфотоксина β (LIGHT), ФНО-подобного слабого индуктора апоптоза (TWEAK), ФНО-зависимого лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, США). Исследуемые показатели представляли в виде среднего значения, медианы (Me), 25 и 75 перцентилей выборки. Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязи изучаемых факторов оценивали методом иерархического кластерного анализа с использованием правила Варда с целью объединения исследованных факторов в кластеры в метрике 1 – коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Анализ содержания в сыворотке ИЛ-21 показал, что у реконвалесцентов ВП его средний уровень составил 2,0 нг/мл. Значение 1 и 4 квартиля, а также медианы выборки составили 1,08, 3,1 и 1,87 нг/мл, соответственно. С учетом полученных данных были сформированы две подгруппы с условно низким (подгруппа 1) и высоким (подгруппа 2) уровнем ИЛ-21. В первую группу были включены образцы с концентрацией ИЛ-21 ниже медианных значений (1,87 нг/мл и менее), во вторую – образцы с уровнем ИЛ-21, равным либо превышавшим медианную концентрацию (1,87 нг/мл и более). Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таким образом, повышение продукции ИЛ-21 ассоциируется с увеличением продукции bFGF на 143,4 % ($p = 0,0001$), ИЛ-15 на 130,0 % ($p = 0,0001$), ИЛ-19 на 125,1 % ($p = 0,0001$), ИЛ-4 на 74,2 % ($p = 0,013$), ИЛ-13 на 65,8 % ($p = 0,017$), ИЛ-18 на 64,9 % ($p = 0,017$), ИЛ-23 на 58,5 % ($p = 0,019$), ИЛ-12 на 55,5 % ($p = 0,023$), ИЛ-2 на 27,8 % ($p = 0,046$), ИЛ-17 на 15,4 % ($p = 0,053$), MCP1 на 15,3 % ($p = 0,1$). Кроме того, в подгруппе с высоким уровнем ИЛ-21 отмечалось повышение уровня RIL4 на 62,4 ($p = 0,018$), RIL2 на 39,4 % ($p = 0,032$), а также VEGF-RI на 7,9 % ($p = 0,18$). На этом фоне отмечалось снижение продукции MIP3α на 9,6 % ($p = 0,12$), VEGF-A на 10,4 % ($p = 0,06$), VEGF-C на 22,2 % ($p = 0,043$).

Таблица 1
Table 1

Уровень исследованных показателей в подгруппах
The level of the investigated cytokines

Цитокин, нг/мл	Подгруппа 1 (n = 16)		Подгруппа 2 (n = 24)	
	<i>x</i>	<i>Me</i> (25; 75 %)	<i>x</i>	<i>Me</i> (25; 75 %)
ИЛ-2	1,2	1,0 (0,9; 1,3)	1,54	1,5 (1,4; 1,6)
RIL2	1,24	1,1 (0,8; 1,8)	1,73	1,7 (1,6; 2,2)
ИЛ-4	1,39	1,5 (0,8; 1,7)	2,43	2,3 (1,9; 3,2)
RIL4	1,0	0,8 (0,7; 1,0)	1,63	1,4 (0,8; 2,1)
ИЛ-12	1,34	0,8 (0,7; 1,5)	2,08	2,5 (1,3; 2,8)
ИЛ-13	1,45	1,0 (0,9; 2,8)	2,41	2,5 (1,9; 2,8)
ИЛ-15	0,98	0,9 (0,8; 0,9)	2,26	1,8 (1,4; 3,4)
ИЛ-17A	1,74	1,5 (1,4; 1,9)	2,01	1,5 (1,1; 3,1)
ИЛ-18	1,11	0,8 (0,7; 1,0)	1,83	2,1 (1,4; 2,4)
ИЛ-19	1,02	0,9 (0,8; 1,0)	2,29	2,2 (1,9; 2,5)
ИЛ-23	1,08	0,9 (0,8; 1,1)	1,71	1,6 (0,9; 2,1)
MCP1	2,37	2,2 (2,2; 2,7)	2,73	2,8 (2,5; 3,0)
MIP3 α	2,76	2,7 (2,6; 2,8)	2,49	2,3 (2,2; 2,8)
bFGF	0,92	0,9 (0,8; 2,8)	2,24	2,3 (2,1; 2,8)
VEGF-A	1,17	1,1 (1,0; 1,5)	1,05	1,2 (0,7; 1,4)
VEGF-C	1,0	1,0 (0,9; 1,2)	0,77	0,7 (0,5; 1,1)
VEGF-RI	1,2	1,0 (0,9; 1,0)	1,3	1,2 (1,1; 1,4)
ИЛ-21	0,91	0,8 (0,7; 1,0)	2,89	2,8 (2,7; 3,1)

На рисунке 1 представлены результаты кластерного анализа отдельных исследованных цитокинов.

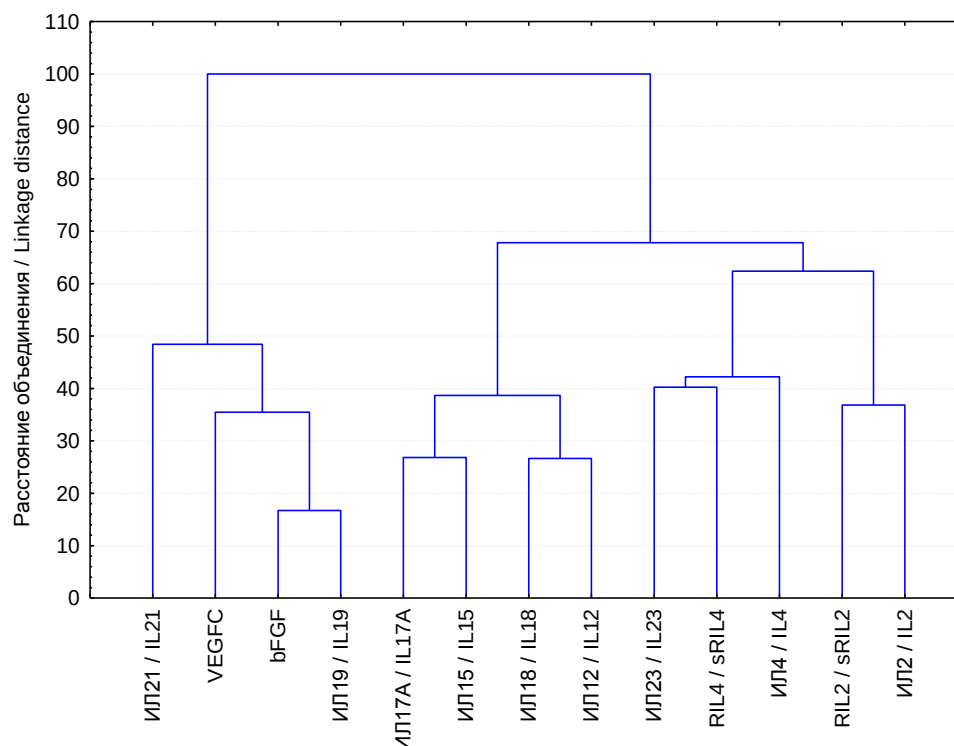


Рис. 1. Результаты кластерного анализа взаимосвязи исследованных цитокинов
Fig. 1. Results of cluster analysis of the relationship of the studied cytokines



Проведенный анализ потенциальных взаимосвязей между исследованными молекулами позволил выделить 2 кластера. В первый кластер могут быть включены ИЛ-21, ИЛ-19, bFGF и VEGF-C. При этом в данном кластере, в соответствии с величиной дистанции между исследуемыми факторами, наиболее тесные связи имеют место между ИЛ-19 и bFGF, что может определяться важной ролью ИЛ-19 в стимуляции экспрессии гена bFGF. При этом взаимосвязи между факторами роста (VEGF и bFGF) и ИЛ-19, очевидно, определяются его способностью контролировать экспрессию генов, отвечающих за ангиогенез [Симбирцев, 2018; Liu et al., 2019; Fujimoto et al., 2021]. Второй кластер, в который входят оставшиеся медиаторы, регулирующие активность Т-хелперов и В-лимфоцитов, может быть разделен на два подмножества. В первое подмножество второго кластера входят ИЛ-17А, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-12, т. е. цитокины, регулирующие в первую очередь клеточно-опосредованный иммунный ответ, во второе – ИЛ-23, ИЛ-2, ИЛ-4, RIL2, RIL4 – регулирующие преимущественно дифференцировку Т-хелперов и формирование гуморального иммунного ответа. Таким образом, результаты кластерного анализа позволяют говорить о взаимосвязи продукции ИЛ-21 с продукцией факторов, определяющих репарацию и регенерацию тканей (исследуемые факторы роста, ИЛ-19), а также регуляторов адаптивного иммунного ответа.

Уровень исследованных регуляторов межклеточных взаимодействий и сигнальных путей представлен в таблице 2.

Таблица 2
Table 2

Уровень исследованных факторов в зависимости от продукции ИЛ-21
The level of the investigated factors

Фактор	Подгруппа 1 (n = 16)		Подгруппа 2 (n = 24)	
	x	Me (25; 75 %)	x	Me (25; 75 %)
ИЗ, ед/нл	2,79	2,5 (2,4; 2,7)	1,64	1,5 (1,1; 2,1)
БТШ27, ед/нл	0,13	0,1 (0,05; 0,1)	0,15	0,1 (0,1; 0,2)
БТШ60, нл/мл	271,9	247,4 (223,3; 284,5)	321,0	328,7 (247,9; 374,9)
БТШ70, нл/мл	145,4	145,5 (145,4; 149,0)	126,9	126,8 (119,1; 132,3)
TRAIL, нл/мл	0,84	0,8 (0,8; 1,1)	0,91	0,9 (0,7; 1,1)
TWEAK, нл/мл	13,0	13,5 (10,3; 13,6)	16,5	17,4 (14,9; 17,5)
LIGHT, нл/мл	15,4	14,8 (14,7; 17,3)	15,9	17,8 (12,0; 20,1)
DcR3, нл/мл	0,93	0,9 (0,9; 1,0)	1,07	1,0 (1,0; 1,2)
JAK2, ед/нл	0,71	0,7 (0,6; 0,9)	0,53	0,4 (0,4; 0,7)
STAT3, ед/нл	1,01	1,1 (0,8; 1,2)	0,6	0,5 (0,2; 1,0)
STAT5A, ед/нл	0,76	0,8 (0,7; 0,8)	0,68	0,7 (0,5; 0,7)
STAT6, ед/нл	2,01	2,3 (1,7; 2,3)	1,27	1,1 (1,1; 1,7)
p50, нл/мл	1,32	1,4 (1,2; 1,4)	1,65	1,9 (1,1; 2,0)
p65, нл/мл	1,24	1,1 (1,1; 1,9)	1,44	1,3 (1,2; 1,9)
IkBα, ед/нл	0,41	0,4 (0,3; 0,5)	0,44	0,5 (0,3; 0,6)
CREB, ед/нл	1,01	1,1 (0,9; 1,1)	1,29	1,14 (1,1; 1,8)
ММР1, нл/мл	0,99	1,0 (0,8; 1,3)	0,73	0,6 (0,6; 0,9)

Проведенный анализ свидетельствует о том, что повышение продукции ИЛ-21 ассоциировано с повышением содержания в МНК фактора p50 на 25,0 % ($p = 0,039$), p65 на 15,6 % ($p = 0,05$), концентрации БТШ60 на 18,1 % ($p = 0,05$). Также было выявлено повышение уровня фосфорилирования БТШ27 на 15,2 % ($p = 0,051$), CREB на 27,6 % ($p = 0,041$), IkBα на 6,2 % ($p = 0,06$). На фоне повышения концентрации ИЛ-21 отмечалось повышение уровня TWEAK на 27,4 % ($p = 0,041$), DcR3 на 15,1 % ($p = 0,045$), TRAIL на

7,3 % ($p = 0,06$), LIGHT на 3,2 % ($p = 0,1$). В свою очередь, повышение уровня ИЛ-21 ассоциировалось с дефосфорилированием гистона H3 на 41,1 % ($p = 0,032$), STAT3 на 40,8 % ($p = 0,033$), STAT6 на 36,6 % ($p = 0,032$), STAT5A на 10,8 % ($p = 0,1$), JAK2 на 25,3 % ($p = 0,037$). В МНК наблюдалось снижение уровня БТШ70 на 12,7 % ($p = 0,055$), продукции ММП1 на 26,3 % ($p = 0,042$).

На рисунке 2 представлены результаты кластерного анализа взаимосвязи продукции ИЛ-21 и исследованных регуляторов внутриклеточных процессов.

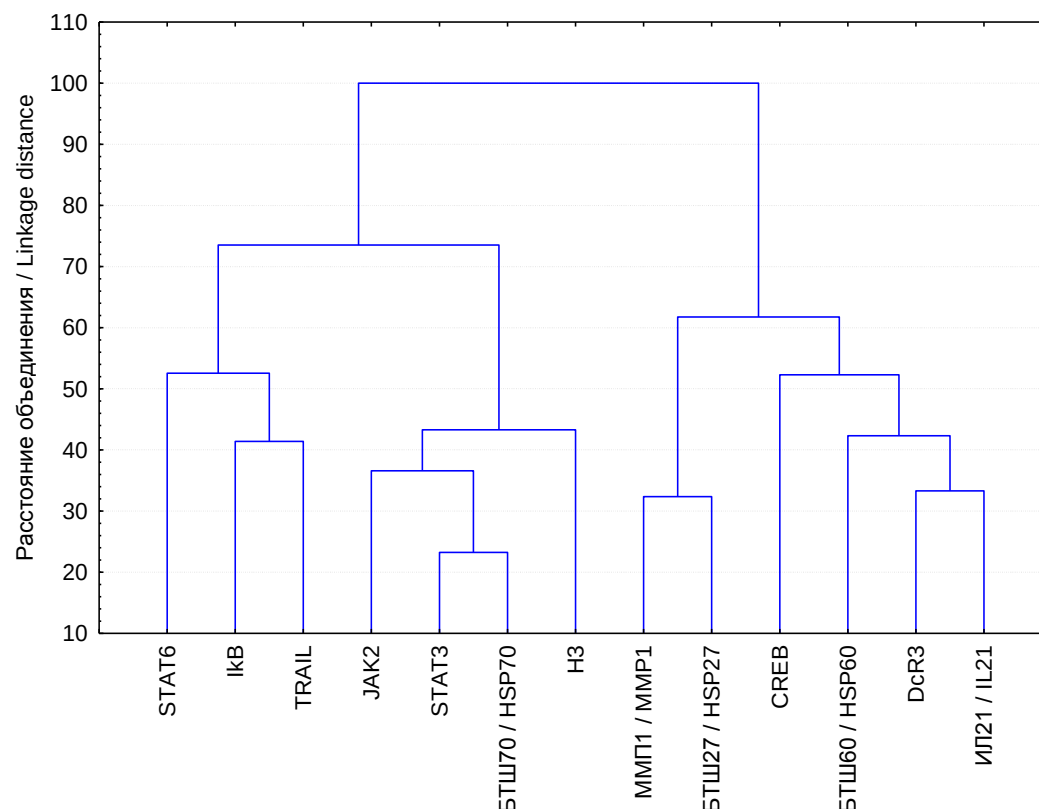


Рис. 2. Результаты кластерного анализа исследованных факторов

Fig. 2. Results of cluster analysis of the investigated factors

Проведенный анализ позволил выделить два крупных кластера, включающих в себя наиболее тесно связанные факторы. В первый кластер, образованный с участием ИЛ-21, включены DcR3, CREB, БТШ60 и БТШ27 и ММП1. Таким образом, у реконвалесцентов ВП в физиологических условиях биологические эффекты ИЛ-21 могут формироваться за счет активации MAPK/SAPK-сигнального пути, в частности фактора транскрипции CREB. При этом контроль со стороны ИЛ-21 экспрессии DcR3, которая зависит от состояния MAPK/SAPK-сигнального пути, определяет влияние цитокина на пролиферацию и апоптоз МНК. Повышение уровня БТШ60 и БТШ27, также находящихся в связи с продукцией ИЛ-21, в целом определяет цитопротективные эффекты ИЛ-21 у реконвалесцентов ВП.

Второй кластер может быть разделен на два подмножества. В первое входит JAK2, STAT3, БТШ70 и гистон H3, во второе – STAT6, IκBα и TRAIL. Первое подмножество изучаемых факторов второго кластера, имеющее связь с первым кластером, включает комплекс молекул, проявляющих преимущественно антипролиферативные эффекты в отношении клеток-мишеней ИЛ-21. Второе подмножество данного кластера объединяет регуляторы воспаления и апоптоза, также находящиеся под контролем ИЛ-21 [Симбирцев, 2018; Hsieh et al., 2017; Ghobadi et al., 2020; Wang et al., 2020; Pan et al., 2021].



Таким образом, в диапазоне физиологических концентраций ИЛ-21 может оказывать значимое стимулирующее влияние на продукцию ИЛ-15, ИЛ-19 и bFGF, в минимальной степени влияя на уровень ИЛ-2, ИЛ-17А и МСР-1, угнетая при этом продукцию МРЗ α . При этом отрицательное влияние цитокина на фосфорилирование отдельных компонентов JAK/STAT-сигнального пути определяет снижение чувствительности клеток к соответствующим цитокинам, способствуя тем самым ограничению провоспалительной реактивности иммунокомпетентных клеток у реконвалесцентов пневмонии.

Обсуждение

Выявленное в исследовании уменьшение фосфорилирования факторов JAK2 и STAT3 на фоне повышения продукции ИЛ-21 может определяться его стимулирующим влиянием на экспрессию генов супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS-белков) и фосфатаз двойной специфичности, таких как PP2CA и PTP1B [Strengell et al., 2006]. На этом фоне снижение уровня фосфорилирования гистона H3, содержания в МНК БТШ70, продукции ММП1 и VEGF также может являться следствием негативной регуляции JAK/STAT-сигнального пути, в частности дефосфорилирования фактора STAT3 за счет активации петли отрицательной обратной связи [Xu et al., 2018; Yoshida et al., 2019]. При этом снижение активности сигнального пути JAK2/STAT3, установленное в настоящем исследовании, ассоциирующееся с уменьшением продукции МРЗ α и ММП1, в сочетании с повышением уровня ИЛ-19, FGF β и БТШ60 может лежать в основе модулирующего влияния ИЛ-21 в отношении иммунной защиты слизистых оболочек и эпителиальных барьеров [Симбирцев, 2018; Vallières et al., 2019].

Ассоциация повышенного уровня ИЛ-21 и DcR3, являющегося важным отрицательным регулятором воспаления, способствующим ограничению процессов апоптоза, а также хемотаксиса лимфоцитов, позволяет говорить о том, что отдельные функции ИЛ-21, в частности ослабление аутоиммунных реакций и противовоспалительное действие, опосредуются повышенной экспрессией молекул-членов семейства фактора некроза опухоли [Hsieh et al., 2017; Ghobadi et al., 2020; Pan et al., 2021]. Также можно отметить, что стимуляция фосфорилирования БТШ27, наблюдающаяся при повышенной продукции ИЛ-21, определяет протективные противовоспалительные эффекты ИЛ-21 в отношении кислород-зависимого повреждения клеток, что, в свою очередь, связано с его способностью угнетать экспрессию таких молекул, как ICAM-1 и VCAM-1, матриксных металлопротеиназ, а также ограничивать активность каспазы-3 и тормозить процессы апоптоза [Lee et al., 2008]. Стимулируя фосфорилирование БТШ27, ИЛ-21 может оказывать протективное действие при развитии ишемического повреждения тканей, предупреждая нарушение проницаемости гистогематических барьеров [Shimada et al., 2018]. Вместе с тем усиление фосфорилирования БТШ27, ассоциированное с повышением уровня ИЛ-21, может также играть вспомогательную роль в регуляции биологической активности цитокина за счет модуляции сигнального пути JAK/STAT [Kim et al., 2018; Yoshida et al., 2019].

Таким образом, оказывая влияние на продукцию цитокинов, регулирующих функциональную активность Т-хелперов 1, 2 и 17 типов, В-лимфоцитов, а также NK-клеток и цитотоксических лимфоцитов, ИЛ-21 способствует поддержанию сопряженности адаптивных и врожденных механизмов иммунного ответа, включая процессы гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа. Указанное обстоятельство определяет биологическую значимость ИЛ-21 в фазу реконвалесценции ВП, включая поддержание противоинфекционной резистентности, в том числе посредством активации факторов транскрипции CREB и STAT3/6, а также за счет эпигенетических механизмов, связанных с модификацией структуры гистонов [Voevodin et al., 2017; Spolski et al., 2019; Vallières et al., 2019]. Учитывая взаимосвязи между ИЛ-21 и фактором транскрипции CREB, ИЛ-21 можно рассматривать в качестве терапевтической мишени при различных иммунопатоло-

гических процессах, сопровождающихся нарушением взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами, а также клетками адаптивного и врожденного иммунного ответа, в регуляции которых важную роль играет фактор CREB. При этом коррекция продукции ИЛ-21 может быть достигнута как медикаментозными, так и не медикаментозными стимулами. В последнем случае одним из стимуляторов продукции ИЛ-21 может являться низкоинтенсивное излучение частотой 1 ГГц, способствующее повышению продукции ИЛ-21, активации факторов транскрипции NF-κB и CREB, снижению фосфорилирования STAT3 и STAT6, приводя к усилению фагоцитоза, повышению продукции эндогенных антимикробных пептидов и противомикробной защиты, стимуляции пролиферации фибробластов, ускорению заживления ран [Терехов и др., 2017; Терехов и др., 2019, Thöni et al., 2021].

Выводы

1. Результаты исследования позволяют говорить о том, что повышение продукции ИЛ-21 после перенесенной внебольничной пневмонии ассоциировано с увеличением содержания в МНК субъединиц p50 и p65 ядерного фактора NF-κB, повышением уровня фосфорилирования БТШ27, CREB и IκBα. Напротив, повышенный уровень ИЛ-21 способствует снижению фосфорилирования гистона H3, факторов STAT3, STAT6 и протеинкиназы JAK2, снижению уровня БТШ70 и повышению – БТШ60.

2. Высокий уровень ИЛ-21 ассоциирован с повышенной продукцией цитокинов, в первую очередь ИЛ-19, FGFβ, которые могут рассматриваться в качестве первичных молекулярных мишеней ИЛ-21 в фазу реконвалесценции ВП. При этом вторичные эффекты ИЛ-21 определяются повышением уровня цитокинов, регулирующих активность Т-, В- и НК-клеток, включая ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-4 и ИЛ-12. Повышение уровня ИЛ-21 сопровождалось ограничением продукции MIP3α, VEGF-A и VEGF-C и MMP1, что определяет формирование противовоспалительных эффектов ИЛ-21.

3. Отрицательная взаимосвязь уровня ИЛ-21 с фосфорилированием JAK2/STAT3/6 позволяет предполагать, что ИЛ-21 способен индуцировать экспрессию генов фосфатаз двойной специфичности, включая PP2CA и PTP1B, а также SOCS-белков, определяющих дефосфорилирование STAT-факторов и JAK-киназ, ограничивая, таким образом, экспрессию соответствующих генов. В механизмах отрицательной обратной связи, регулирующих биологическую активность ИЛ-21, очевидно, принимает участие БТШ27, фосфорилирование которого повышается под влиянием ИЛ-21.

4. Результаты исследования указывают на важную регуляторную роль ИЛ-21, реализующуюся посредством модуляции активности фактора транскрипции CREB, а также экспрессии DcR3, что в совокупности с влиянием на продукцию БТШ60 и БТШ27 определяет регулирующее воздействие ИЛ-21 в отношении процессов пролиферации и апоптоза МНК.

5. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют говорить о том, что продукция интерлейкина-21 может рассматриваться в качестве терапевтической мишени при проведении иммунореабилитации больных, перенесших пневмонию.

Список литературы

- Бязрова М.Г., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Васильева Ю.В. 2020. Стимуляция В-лимфоцитов человека *in vitro* с помощью ИЛ-21/CD40L и их характеристика. Иммунология. 41 (6): 501–510.
- Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. 2017. Взаимосвязь содержания в мононуклеарных лейкоцитах цельной крови в постклиническую фазу внебольничной пневмонии циклинов, циклин-зависимых киназ и их ингибиторов под влиянием микроволн частотой 1 ГГц. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 163 (5): 578–581.



- Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. 2017. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 95 (3): 238–244.
- Симбирцев А.С. 2018. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб, ООО «Издательство Фолиант». 512 с.
- Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. 2017. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF-κB в мононуклеарных клеток цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки*. 12 (2): 90–96.
- Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. 2019. Состояние RIG-I- и NF-κB-сигнальных путей в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии, подвергнутых митогенной стимуляции. *Гены и клетки*. 14 (3): 131–136.
- Ghobadi H., Hosseini N., Aslani M.R. 2020. Correlations Between Serum Decoy Receptor 3 and Airflow Limitation and Quality of Life in Male Patients with Stable Stage and Acute Exacerbation of COPD. *Lung*. 198 (3): 515–523.
- Spolski R., West E.E., Li P., Veenbergen S. 2019. IL-21/type I interferon interplay regulates neutrophil-dependent innate immune responses to *Staphylococcus aureus*. *Elife*. 8:e45501.
- Long D., Chen Y., Wu H., Zhao M., Lu Q. 2019. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 99: 1–14.
- Lee J.W., Kwak H.J., Lee J.J. 2008. HSP27 regulates cell adhesion and invasion via modulation of focal adhesion kinase and MMP-2 expression. *Eur. J. Cell. Biol.* 87 (6): 377–387.
- Hsieh S.L., Lin W.W. 2017. Decoy receptor 3: an endogenous immunomodulator in cancer growth and inflammatory reactions. *J. Biomed. Sci.* 24 (1): 39.
- Liu Z., Guo S., Dong Q. 2020. Nobiletin suppresses IL-21/IL-21 receptor-mediated inflammatory response in MH7A fibroblast-like synoviocytes (FLS): An implication in rheumatoid arthritis. *Eur. J. Pharmacol.* 875: 172939.
- Wang M., Xie Z., Xu J., Feng Z. 2020. TWEAK/Fn14 axis in respiratory diseases. *Clin Chim Acta*. 509: 139–148.
- Pan Y.G., Huang M.T., Sekar P., Huang D.Y. 2021. Decoy Receptor 3 Inhibits Monosodium Urate-Induced NLRP3 Inflammasome Activation via Reduction of Reactive Oxygen Species Production and Lysosomal Rupture. *Front Immunol.* 12: 638676.
- Shimada Y., Shimura H., Tanaka R. 2018. Phosphorylated recombinant HSP27 protects the brain and attenuates blood-brain barrier disruption following stroke in mice receiving intravenous tissue-plasminogen activator. *PLoS One*. 13 (5): e0198039.
- Strengell M., Lehtonen A., Matikainen S., Julkunen I. 2006. IL-21 enhances SOCS gene expression and inhibits LPS-induced cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 79 (6): 1279–1285.
- Fujimoto Y., Kuramoto N., Yoneyama M., Azuma Y.T. 2021. Interleukin-19 as an Immunoregulatory Cytokine. *Curr. Mol. Pharmacol.* 14 (2): 191–199.
- Thöni V., Oliva R., Mauracher D., Egg M. 2021. Therapeutic Nuclear Magnetic Resonance affects the core clock mechanism and associated Hypoxia-inducible factor-1. *Chronobiol Int.* 38 (8): 1120–1134.
- Kim J.Y., An Y.M., Yoo B.R., Kim J.M. 2018. HSP27 inhibitor attenuates radiation-induced pulmonary inflammation. *Sci. Rep.* 8 (1): 4189.
- Vallières F., Durocher I., Girard D. 2019. Biological activities of interleukin (IL)-21 in human monocytes and macrophages. *Cell. Immunol.* 337: 62–70.
- Voevodin A.A., Khadartsev A.A., Bondar S.S., Terekhov I.V. 2017. The State of Intracellular Molecular Regulators during the Reconvalescence of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of Microwaves at 1 GHz. *Integr Med Int.* 4: 171–180.
- Xu N.W., Chen Y., Liu W. 2018. Inhibition of JAK2/STAT3 Signaling Pathway Suppresses Proliferation of Burkitt's Lymphoma Raji Cells via Cell Cycle Progression, Apoptosis, and Oxidative Stress by Modulating HSP70. *Med. Sci. Monit.* 24: 6255–6263.
- Yoshida S., Yamamoto M., Aoki H., Fukuda H. 2019. STAT3 Activation Correlates with Adventitial Neutrophil Infiltration in Human Aortic Dissection. *Ann. Vasc. Dis.* 12 (2): 187–193.

References

- Byazrova M.G., Astahova E.A., Spiridonova A.B., Vasil'eva Yu.V. 2020. Stimulyaciya B-limfocitov cheloveka in vitro s pomoshch'yu IL-21/CD40L i ih harakteristika [IL-21/CD40L stimulation of human B-lymphocytes in vitro and their characteristics]. *Immunologiya*. 41 (6): 501–510.
- Zilov V.G., Khadartsev A.A., Terekhov I.V., Bondar S.S. 2017. Vzaimosvyaz' soderzhaniya v mononuklearnih lejkocitah cel'noj krovi v postklinicheskuyu fazu vnebol'nichnoj pnevmonii ciklinov, ciklin-zavisimyh kinaz i ih ingibitorov pod vliyaniem mikrovoln chastotoj 1 GGc [Relationship between the contents of cyclins, cyclin-dependent kinases, and their inhibitors in whole blood mononuclear leukocytes during the postclinical stage of community-acquired pneumonia under the influence of 1-GHz microwaves]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 163 (5): 623–626.
- Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. 2017. Vospalitel'nye citokiny i signal'nye sistemy mononuklearnih kletok perifericheskoy krovi pri ishemicheskoy bolezni serdca [Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 95 (3): 238–244.
- Simbirtsev A.S. 2018. Citokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. SPb, OOO «Foliant Publishing House», 512 s.
- Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S. 2017. Izmenenie soderzhaniya komponentov IL/TOLL-signal'nogo puti i NF-kB v mononuklearnih kletkah cel'noj krovi pod vliyaniem nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya chastotoj 1 GGc [Changes in the content of IL / TOLL signaling pathway and NF-kB components in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation with a frequency of 1 GHz]. *Genes and cells*. 12 (2): 90–96.
- Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. 2019. Sostoyanie RIG-I- i NF-KB-signal'nyh putej v mononuklearnih kletkah cel'noj krovi prakticheski zdorovyh lic i rekonvalescentov pnevmonii, podvergnutyh mitogennoj stimulyacii [Condition of RIG-I and NF-KB-signal pathways in mononuclear cells of whole blood of practically healthy people and reconvalescents of pneumonia affected by mitogenic stimulation]. *Genes and cells*. 3 (14): 131–136.
- Ghobadi H., Hosseini N., Aslani M.R. 2020. Correlations Between Serum Decoy Receptor 3 and Airflow Limitation and Quality of Life in Male Patients with Stable Stage and Acute Exacerbation of COPD. *Lung*. 198 (3): 515–523.
- Spolski R., West E.E., Li P., Veenbergen S. 2019. IL-21/type I interferon interplay regulates neutrophil-dependent innate immune responses to *Staphylococcus aureus*. *Elife*. 8:e45501.
- Long D., Chen Y., Wu H., Zhao M., Lu Q. 2019. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 99: 1–14.
- Lee J.W., Kwak H.J., Lee J.J. 2008. HSP27 regulates cell adhesion and invasion via modulation of focal adhesion kinase and MMP-2 expression. *Eur. J. Cell. Biol.* 87 (6): 377–387.
- Hsieh S.L., Lin W.W. 2017. Decoy receptor 3: an endogenous immunomodulator in cancer growth and inflammatory reactions. *J. Biomed. Sci.* 24 (1): 39.
- Liu Z., Guo S., Dong Q. 2020. Nobiletin suppresses IL-21/IL-21 receptor-mediated inflammatory response in MH7A fibroblast-like synoviocytes (FLS): An implication in rheumatoid arthritis. *Eur. J. Pharmacol.* 875: 172939.
- Wang M., Xie Z., Xu J., Feng Z. 2020. TWEAK/Fn14 axis in respiratory diseases. *Clin Chim Acta*. 509: 139–148.
- Pan Y.G., Huang M.T., Sekar P., Huang D.Y. 2021. Decoy Receptor 3 Inhibits Monosodium Urate-Induced NLRP3 Inflammasome Activation via Reduction of Reactive Oxygen Species Production and Lysosomal Rupture. *Front Immunol.* 12: 638676.
- Shimada Y., Shimura H., Tanaka R. 2018. Phosphorylated recombinant HSP27 protects the brain and attenuates blood-brain barrier disruption following stroke in mice receiving intravenous tissue-plasminogen activator. *PLoS One*. 13 (5): e0198039.
- Strengell M., Lehtonen A., Matikainen S., Julkunen I. 2006. IL-21 enhances SOCS gene expression and inhibits LPS-induced cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 79 (6): 1279–1285.
- Fujimoto Y., Kuramoto N., Yoneyama M., Azuma Y.T. 2021. Interleukin-19 as an Immunoregulatory Cytokine. *Curr. Mol. Pharmacol.* 14 (2): 191–199.



- Thöni V., Oliva R., Mauracher D., Egg M. 2021. Therapeutic Nuclear Magnetic Resonance affects the core clock mechanism and associated Hypoxia-inducible factor-1. *Chronobiol Int.* 38 (8): 1120–1134.
- Kim J.Y., An Y.M., Yoo B.R., Kim J.M. 2018. HSP27 inhibitor attenuates radiation-induced pulmonary inflammation. *Sci. Rep.* 8 (1): 4189.
- Vallièrès F., Durocher I., Girard D. 2019. Biological activities of interleukin (IL)-21 in human monocytes and macrophages. *Cell. Immunol.* 337: 62–70.
- Voevodin A.A., Khadartsev A.A., Bondar S.S., Terekhov I.V. 2017. The State of Intracellular Molecular Regulators during the Reconvalescence of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of Microwaves at 1 GHz. *Integr Med Int.* 4: 171–180.
- Xu N.W., Chen Y., Liu W. 2018. Inhibition of JAK2/STAT3 Signaling Pathway Suppresses Proliferation of Burkitt's Lymphoma Raji Cells via Cell Cycle Progression, Apoptosis, and Oxidative Stress by Modulating HSP70. *Med. Sci. Monit.* 24: 6255–6263.
- Yoshida S., Yamamoto M., Aoki H., Fukuda H. 2019. STAT3 Activation Correlates with Adventitial Neutrophil Infiltration in Human Aortic Dissection. *Ann. Vasc. Dis.* 12 (2): 187–193.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бондарь Станислав Станиславович, врач-терапевт, Калужская областная клиническая больница, г. Калуга, Россия

Stanislav S. Bondar, General Practitioner of the Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

Терехов Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, г. Калуга, Россия

Igor V. Terekhov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Kaluga State University. K.E. Tsiolkovsky, Kaluga, Russia

Никифоров Виктор Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Viktor S. Nikiforov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Professor of the Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Парфенюк Владимир Корнеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Саратовский государственный медицинский университет, г. Саратов, Россия

Vladimir K. Parfenyuk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Бондарь Нелли Владимировна, кандидат биологических наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техносфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях, Орловский государственный университет, г. Орел, Россия

Nelli V. Bondar, Candidate of Biological Sciences, Professor of the Department of Life Safety in the Technosphere and Human Protection in Emergency Situations, Oryol State University, Orel, Russia

УДК: 616. 24-002-094

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-39-54

Клинические и патоморфологические паттерны диффузного альвеолярного поражения, обусловленного COVID-19, у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке

Ходош Э.М.^{1,2}, Ивахно И.В.³, Ефремова О.А.⁴, Оболонкова Н.И.⁴, Голивец Т.П.⁴,
Хамнагадаев И.И.⁴

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58;

² Городская клиническая больница № 13,
Украина, 61072, г. Харьков, проспект Ю. Гагарина, 137;

³ Городская клиническая многопрофильная больница № 17,
Украина, 61037, г. Харьков, проспект Московский, 195;

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
E-mail: efremova@bsu.ru

Аннотация. Острый респираторный дистресс-синдром и дыхательная недостаточность являются основными угрожающими состояниями у больных COVID-19. Основной причиной является, прежде всего, нарушение перфузии легких. Неинвазивная вентиляция легких может устранить гипоксемию и снизить инспираторные усилия. Использование механической вентиляции для предотвращения самоиндуцированного повреждения легких (P-SILI) рассматривается как вариант оптимизации. Ведущей характеристикой прогрессирования COVID-19 является постепенный переход от отека или ателектаза к менее обратимым структурным изменениям легких, а именно к фиброзу. В итоге нарушается механика дыхания, повышается P_{CO_2} в артериальной крови, снижается работа дыхательной мускулатуры и отсутствует реакция на положительное давление в конце выдоха в прон-позиции.

Ключевые слова: диффузное альвеолярное поражение, COVID-19, респираторная поддержка, сурфактант, острый респираторный дистресс-синдром, неинвазивная вентиляция легких

Для цитирования. Ходош Э.М., Ивахно И.В., Ефремова О.А., Оболонкова Н.И., Голивец Т.П., Хамнагадаев И.И. 2022. Клинические и патоморфологические паттерны диффузного альвеолярного поражения, обусловленного COVID-19, у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 39–54. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-39-54

Clinical and pathological patterns of diffuse alveolar damage due to COVID-19 in patients requiring respiratory support

Eduard M. Khodosh¹, Igor V. Ivakhno¹, Olga A. Efremova², Natalia I. Obolonkova²,
Tatyana P. Golivets², Igor I. Khamnagadaev²

¹ Kharkov medical academy of postdegree education,
58 Korchagintsev St., Kharkov 61176, Ukraine;

² City clinical hospital № 13,
137 Gagarin Av., Kharkov 61072, Ukraine;

³ City Clinical Multidisciplinary Hospital № 17,
195 Moskovsky Av., Kharkov 61037, Ukraine;

⁴ Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia
E-mail: efremova@bsu.ru



Abstract. Acute respiratory distress syndrome and respiratory failure are the main life-threatening conditions in patients with COVID-19. The main reason is, first of all, impaired lung perfusion. Non-invasive ventilation of the lungs can eliminate hypoxemia and reduce inspiratory efforts. The use of mechanical ventilation to prevent self-induced lung injury (P-SILI) is considered as an optimization option. The leading characteristic of the progression of COVID-19 is the gradual transition from edema or atelectasis to less reversible structural changes in the lungs, namely fibrosis. As a result, the mechanics of breathing is disturbed, P_{CO_2} in the arterial blood rises, the work of the respiratory muscles decreases, and there is no response to positive pressure at the end of exhalation in the prone position.

Keywords: diffuse alveolar lesion, COVID-19, respiratory support, surfactant, acute respiratory distress syndrome, non-invasive lung ventilation

For citation: Khodosh E.M., Ivakhno I.V., Efremova O.A., Obolonkova N.I., Golivets T.P., Khamnagadaev I.I. 2022. Clinical and pathological patterns of diffuse alveolar damage due to COVID-19 in patients requiring respiratory support. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 39–54 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-39-54

С декабря 2019 года продолжается пандемическая вспышка, вызванная новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Дебют пандемии зафиксирован в Китае (Ухань) и быстро распространился на все страны мира. Италия стала первой страной в Европе, охваченной эпидемией, а Ломбардия была опустошена за 1 месяц. Госпиталь L. Sacco в Милане и госпиталь папы Иоанна XXIII в Бергамо стали первыми больницами в этом регионе, которые справлялись с эпидемиологическим кризисом [Пальман и др., 2020].

Нет никакого сомнения, что с момента начала изучаемой пандемии и до настоящего времени опубликовано недостаточно системных клиничко-морфологических обзоров и собственных наблюдений с особенностями патоморфологии COVID-19 и её взаимосвязи с клиникой [Ходош и др., 2020]. Тем не менее развилось понимание целостности организма, его неразрывная и взаимная связь со средой, а также раскрытие механизмов этой связи.

Данное направление стало основанием для нашего исследования. В соответствии с этим нами проведена клиническая, патофизиологическая и гистопатологическая работа, анализирующая пациентов, умерших от COVID-19.

Цель исследования – обобщить клиничко-патофизиологические результаты, а также представить анализ микроскопических исследований легких при SARS-CoV-2, объясняющих этот интерстициальный процесс. Стало понятно, что наиболее распространенным морфологическим проявлением SARS-CoV2 является острое диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) паренхимы лёгких, называемое всё ещё пневмонией, при которой возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Первоначально это заболевание называлось пневмонией, инфицированной новым коронавирусом (NCIP). ВОЗ переименовала его в COVID-19, что является сокращением от коронавирусной болезни 2019 года, то есть определила более широкое понимание [Глумчер, 2016].

Особенно интересна патоморфология умерших от SARS CoV-2, которая характеризуется ДАП, соответствующим ОРДС с более высоким тромботическим поражением капиллярной системы легочной артерии. Правда, медицине ещё предстоит в полной мере изучить весь доступный ныне богатый материал по этой проблеме. Пока же мы предлагаем более углубленно познать данную патологию с её клиническими особенностями, связями с патофизиологией и респираторной поддержкой. Статья предназначена для врачей и реаниматологов, курирующих пациентов с тяжелой «пневмонией», ассоциированной с SARS-CoV-2. Тяжесть процесса расценивалась по $SpO_2 < 94\%$, отношением парциального давления O_2 в артериальной крови к доле вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2) < 300 мм рт. ст., частотой дыхания > 30 в 1 мин и распространённостью легочных инфильтратов («матовых стёкол», консолидаций, ретикулярных теней) > 40 – 50% . В то же время ещё недостаточно изучены эти сложные механизмы взаимодействия в рамках клиничко-терапевтических целей.

Нами проведено аутопсийное исследование 279 случаев с подтвержденным диагнозом COVID-19 по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из 279 проанализированных случаев микроскопический диагноз вирусной пневмонии был выявлен в 83,87 % (234/279) случаев. Таким образом, следует считать, что у 16,13 % (45/279) умерших от коронавирусной инфекции имело место инфицированность без пневмонии при вероятном коронавирусом фарингите. COVID-19 в этих случаях мог стать одним из факторов декомпенсации, внезапной смерти при имеющейся хронической патологии. Среди сопутствующих причин смерти в исследованных случаях была разнообразная патология, включая ишемическую болезнь сердца, злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани и другие.

В 8,24 % (23/279) вирусная пневмония была очаговой и расценивалась как сопутствующая патология. То есть смерть возникала от других, не связанных с коронавирусной инфекцией заболеваний. В указанных 23 случаях пневмония была смешанной вирусно-бактериальной в 13 % (3/23).

Следует указать, что ДАП, называемое двухсторонней интерстициальной пневмонией, вызванной вирусом SARS-COV-2, является преобладающей причиной смерти умерших больных. В связи с чем острая дыхательная недостаточность явилась непосредственной причиной смерти при ковидной двусторонней пневмонии в 90,99 % (192/211) случаев.

Как видно из приведенных ниже данных (см. таблицу), осложнением коронавирусной пневмонии была бактериальная инфицированность в виде гнойного пневмонического поражения в 14,69 % (31/211). Среди них абсцедирование выявлено в 4 случаях. Абсцессы легких в 3 случаях были без микроскопических проявлений вирусной пневмонии. В единичных случаях наблюдалась эмпиема плевры и фибринозно-гнойный перикардит. Одним из осложнений антибактериальной терапии является присоединение грибковой инфекции. В исследованном материале в 2 случаях, наряду с имеющейся вирусной пневмонией, была диагностирована микроскопически грибковая пневмония. Согласно последним данным больные при COVID-19 нуждаются в антибиотикотерапии в 7–10 % случаев [Wang et al., 2020]. Выжившие после острого COVID-19 могут подвергаться повышенному риску заражения бактериальными, грибковыми (легочный аспергиллез) или другими патогенами, что составляет 25–30 % [Chedid et al., 2021]. Однако эти вторичные инфекции не объясняют стойких и продолжительных последствий постострого COVID-19.

Определённую гиподиагностическую значимость приобретает тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая выявлена была в 1,90 % (4/211). Из них в 2 случаях ТЭЛА была массивной, то есть с высоким риском, что и явилось непосредственной причиной смерти. В двух случаях наблюдалась ТЭЛА мелких ветвей с развитием очаговых геморрагических инфарктов легких. В двух случаях наблюдались очаговые инфаркты почек и селезенки как результат тромбоэмболии соответствующих сосудов. В одном случае возник острый тромбоз бифуркации аорты на фоне ее атеросклероза. Нельзя не отметить, что данная группа больных получала непрямую антикоагулянтную терапию.

Нередко встречающимися осложнениями антикоагулянтной терапии являются кровотечения. Массивное кровоизлияние передней брюшной стенки, забрюшинного и межмышечного пространства нижних конечностей и в целом кровопотери как непосредственной причины смерти при имеющейся двухсторонней вирусной пневмонии были зафиксированы в 1,90 % (4/211) случаев. Возникновение острой язвы желудка с кровотечением и смертельной кровопотерей при двухсторонней коронавирусной пневмонии выявлено в одном случае. При этом следует иметь в виду, что кровотечение может появляться и при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, хроническая язва желудка с кровотечением была основным заболеванием в 7 случаях. Из этих 7 случаев очаговая вирусная пневмония присутствовала в 4 случаях, соответственно в 3 случаях имела инфицированность COVID-19 без выявленной микроскопически пневмонии.

Острый инфаркт миокарда и инфаркт головного мозга были выставлены основным заболеванием у 3,23 % (9/279) умерших. Во всех 9 случаях присутствовала вирусная пневмония с различной степенью распространенности. Пневмоторакс как результат синдрома «утечки воздуха» выявлен у двух умерших (см. таблицу).

Таблица
Table

Структура нозологии и осложнений умерших пациентов с COVID-19 (n = 211)
Structure of nosology and complications of deceased patients with COVID-19 (n = 211)

Основное заболевание	Осложнение	n (%) больных
Двухстороннее диффузное альвеолярное повреждение (пневмония), вызванное вирусом SARS-COV-2	Бактериальная инфицированность	31 (14,69 %)
	Грибковая пневмония	2 (0,95 %)
	ТЭЛА	4 (1,90 %)
	Тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения	2 (0,95 %)
	Тромбоз бифуркации аорты	1 (0,47 %)
	Массивное кровоизлияние передней брюшной стенки или забрюшинного пространства	4 (1,90 %)
	Пневмоторакс	2 (0,95 %)
	Острая язва желудка с кровотечением	1 (0,47 %)
	Острая язва желудка с перфорацией	1 (0,47 %)

Наиболее яркой характеристикой болезни является ее неоднозначность, варьирующая от отсутствия симптомов до критического состояния. Правда, к тезису «отсутствие симптомов» следует относиться скептически. В то же время никто не может предсказать, закончится ли лёгкое течение COVID-19 палатой интенсивной терапии. Ведь SARS-CoV и вирус гриппа, также как и SARS-CoV-2, преимущественно инфицируют пневмоциты II типа, приводя к их апоптозу и гибели, вследствие чего снижается синтез сурфактанта [Болевич, Болевич, 2020; Hu et al., 2021]. Потеря сурфактанта, в свою очередь, приводит к спаданию (ателектазированию) одних альвеол и перерастяжению других ближайших альвеол с возможным их разрывом и развитием синдрома «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум) (рис. 1, 2).

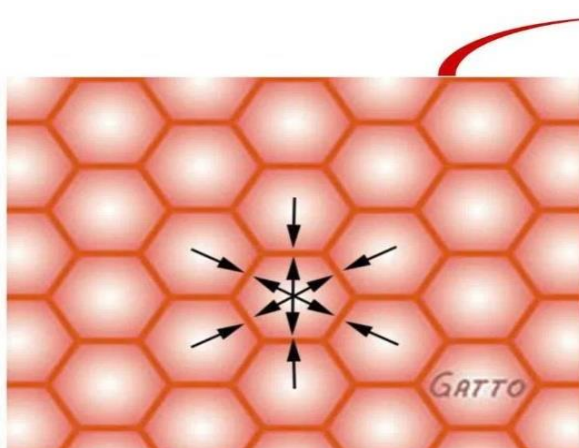


Рис. 1. В норме альвеолы оказывают давление друг на друга, что поддерживает нормальную архитектуру лёгких

Fig. 1. Normally, the alveoli exert pressure on each other, which maintains the normal architectonics of the lungs

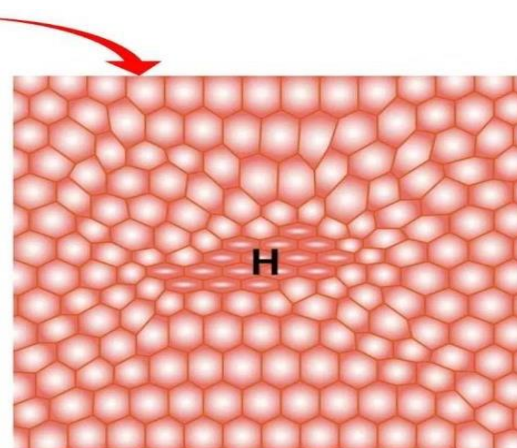


Рис. 2. Некоторые альвеолы спадаются. Соседние альвеолы деформируются и коллабируют

Fig. 2. Some alveoli collapse. Neighboring alveoli are deformed and collapse

Такое морфологическое развитие детерминировано гетерогенностью паренхимы лёгких и, следовательно, разной степенью выраженности дефицита клеток, продуцирующих поверхностные активные вещества, что характерно для синдрома полиорганной недостаточности. Дефицит сурфактанта ответственен и за нарушение санации альвеол и нижних дыхательных путей, что затрудняет перемещение слизи в зону мукоцилиарного транспорта вследствие уменьшения продольного градиента поверхностного давления. Также под воздействием SARS-CoV-2 силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадание альвеол, но и «засасывание» в них «жидкости» из капилляров. Отсюда раннее развитие интерстициального отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Силы молекулярного взаимодействия на разделе фаз жидкость/воздух (молекулы воды легче преодолевают межфазный раздел) могут способствовать задержке жидкости в альвеолах – развитию альвеолярного (некардиогенного) отёка, вследствие чего синхронный, прогрессирующий ателектаз приводит к деградации нормальной структуры легкого. Таким образом, дефицит сурфактанта является мощным фактором, приводящим к включению всех известных патогенетических механизмов развития ОРДС [Grieco et al., 2021].

Едва ли можно сомневаться, что преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают вирусную нагрузку и её вирулентность, повреждение эндотелия с повреждением микрососудов, дефицит сурфактанта с последующим ателектазированием, нарушение регуляции иммунной системы, выражающееся стимуляцией гипервоспалительного ответа, гиперкоагуляция с последующим тромбозом *in situ* и макротромбозом, дезадаптация ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2). Особенно интересно и то, что тяжёлая пневмония, вызванная COVID-19, в значительной степени совпадает с клиническим определением «классического» ОРДС. Однако постулируется несколько уникальных патофизиологических процессов, характеризующих течение заболевания вплоть до ОРДС – внутрисосудистый тромбоз, вызванный потерей эндотелиального барьера, значительная гипоксическая вазоконстрикция лёгких в результате эндотелиальной дисфункции и чрезмерный приток крови к разрушенной легочной ткани. Кроме того, не все клинические случаи обеспечивают четкое семантическое различие между тяжёлой пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, и клиническими проявлениями, что затрудняет их интерпретацию. Известно, что у данных пациентов механика дыхательной системы и клинические результаты, достигнутые при стандартном лечении ОРДС, аналогичны классическому ОРДС. Следовательно, современная респираторная помощь сосредоточена вокруг поддерживающих мер и основана на лечении классического ОРДС [Глыбочко и др., 2020].

И наконец, можно с полным правом сказать, что есть и особенности ОРДС, возникшего вследствие COVID-19, а именно:

1. Низкое минимальное давление входа (driving pressure) у пациентов на ИВЛ, похожее на легочный комплаенс, близкий к нормальному, что редко наблюдается у пациентов с традиционным ОРДС.

2. «Тихая гипоксемия», проявляющаяся нормальным комплаенсом, приводящим к тому, что у пациентов сохраняется относительно невысокая работа дыхательных мышц до того момента, когда потребуются интубация (в зависимости от уровня имеющейся у них гипоксемии). Конечно, гипоксемия является паттерном легочного поражения, однако во многих случаях пациенты с COVID-19 продемонстрировали наличие значительной гипоксемии без признаков респираторного дистресса («тихая гипоксемия»).

3. Хорошо рекрутируемые лёгкие, когда пациенты часто и хорошо отвечают на рекрутмент как с помощью высокого положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), так и APRV (вентиляция с освобождением давления) (для последней параметр $n=1$).

4. Хороший ответ на прон-позицию, заключающийся в том, что вместе с типичной компьютерной томографической (КТ)-картиной периферической базальной консолидации возможно существенное развитие ателектаза базальных отделов [Авдеев и др., 2014;



Grieco et al., 2021]. Таким образом, диффузное поражение альвеол при COVID-19 ведет себя не как типичный ОРДС, из чего можно сделать заключение о необходимости модифицированного лечения при COVID-19.

Более того, рождается вопрос: возникшие морфологические изменения характерны для пневмонии или пневмонита? В этой связи определённая тенденция свидетельствует, что ДАП с гиперцитокинемией при COVID-19, взаимодействуя с эндотелием сосудов и альвеолярным комплексом (альвеолоциты и межальвеолярные перегородки), больше характеризуют этот процесс как пневмонит. Необходимо упомянуть и то, что с патофизиологической точки зрения пневмония является результатом размножения возбудителей и «ответом» хозяина на их присутствие в респираторных отделах легких, объединяя, таким образом, вирусную и бактериальную этиологию. Однако важно подчеркнуть, что само по себе размножение микроорганизмов не обязательно приводит к развитию пневмонии. Поэтому важным является разграничение вирусных респираторных инфекций и собственно пневмонии. Вирусные респираторные инфекции (прежде всего грипп, коронавирус), безусловно, являются основным фактором риска воспаления легких. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует и, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально различен. С этой точки зрения представляется не вполне удачным термин «вирусно-бактериальная пневмония», поскольку собственно бактериальная пневмония качественно отличается от вирусного (чаще всего интерстициального) поражения легких [Чучалин, 2017].

Нельзя также не вспомнить типичное коронавирусное и не характерное для бактериального процесса взаимодействие высоко экспрессируемых на апикальной стороне эпителиальных клеток легких ACE2 с SARS CoV2, что способствует его быстрому распространению вниз по бронхиальному дереву, проникновению в клетки и разрушению их. Наконец, SARS-CoV, вирус гриппа и SARS-CoV-2 инфицируют преимущественно пневмоциты II типа [Petrilli et al., 2020; Tzotzos et al., 2020], приводя к их апоптозу, и, как следствие, снижению синтеза сурфактанта с нарушением функции эндотелия [Wang et al., 2020; Starr et al., 2021].

Как уже было отмечено, системность у больных с COVID-19 проявляется артериальной гипертензией [Yuki et al., 2020], тромбозами [Attaway et al., 2021], поражением почек, легочной эмболией, цереброваскулярными и неврологическими расстройствами, что указывает на вирусологическое повреждение эндотелия, в том числе сосудов, и может рассматриваться как вторичный васкулит [WHO Director-General's opening..., 2020]. Случаи болезни Kawasaki (системный васкулит) у детей с COVID-19 только подтверждают данную точку зрения.

Конечно, большое значение имеет рассмотрение патологического процесса по элементам и анализ отдельных форм морфологических процессов с их клеточными характеристиками, которые раскрывают внешние и своеобразные различия, присущие той или иной патологии [Ходош и др., 2014]. В этой связи нельзя не отметить и того, что на основе этого классического подхода и создавались различные нозологии при ДАП и COVID-19 со своей морфологией – не исключение.

Итак, в данной работе мы попытались обобщить современную литературу и собственные наблюдения по гистопатологической характеристике ДАП у больных с поражением паренхимы лёгких, вызванной вирусом SARS-Cov2 и бактериальными патогенами (рис. 3, 4, 5).

На основании приведенных случаев мы видим, как на фоне выявленных экзогенных инфекционных патогенов (коронавирусных и бактериальных) возникают несопоставимые гистологические паттерны в паренхиме лёгких, характеризующие разную морфологию и нозологию.

Нельзя обойти и ту особенность и сложность респираторной медицины, которая связана не только с анализом гистопатологических и патофизиологических процессов, но и с установкой, контролем и налаживанием дыхательной аппаратуры. Поэтому мы попытаемся обобщить современную литературу и собственный опыт по использованию оборудования для респираторной поддержки у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом COVID-19 [Гаврилова и др., 2019].

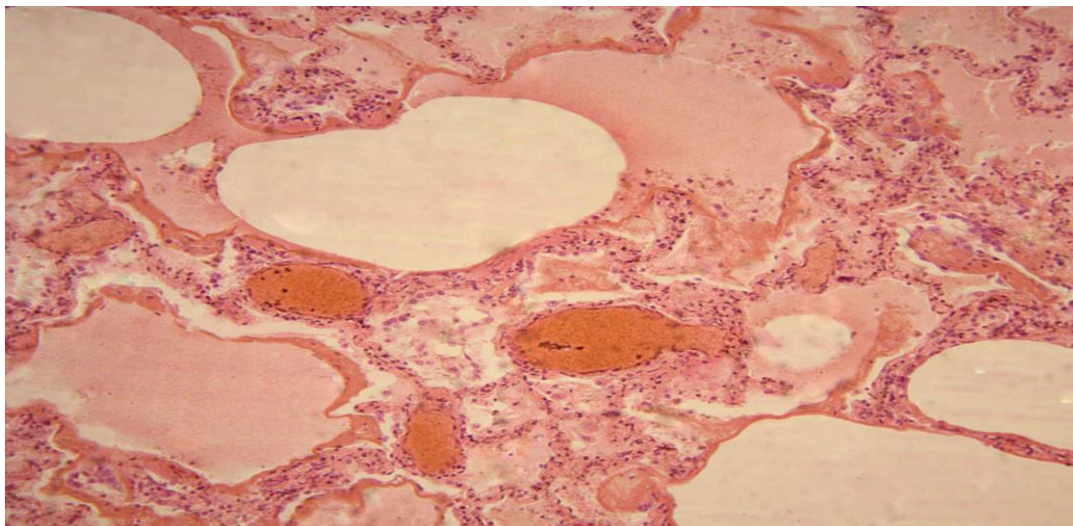


Рис. 3. Изменения в легких у пациента с ковид-пневмонией (ПЦР SARS-COV-2 положительная), ранняя фаза экссудации. Альвеолярный отек, полнокровие сосудов различного калибра, «гиалиновые мембраны» у стенок альвеол. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин

Fig. 3. Lung changes in a patient with covid pneumonia (SARS-COV-2 PCR positive), early phase of exudation. Alveolar edema, plethora of vessels of various calibers, «hyaline membranes» near the walls of the alveoli. SW. $\times 100$. Hematoxylin-eosin stain

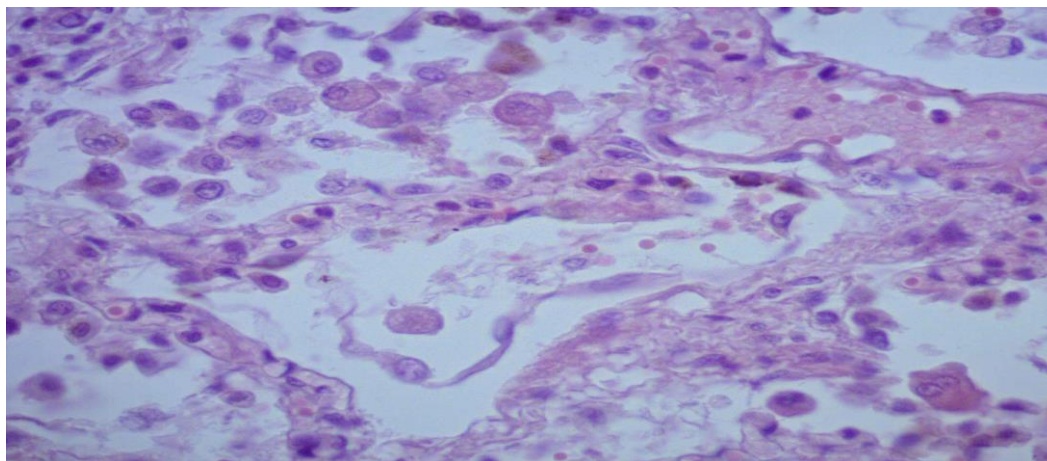


Рис. 4. Легкое умершего больного с диагнозом: COVID-19 (ПЦР SARS-COV-2 положительная), ранняя фаза экссудации. В просветах альвеол и интерстиции легкого инфильтрат, представленный мононуклеарами, преимущественно макрофагами (крупные округлые клетки), сегментоядерные лейкоциты отсутствуют. Ув. $\times 400$. Окраска гематоксилин-эозин

Fig. 4. Lung of a deceased patient diagnosed with COVID-19 (PCR SARS-COV-2 positive), early phase of exudation. In the lumen of the alveoli and the interstitium of the lung, there is an infiltrate represented by mononuclear cells, mainly macrophages (large rounded cells), segmented leukocytes are absent. SW. $\times 400$. Hematoxylin-eosin stain

Наиболее общий подход при респираторной дотации предусматривает титрование кислородной терапии во избежание гипероксемии [Chu et al., 2020; Greenhalgh et al., 2020] и гипоксемии [Siemieniuk et al., 2018], что рекомендуется при острой гипоксемической дыхательной недостаточности. Диапазон насыщения кислородом 90–96 %, подтвержденный оксиметрией, является необходимым. Для пациентов, которым требуется инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), первой целью является предотвращение высоких дыхательных объемов, которые связаны с повреждением легких [Brower et al., 2000; Barrot et al., 2020].

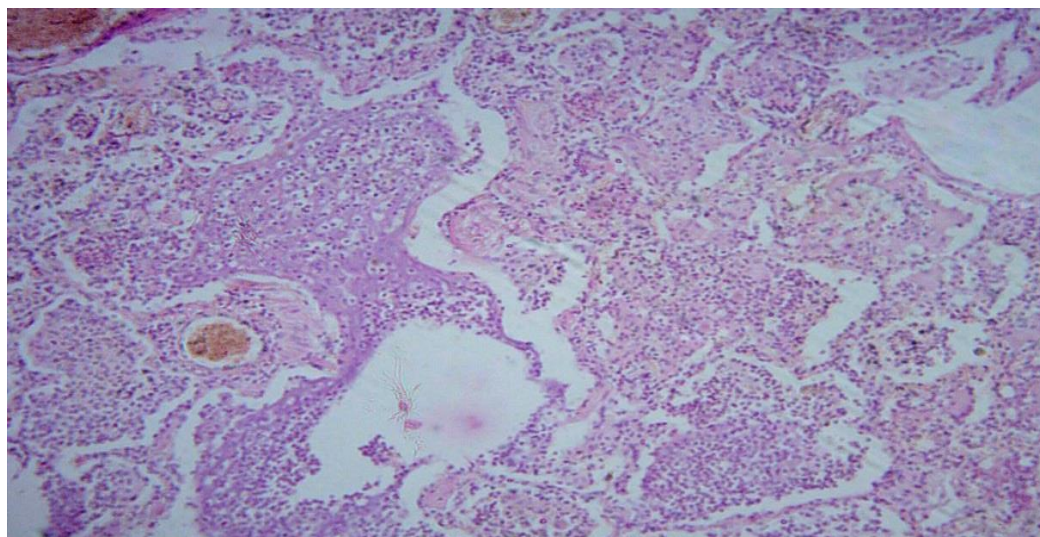


Рис. 5. Легочная паренхима умершего от пневмококковой пневмонии. Микроскопически – диффузная гнойная пневмония: межальвеолярные перегородки не утолщены, в просвете альвеол фибринозно-гнойный экссудат, без богатой белком жидкости. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин
Fig. 5. Pulmonary parenchyma of a deceased from pneumococcal pneumonia. Microscopically - diffuse purulent pneumonia: the interalveolar septa are not thickened, in the lumen of the alveoli there is fibrinous-purulent exudate, without protein-rich fluid. SW. $\times 100$. Hematoxylin-eosin stain

Есть точка зрения, что подобное повреждение может произойти из-за устойчивого высокого дыхательного объема во время спонтанного дыхания, также известного как са-моиндуцированное повреждение легких (P-SILI) [Mascheroni et al., 1988; Slutsky, Ranieri, 2013; Carteaux et al., 2016]. Хотя это не подтверждено в контролируемых клинических испытаниях, оценка напряжения, известная как дыхательное давление или управляющее давление (определяемое как отношение дыхательного объема к эластичности дыхательной системы), позволяет согласовать объем подачи с механикой дыхательной системы и обеспечивает оптимальные механические параметры вентиляции. В обсервационном исследовании ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), не связанном с COVID-19, было показано, что 75 % положительного эффекта от лечения было связано со снижением дополнительного давления [Amato et al., 2015; Brochard et al., 2017].

Вторая цель ИВЛ при ОРДС – предотвратить постоянное открытие и закрытие альвеол, что может привести к повреждению легких (ателектотравме). Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) титруется, чтобы альвеолярные единицы оставались открытыми на протяжении всего дыхательного цикла. Несколько рандомизированных контролируемых исследований с оптимальным отбором в группу исследования показали клинические результаты, аналогичные результатам в контрольной группе [Brower et al., 2004; Chatburn, van der Staay, 2019], где параметр высокого ПДКВ был отнесен к фактору, приносящему потенциальный вред [Meade et al., 2017]. В результате преимущества параметра высокого ПДКВ очевидны только при снижении дыхательного давления, т. е. меньшем напряжении для данного дыхательного объема [Grasso et al., 2020].

Возможность рекрутирования (способность открывать и удерживать альвеолы открытыми) можно оценить у постели больного, рассчитав соотношение рекрутмент/инфляция (R/I) [Cavalcanti et al., 2017; Chen et al., 2017]. Для пациентов без дыхательной недостаточности использование таблицы с высоким ПДКВ и F_{iO_2} может быть предпочтительным при мониторинге сердечного выброса и механики дыхания [Pan et al., 2020].

Вентиляция на животе и нервно-мышечная блокада (НМБ) являются частыми вспомогательными средствами при лечении ОРДС. Вентиляция в положении лежа на животе способствует задействию легких и улучшает соотношение вентиляции и перфузии,

создавая более равномерное распределение транспульмонального давления во всей грудной клетке. Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование показало, что среди пациентов с тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью ($P_aO_2/F_iO_2 < 150$) положение лежа > 16 часов в день было связано со снижением 28-дневной смертности [Guérin et al., 2020; Karbing et al., 2020]. НМБ при раннем ОРДС потенциально снижает нагрузку на легкие, устраняя спонтанную дыхательную активность. Несмотря на более ранние обнадеживающие результаты, недавний метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований не показал положительного эффекта в отношении смертности с умеренным снижением риска баротравмы и улучшении оксигенации в течение 48 часов у пациентов с тяжелым ОРДС [Ho et al., 2020].

Вера в то, что принципы респираторной поддержки при лечении классического ОРДС должны применяться и в CARDS, была поставлена под сомнение, когда более ранние серии пациентов с COVID-19 указали на два разных фенотипа дыхательной недостаточности [Gattinoni et al., 2020]. В серии случаев ($n = 16$) было отмечено, что пациенты имели низкую эластичность, низкое соответствие вентиляции и перфузии, низкую возможность рекрутирования и массу легких, которые они назвали «L-типом». Вероятно, такое несоответствие вентиляционной перфузии относительно нормальной механики было связано с потерей регуляции легочной перфузии и гипоксической вазоконстрикцией. Остальные случаи больше соответствовали классическому ОРДС (высокая эластичность, высокое соотношение вентиляция/перфузия, высокая способность к рекрутированию и вес легких), называемому «H-типом». Авторы предположили, что пациентам с L-типом может не требоваться вентиляция с низким дыхательным объемом, а попытки привлечения ИВЛ могут принести вред. Кроме того, исследователи пришли к выводу, что больным с небольшим количеством инфильтратов, низкой эластичностью и при гипоксемии следует раньше назначить искусственную вентиляцию легких, чтобы предотвратить спонтанные высокие дыхательные объемы, генерируемые пациентами. Эта предполагаемая потребность в другом лечении была оспорена на основании неубедительных доказательств серии случаев P-SILI и CARDS, которые выявили механику дыхательной системы, аналогичную классической ARDS [Fan et al., 2020; Tobin et al., 2020].

Заключение

Текущие отчеты отражают наш опыт и подтверждают нашу точку зрения в том, что значительную часть больных с ДАП (пневмонией), вызванной COVID-19, можно лечить неинвазивно (например, с помощью высокопоточной назальной канюли или неинвазивной вентиляции) вместо ИВЛ. Мы рекомендуем использовать весь спектр неинвазивных и инвазивных методов для респираторной поддержки. Тщательный мониторинг признаков при неинвазивной вентиляции имеет решающее значение для достижения оптимальных результатов. Экстракорпоральная мембранная оксигенация доступна для пациентов с рефрактерной гипоксемией после указанных выше методов [Schmidt et al., 2020], но нечасто [Ferrando et al., 2020].

Список источников

WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 15.06.2020).

Список литературы

- Авдеев С.Н. и др. 2014. Интенсивная терапия в пульмонологии. Под ред. С.Н. Авдеева. Российское респираторное о-во. Москва. Атмосфера, 304 с.
- Болевич С.Б., Болевич С.С. 2020. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 11 (2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>



- Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Прозорова Г.Г., Компаниец О.Г., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Мироненко Е.В., Лучинина Е.В., Шагиева Т.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Мартыненко И.М., Шестакова Н.В., Галкина И.П., Максимов М.Л., Осипова О.А., Милютин Е.В. 2019. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект «KNOCAP», II фаза (2017–2019). Научные результаты биомедицинских исследований. 5 (4): 78–92. doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200402.
- Глумчер Ф.С. 2016. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия. Місцевість лікування. С. 22–31. <https://m-l.com.ua/?aid=362>
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.Т., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распопина Н.А., Роюк В.В., Сорокин Ю.Д., Трущенко Н.В., Халикова Е.Ю., Царева Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л.А., Зыкова А.С., Китбалян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. 2020. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер. 29 (2): 21–29. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
- Пальман А.Д., Андреев Д.А., Сучкова С.А. 2020. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией. Сеченовский вестник. 11 (2): 87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>
- Ходош Э.М., Грифф С.Л., Ивахно И.В. 2020. Клинико-лучевые и морфологические особенности COVID-19 ассоциированной пневмонии в динамике заболевания. Актуальные проблемы медицины. 43 (4): 473–489. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-473-489
- Ходош Э.М., Ефремова О.А., Хорошун Д.А. 2014. Симптом «матового стекла»: клинико-лучевая параллель. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 18 (189): 11–23.
- Чучалин А.Г. 2017. Респираторная медицина Том 1. 1303 с.
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 342 (18): 1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S., Brochard L., Costa E.L., Schoenfeld D.A., Stewart T.E., Briel M., Talmor D., Mercat A., Richard J.C., Carvalho C.R., Brower R.G. 2015. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 372 (8): 747–55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639.
- Attaway A.H., Scheraga R.G., Bhimraj A., Biehl M., Hatipoğlu U. 2021. Severe Covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. BMJ. 372: n436. doi: 10.1136/bmj.n436.
- Barrot L., Asfar P., Mauny F., Winiszewski H., Montini F., Badie J., Quenot J.P., Pili-Floury S., Bouhemad B., Louis G., Souweine B., Collange O., Pottecher J., Levy B., Puyraveau M., Vettoretti L., Constantin J.M., Capellier G. 2020. LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med. 382 (11): 999–1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431.
- Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. 2017. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 195 (4): 438–442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP. PMID: 27626833.
- Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T. 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 351 (4): 327–36. doi: 10.1056/NEJMoa032193.
- Carteaux G., Millán-Guilarte T., De Prost N., Razazi K., Abid S., Thille A.W., Schortgen F., Brochard L., Brun-Buisson C., Mekontso Dessap A. 2016. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. Crit. Care. Med. 44 (2): 282–90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379.

- Chatburn R.L., van der Staay M. 2019. Driving Pressure or Tidal Pressure: What a Difference a Name Makes. *Respir Care*. 64 (9): 1176–1179. doi: 10.4187/respcare.07233.
- Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. 2021. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J. Infect. Public Health*. 14 (5): 570–576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
- Chen L., Del Sorbo L., Grieco D.L., Junhasavasdikul D., Rittayamai N., Soliman I., Sklar M.C., Rauseo M., Ferguson N.D., Fan E., Richard J.M., Brochard L. 2020. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 201 (2): 178–187. doi: 10.1164/rccm.201902-0334OC.
- Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., Zamiri N., Almenawer S.A., Jaeschke R., Szczeklik W., Schünemann H.J., Neary J.D., Alhazzani W. 2018. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 391 (10131): 1693–1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
- Fan E., Beitler J.R., Brochard L., Calfee C.S., Ferguson N.D., Slutsky A.S., Brodie D. 2020. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 8 (8): 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0. Epub 2020 Jul 6.
- Ferrando C., Suarez-Sipmann F., Mellado-Artigas R., Hernández M., Gea A., Arruti E., Aldecoa C., Martínez-Pallí G., Martínez-González M.A., Slutsky A.S., Villar J. 2020. COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 46 (12): 2200–2211. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.
- Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. 2020. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 201 (10): 1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
- Grasso S., Mirabella L., Murgolo F., Di Mussi R., Pisani L., Dalfino L., Spadaro S., Rauseo M., Lamanna A., Cinnella G. 2020. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in «High Compliance» Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit. Care. Med*. 48 (12): e1332–e1336. doi: 10.1097/CCM.0000000000004640.
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. 2020. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 11 (370): m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Grieco D.L., Menga L.S., Cesarano M., Rosà T., Spadaro S., Bitondo M.M., Montomoli J., Falò G., Tonetti T., Cutuli S.L., Pintauro G., Tanzarella E.S., Piervincenzi E., Bongiovanni F., Dell'Anna A.M., Delle Cese L., Berardi C., Carelli S., Bocci M.G., Montini L., Bello G., Natalini D., De Pascale G., Velardo M., Volta C.A., Ranieri V.M., Conti G., Maggiore S.M., Antonelli M.; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4; 325 (17): 1731–1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
- Guérin C., Reignier J., Richard J.C., Beuret P., Gacouin A., Boulain T., Mercier E., Badet M., Mercat A., Baudin O., Clavel M., Chatellier D., Jaber S., Rosselli S., Mancebo J., Sirodot M., Hilbert G., Bengler C., Richecoeur J., Gainnier M., Bayle F., Bourdin G., Leray V., Girard R., Baboi L., Ayzac L. 2013. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 368 (23): 2159–68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
- Ho A.T.N., Patolia S., Guervilly C. 2020. Neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Intensive Care*. 8: 12. doi: 10.1186/s40560-020-0431-z.
- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol*. 19 (3): 141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Karbing D.S., Panigada M., Bottino N., Spinelli E., Protti A., Rees S.E., Gattinoni L. 2020. Changes in shunt, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: a prospective single-arm interventional study. *Crit. Care*. 24 (1): 111. doi: 10.1186/s13054-020-2834-6.
- Mascheroni D., Kolobow T., Fumagalli R., Moretti M.P., Chen V., Buckhold D. 1988. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 15 (1): 8–14. doi: 10.1007/BF00255628.



- Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., Slutsky A.S., Arabi Y.M., Cooper D.J., Davies A.R., Hand L.E., Zhou Q., Thabane L., Austin P., Lapinsky S., Baxter A., Russell J., Skrobik Y., Ronco J.J., Stewart T.E. 2008 Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 299 (6): 637–45. doi: 10.1001/jama.299.6.637.
- Pan C., Chen L., Lu C., Zhang W., Xia J.A., Sklar M.C., Du B., Brochard L., Qiu H. 2020. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 201 (10): 1294–1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE.
- Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. 2020. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22: 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Schmidt M., Hajage D., Lebreton G., Monsel A., Voiriot G., Levy D., Baron E., Beurton A., Chommeloux J., Meng P., Nemlaghi S., Bay P., Leprince P., Demoule A., Guidet B., Constantin J.M., Fartoukh M., Dres M., Combes A. 2020. Groupe de Recherche Clinique en REanimation et Soins intensifs du Patient en Insuffisance Respiratoire aiguë (GRC-RESPIRE) Sorbonne Université; Paris-Sorbonne ECMO-COVID investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 8 (11): 1121–1131. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
- Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H., Güell-Rous M.R., Alhazzani W., Soccia P.M., Karanickolas P.J., Farhoumand P.D., Siemieniuk J.L.K., Satia I., Iruen E.M., Refaat M.M., Mikita J.S., Smith M., Cohen D.N., Vandvik P.O., Agoritsas T., Lytvyn L., Guyatt G.H. 2018. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*. 363: k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
- Slutsky A.S., Ranieri V.M. 2013. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 369 (22): 2126–2136. doi: 10.1056/NEJMr1208707. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2014 Apr 24; 370 (17): 1668–9.
- Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., Choudhary M.C., Dings A.S., Li J.Z., Bloom J.D. 2021. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science*. 371 (6531): 850–854. doi: 10.1126/science.abf9302.
- Tobin M.J., Laghi F., Jubran A. 2020. P-SILI is not justification for intubation of COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 10 (1): 105. doi: 10.1186/s13613-020-00724-1.
- Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. 2020. ARDS incidence and outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a global literature review. *Crit. Care*. 24: 516. doi: 10.1186 / s13054-020-03240-7 pmid: 32825837
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17; 323 (11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16; 325 (11): 1113.
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. 2020. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 181 (4): 894–904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
- Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti A.B., Suzumura É.A., Laranjeira L.N., Paisani D.M., Damiani L.P., Guimarães H.P., Romano E.R., Regenga M.M., Taniguchi L.N.T., Teixeira C., Pinheiro de Oliveira R., Machado F.R., Diaz-Quijano F.A., Filho M.S.A., Maia I.S., Caser E.B., Filho W.O., Borges M.C., Martins P.A., Matsui M., Ospina-Tascón G.A., Giancursi T.S., Giraldo-Ramirez N.D., Vieira S.R.R., Assef M.D.G.P.L., Hasan M.S., Szczeklik W., Rios F., Amato M.B.P., Berwanger O., Ribeiro de Carvalho C.R. 2017. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 318 (14): 1335–1345. doi: 10.1001/jama.2017.14171.
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. 2020. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 215: 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.

References

- Avdeev S.N. i dr. 2014. Intensivnaya terapiya v pul'monologii [Intensive Care in Pulmonology]. Pod red. S.N. Avdeeva. Rossijskoe respiratornoe o-vo. Moskva. Atmosfera, 304 c.
- Bolevich C.B., Bolevich S.S. 2020. Kompleksny`j mexanizm razvitiya SOVID-19 [Complex mechanism of COVID-19 development]. Sechenovskij vestnik. 11 (2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
- Gavrilova A.A., Boncevich R.A., Prozorova G.G., Kompaniecz O.G., Kirichenko A.A., Krotkova I.F., Mironenko E.V., Luchinina E.V., Shagieva T.M., Bary'sheva V.O., Ketova G.G., Marty`nenko I.M., Shestakova N.V., Galkina I.P., Maksimov M.L., Osipova O.A., Milyutina E.V. 2019. Sravnitel'ny`j analiz znanij vrachej s razny`m stazhem raboty` po voprosam terapii vnebol'nicnoj pnevmonii [A comparative analysis of physicians' basic knowledge with different work experience in the treatment of community-acquired pneumonia]. Proekt «KNOCAP», II faza (2017–2019). Nauchny`e rezul'taty` biomedicinskix issledovanij. 5 (4): 78–92. doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200402.
- Glumcher F.S. 2016. Ostry`j respiratorny`j distress-sindrom: opredelenie, patogeneza, terapiya [Acute Respiratory Distress Syndrome]. Mistecztvo likuvannya. S. 22–31. <https://m-l.com.ua/?aid=362>.
- Gly`bochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskij A.G., Brovko M.Yu., Umbetova K.T., Aliev V.A., Bulanov E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gajnitdinova V.V., Gneusheva T.Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., Nogtev P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Xalikova E.Yu., Czareva N.A., Chikina S.Yu., Chichkova N.V., Akulkina L.A., Bulanov N.M., Ermolova L.A., Zy`kova A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Shhepalina A.A., Yakovleva A.A. 2020. Klinicheskaya xarakteristika 1007 bol'ny`x tyazhelej SARS-CoV-2 pnevmonij, nuzhdavshixsya v respiratornoj podderzhke [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. Klin farmakol ter. 29 (2): 21–29 DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
- Pal`man A.D., Andreev D.A., Suchkova S.A. 2020. Nemaya gipoksemiya u pacienta s tyazhelej SARS-CoV-2-pnevmonij [Silent hypoxemia in a patient with severe SARS-CoV-2 pneumonia]. Sechenovskij vestnik. 11 (2): 87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>
- Xodosh E.M., Griff S.L., Ivaxno I.V. 2020. Kliniko-luchevy`e i morfologicheskie osobennosti COVID-19 associirovannoj pnevmonii v dinamike zabolevaniya [Clinical radiation and morphological features of COVID-19 associated pneumonia in the dynamics of the disease]. Aktual'ny`e problemy` mediciny`. 43 (4): 473–489. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-473-489.
- Xodosh E.M., Efremova O.A., Xoroshun D.A. 2014. Simptom «matovogo stekla»: kliniko-luchevaya parallel` [Ground-glass opacity: clinical – X-Ray parallel]. Nauchny`e vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 18 (189): 11–23.
- Chuchalin A.G. 2017. Respiratornaya medicina [Respiratory medicine]. Tom 1. 1303 s.
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 342 (18): 1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S., Brochard L., Costa E.L., Schoenfeld D.A., Stewart T.E., Briel M., Talmor D., Mercat A., Richard J.C., Carvalho C.R., Brower R.G. 2015. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 372 (8): 747–55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639.
- Attaway A.H., Scheraga R.G., Bhimraj A., Biehl M., Hatipoğlu U. 2021. Severe Covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. BMJ. 372: n436. doi: 10.1136/bmj.n436.
- Barrot L., Asfar P., Mauny F., Winiszewski H., Montini F., Badie J., Quenot J.P., Pili-Floury S., Bouhemad B., Louis G., Souweine B., Collange O., Pottecher J., Levy B., Puyraveau M., Vettoretti L., Constantin J.M., Capellier G. 2020. LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. N. Engl. J. Med. 382 (11): 999–1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431.
- Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. 2017. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 195 (4): 438–442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP. PMID: 27626833.



- Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N., Matthay M.A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B.T. 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 351 (4): 327–36. doi: 10.1056/NEJMoa032193.
- Carteaux G., Millán-Guilarte T., De Prost N., Razazi K., Abid S., Thille A.W., Schortgen F., Brochard L., Brun-Buisson C., Mekontso Dessap A. 2016. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit. Care. Med.* 44 (2): 282–90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379.
- Chatburn R.L., van der Staay M. 2019. Driving Pressure or Tidal Pressure: What a Difference a Name Makes. *Respir Care.* 64 (9): 1176–1179. doi: 10.4187/respcare.07233.
- Chedid M., Waked R., Haddad E., Chetata N., Saliba G., Choucair J. 2021. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J. Infect. Public. Health.* 14 (5): 570–576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
- Chen L., Del Sorbo L., Grieco D.L., Junhasavasdikul D., Rittayamai N., Soliman I., Sklar M.C., Rauseo M., Ferguson N.D., Fan E., Richard J.M., Brochard L. 2020. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 201 (2): 178–187. doi: 10.1164/rccm.201902-0334OC.
- Chu D.K., Kim L.H., Young P.J., Zamiri N., Almenawer S.A., Jaeschke R., Szczeklik W., Schünemann H.J., Neary J.D., Alhazzani W. 2018. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 391 (10131): 1693–1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
- Fan E., Beitler J.R., Brochard L., Calfee C.S., Ferguson N.D., Slutsky A.S., Brodie D. 2020. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 8 (8): 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0. Epub 2020 Jul 6.
- Ferrando C., Suarez-Sipmann F., Mellado-Artigas R., Hernández M., Gea A., Arruti E., Aldecoa C., Martínez-Pallí G., Martínez-González M.A., Slutsky A.S., Villar J. 2020. COVID-19 Spanish ICU Network. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* 46 (12): 2200–2211. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.
- Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. 2020. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 201 (10): 1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
- Grasso S., Mirabella L., Murgolo F., Di Mussi R., Pisani L., Dalfino L., Spadaro S., Rauseo M., Lamanna A., Cinnella G. 2020. Effects of Positive End-Expiratory Pressure in «High Compliance» Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit. Care. Med.* 48 (12): e1332–e1336. doi: 10.1097/CCM.0000000000004640.
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. 2020. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 11 (370): m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Grieco D.L., Menga L.S., Cesarano M., Rosà T., Spadaro S., Bitondo M.M., Montomoli J., Falò G., Tonetti T., Cutuli S.L., Pintauro G., Tanzarella E.S., Piervincenzi E., Bongiovanni F., Dell'Anna A.M., Delle Cese L., Berardi C., Carelli S., Bocci M.G., Montini L., Bello G., Natalini D., De Pascale G., Velardo M., Volta C.A., Ranieri V.M., Conti G., Maggiore S.M., Antonelli M.; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 May 4; 325 (17): 1731–1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
- Guérin C., Reignier J., Richard J.C., Beuret P., Gacouin A., Boulain T., Mercier E., Badet M., Mercat A., Baudin O., Clavel M., Chatellier D., Jaber S., Rosselli S., Mancebo J., Sirodot M., Hilbert G., Bengler C., Richecoeur J., Gainnier M., Bayle F., Bourdin G., Leray V., Girard R., Baboi L., Ayzac L. 2013. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 368 (23): 2159–68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
- Ho A.T.N., Patolia S., Guervilly C. 2020. Neuromuscular blockade in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Intensive Care.* 8: 12. doi: 10.1186/s40560-020-0431-z.

- Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 19 (3): 141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- Karbing D.S., Panigada M., Bottino N., Spinelli E., Protti A., Rees S.E., Gattinoni L. 2020. Changes in shunt, ventilation/perfusion mismatch, and lung aeration with PEEP in patients with ARDS: a prospective single-arm interventional study. *Crit. Care.* 24 (1): 111. doi: 10.1186/s13054-020-2834-6.
- Mascheroni D., Kolobow T., Fumagalli R., Moretti M.P., Chen V., Buckhold D. 1988. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 15 (1): 8–14. doi: 10.1007/BF00255628.
- Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H., Slutsky A.S., Arabi Y.M., Cooper D.J., Davies A.R., Hand L.E., Zhou Q., Thabane L., Austin P., Lapinsky S., Baxter A., Russell J., Skrobik Y., Ronco J.J., Stewart T.E. 2008 Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 299 (6): 637–45. doi: 10.1001/jama.299.6.637.
- Pan C., Chen L., Lu C., Zhang W., Xia J.A., Sklar M.C., Du B., Brochard L., Qiu H. 2020. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 201 (10): 1294–1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE.
- Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. 2020. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 22: 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Schmidt M., Hajage D., Lebreton G., Monsel A., Voiriot G., Levy D., Baron E., Beurton A., Chommeloux J., Meng P., Nemlaghi S., Bay P., Leprince P., Demoule A., Guidet B., Constantin J.M., Fartoukh M., Dres M., Combes A. 2020. Groupe de Recherche Clinique en REanimation et Soins intensifs du Patient en Insuffisance Respiratoire aiguE (GRC-RESPIRE) Sorbonne Université; Paris-Sorbonne ECMO-COVID investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 8 (11): 1121–1131. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
- Siemieniuk R.A.C., Chu D.K., Kim L.H., Güell-Rous M.R., Alhazzani W., Soccia P.M., Karanicolas P.J., Farhoumand P.D., Siemieniuk J.L.K., Satia I., Iruen E.M., Refaat M.M., Mikita J.S., Smith M., Cohen D.N., Vandvik P.O., Agoritsas T., Lytvyn L., Guyatt G.H. 2018. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ.* 363: k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.
- Slutsky A.S., Ranieri V.M. 2013. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 369 (22): 2126–2136. doi: 10.1056/NEJMra1208707. Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2014 Apr 24; 370 (17): 1668–9.
- Starr T.N., Greaney A.J., Addetia A., Hannon W.W., Choudhary M.C., Dingens A.S., Li J.Z., Bloom J.D. 2021. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science.* 371 (6531): 850–854. doi: 10.1126/science.abf9302.
- Tobin M.J., Laghi F., Jubran A. 2020. P-SILI is not justification for intubation of COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 10 (1): 105. doi: 10.1186/s13613-020-00724-1.
- Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. 2020. ARDS incidence and outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a global literature review. *Crit. Care.* 24: 516. doi: 10.1186 / s13054-020-03240-7 pmid: 32825837
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17: 323 (11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16; 325 (11): 1113.
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. 2020. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 181 (4): 894–904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
- Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti A.B., Suzumura É.A., Laranjeira L.N., Paisani D.M., Damiani L.P., Guimarães H.P., Romano E.R., Regenga M.M., Taniguchi L.N.T., Teixeira C., Pinheiro de Oliveira R., Machado F.R., Diaz-Quijano F.A., Filho M.S.A., Maia I.S., Caser E.B., Filho W.O.,



- Borges M.C., Martins P.A., Matsui M., Ospina-Tascón G.A., Giancuri T.S., Giraldo-Ramirez N.D., Vieira S.R.R., Assef M.D.G.P.L., Hasan M.S., Szczeklik W., Rios F., Amato M.B.P., Berwanger O., Ribeiro de Carvalho C.R. 2017. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 318 (14): 1335–1345. doi: 10.1001/jama.2017.14171.
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. 2020. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 215: 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ходош Эдуард Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, заведующий 1-м пульмонологическим отделением, коммунальное некоммерческое предприятие «Харьковская городская клиническая больница № 13» Харьковского Городского Совета, член Европейского и председатель Харьковского респираторного сообществ, городской внештатный пульмонолог г. Харькова, Украина

Eduard M. Khodosh, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the 1st Pulmonology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "Kharkiv City Clinical Hospital № 13" of the Kharkiv City Council, member of the European and Chairman of the Kharkiv Respiratory Societies, city freelance pulmonologist in Kharkiv, Ukraine

Ивахно Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая многопрофильная больница № 17» Харьковского Городского Совета

Igor V. Ivakhno, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathological Anatomical Department of the Communal Non-Profit Enterprise «City Clinical Multidisciplinary Hospital No. 17» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Ефремова О.А., доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Olga A. Efremova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

Оболонкова Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Natalia I. Obolonkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Medical Institute, Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

Голивец Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Tatyana P. Golivets, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

Хамнагадаев Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Igor I. Khamnagadaev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 616-085

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64

Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы)

Вишневский В.И., Панина Ю.Н., Вишневский М.В.

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Россия, 302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, д. 95
E-mail: vishnevsky.orel@mail.ru

Аннотация. Значительный электролитный дисбаланс из-за полиорганной недостаточности и некоторых лекарств, используемых для лечения тяжелых инфекций COVID-19, провоцирует аритмию. Во многих исследованиях сообщается, что COVID-19 всегда сопровождают электролитные нарушения. В работе использованы общенаучные методы исследования, в частности анализ зарубежных научных публикаций 2019–2021 годов из баз данных Pubmed, Medline, Google Scholar, индуктивный и дедуктивный метод. Клиницисты, ведущие пациентов с коронавирусом, должны быть осведомлены о потенциальных побочных эффектах сердечно-сосудистых заболеваний при применении различных методов лечения вирусной инфекции. Сделан вывод, что, если первоначальные электрокардиографические исследования показывают умеренное удлинение интервала QTc, лечение может быть назначено при условии оптимизации приема лекарств и введения электролитов. Если отмечено удлинение интервала QTc, необходимо избегать приема препаратов, которые могут продлить этот интервал в дальнейшем, или проконсультироваться со специалистом, чтобы иметь возможность лечить пациента с необходимыми мерами предосторожности.

Ключевые слова: электролитный дисбаланс, COVID-19, побочные эффекты, нарушение ритма сердца, тахикардия, удлинение интервала QTc, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Вишневский В.И., Панина Ю.Н., Вишневский М.В. 2022. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 55–64. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64

The effect of electrolyte deficiency on cardiac arrhythmias against the background of a new coronavirus infection (review)

Valerii I. Vishnevskij, Julia N. Panina, Matvei V. Vishnevskij

Orel State University named after I.S. Turgenev,
95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia
E-mail: vishnevsky.orel@mail.ru

Abstract. A significant electrolyte imbalance due to multiple organ failure and some medications used to treat severe COVID-19 infections provokes arrhythmia. Many studies report that COVID-19 is always accompanied by electrolyte disturbances. The work uses general scientific research methods, in particular, the analysis of foreign scientific publications of 2019–2021 from the databases Pubmed, Medline, Google Scholar, inductive and deductive method. Clinicians leading patients with coronavirus should be aware of the potential side effects of cardiovascular diseases when using various methods of treating viral infection. It is concluded that if initial electrocardiographic studies show a moderate prolongation of the



QTc interval, treatment can be prescribed provided that medication intake and administration of electrolytes are optimized. If there is an elongation of the QTc interval, it is necessary to avoid taking medications that may prolong this interval in the future, or consult a specialist to be able to treat the patient with the necessary precautions.

Keywords: electrolyte imbalance, COVID-19, side effects, cardiac arrhythmia, tachyarrhythmias, prolongation of the QTc interval, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Vishnevskij V.I., Panina J.N., Vishnevskij M.V. 2022. The effect of electrolyte deficiency on cardiac arrhythmias against the background of a new coronavirus infection Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 55–64 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64

Введение

Различные нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) являются частым осложнением у пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19, и связаны с более высоким риском смерти [Shi et al., 2020]. Значительный электролитный дисбаланс из-за полиорганной недостаточности и некоторых лекарственных средств, используемых для лечения тяжелых форм коронавирусной инфекции, провоцирует нарушения ритма сердца. Во многих исследованиях сообщается, что COVID-19 всегда сопровождают электролитные нарушения. В целом сердечные аритмии в структуре иных осложнений являются довольно частыми клиническими проявлениями, однако в появляющейся литературе крайне мало информации об этиопатогенетической природе и классификации этих аритмогенных событий. Аритмии являются сложными и многофакторными у пациентов с COVID-19 и могут быть результатом метаболических нарушений, гипоксии, ацидоза, дисбаланса внутрисосудистого объема, нейрогормонального и катехоламинергического стресса [Kuipers et al., 2014].

Цель данной статьи – исследовать влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции, а также влияние ряда лекарственных препаратов, применяемых в лечении COVID-19, на длительность интервала QT. Методы исследования: в работе использованы общенаучные методы исследования, в частности анализ зарубежных научных публикаций 2019–2021 годов из баз данных Pubmed, Medline, Google Scholar, индуктивный и дедуктивный метод.

Основная часть

При COVID-19 в настоящее время описаны различные модели поражения сердечно-сосудистой системы:

- сердечно-сосудистые заболевания могут представлять собой ранее существовавшую патологию, которая впервые клинически проявляется/актуализируется или осложняется и декомпенсируется во время процесса инфицирования COVID-19;
- заболевания сердца и сосудов могут представлять собой вторичное поражение сердечно-сосудистой системы, которое возникает из-за системной воспалительной реакции при COVID-19;
- сердечно-сосудистая система может испытывать функциональную перегрузку из-за процесса лечения COVID-19; в частности из-за побочных эффектов некоторых лекарственных препаратов или вторичных внутрибольничных инфекций и осложнений.

Для понимания механизма влияния электролитного дисбаланса на ритм сердца целесообразно предварительно кратко рассмотреть общие механизмы, ответственные за сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 [Bansal, 2020].

1. Прямое повреждение миокарда – SARS-CoV-2 проникает в клетки человека путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), мембраносвязанной аминопептидазой, которая экспрессируется в сердце и легких. ACE2 играет важную роль в

нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы как при нормальном здоровье, так и при патологии. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 может приводить к изменению сигнальных путей ACE2, что приводит к острому повреждению миокарда и легких [Bansal, 2020].

2. Системное воспаление – более тяжелые формы COVID-19 характеризуются острой системной воспалительной реакцией и цитокиновым штормом, что может привести к повреждению нескольких органов и полиорганной недостаточности. Исследования показали высокий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым/критическим течением COVID-19 [Huang et al., 2020].

3. Повышенная кардиометаболическая потребность, связанная с системной инфекцией, в сочетании с гипоксией, вызванной острым респираторным заболеванием, может нарушить соотношение потребности миокарда с количеством поступающего кислорода и привести к острому повреждению миокарда.

4. Разрыв бляшки и коронарный тромбоз. Системное воспаление, а также повышенное напряжение в сосудах из-за увеличения коронарного кровотока могут ускорить разрыв бляшки, что приведет к острому инфаркту миокарда. Протромботическая среда, созданная системным воспалением, еще больше увеличивает риск.

5. Побочные эффекты различных методов лечения. Различные противовирусные препараты, кортикостероиды и другие методы лечения, направленные на лечение COVID-19, также могут оказывать пагубное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

6. Электролитный дисбаланс может возникнуть при любом критическом системном заболевании и вызвать аритмию, особенно у пациентов с базовым сердечным заболеванием. Кальций, калий и магний могут способствовать развитию аритмий, поскольку эти катионы играют важную роль в развитии потенциала действия желудочков и распространении электрического импульса. Особое беспокойство вызывает гипокалиемия при COVID-19 из-за взаимодействия SARS-CoV-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (далее – РАС, RAS). Гипокалиемия увеличивает уязвимость к различным тахикардиям [Li et al., 2020].

Остановимся на этом вопросе более подробно. Значительный электролитный дисбаланс из-за полиорганной недостаточности и некоторых лекарств, используемых для лечения тяжелых инфекций COVID-19, провоцирует аритмию. Во многих исследованиях сообщается, что COVID-19 всегда сопровождается электролитными нарушениями. Lippi с соавторами провели метаанализ для выявления связи между электролитным дисбалансом и тяжестью COVID-19. Они сообщили, что гипокалиемия, гипонатриемия и гипокальциемия были связаны с тяжелой формой COVID-19 [Lippi et al., 2020].

Существует несколько причин нарушения электролитного баланса у пациентов с COVID-19. Первый – это измененная активация RAS из-за подавления ACE2. В процессе проникновения вируса и его репликации, ACE2 истощается и подавляется. Это вызывает потерю антагонизирующей функции ACE2 по отношению к классическому пути RAS и смещает баланс RAS в сторону пути ACE/Ang II. Ang II активирует AT1R, а AT1R индуцирует реабсорбцию натрия и воды почками. Кроме того, повышенный уровень альдостерона вызывает повышенную экскрецию калия с мочой.

Во-вторых, SARS-CoV-2 может напрямую проникать в клетки почечных канальцев, вызывая дисфункцию канальцев. Известно, что эпителиальные клетки и подоциты проксимальных извитых канальцев коэкспрессируют ACE2 и TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза). Следовательно, эти клетки подвержены вирусной инвазии.

Частицы вируса также были идентифицированы в проксимальных канальцах и подоцитах почек с помощью просвечивающего электронного микроскопа. В-третьих, желудочно-кишечная инфекция также способствует нарушению электролитного баланса.

Эти механизмы действуют совместно, что приводит к различным электролитным нарушениям [Lippi et al., 2020].



Рассмотрим более подробно различные виды электролитных нарушений. Гипокалиемия при COVID-19 преимущественно вызвана повышенной концентрацией альдостерона, что, в свою очередь, вызывает повышенную потерю калия с мочой. В раннем эпидемиологическом исследовании из Китая гипокалиемия ($\leq 3,5$ ммоль/л) присутствовала у 54 % (95 из 175) пациентов с COVID-19 при поступлении. В частности, 18 % пациентов имели тяжелую гипокалиемию (< 3 ммоль/л) и имели большие воспалительные индексы, такие как повышение лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка и креатинкиназы.

Доля тяжелой гипокалиемии была выше у пациентов в тяжелом или критическом состоянии, чем у пациентов с легкой или средней степенью заболевания. При тяжелой форме COVID-19 активация классического пути RAS увеличивает уровень альдостерона, поэтому тяжесть заболевания связана со степенью ответа на заместительную терапию калия при гипокалиемии [Chen et al., 2020].

Сердце является органом, уязвимым для вторжения SARS-CoV-2 из-за высокой экспрессии ACE2. Гипокалиемия может вызвать желудочковую аритмию, которая является потенциально опасной для жизни [Crop et al., 2007]. Известно, что частота фибрилляции желудочков у пациентов с гипокалиемией в 5 раз выше, чем у пациентов с гиперкалиемией [Clausen et al., 1988]. Сообщалось, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия наблюдались у 14 % пациентов [Shao et al., 2020]. Принимая во внимание эти риски, у пациентов с COVID-19 и гипокалиемией следует поддерживать уровень калия выше 4 ммоль/л. Отмечено, что тахикардия сохранялась у 40 % пациентов при динамическом наблюдении даже после выписки.

Гипонатриемия является вторым наиболее частым нарушением электролитного баланса среди пациентов с COVID-19 и в основном вызывается синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) [Aggarwal et al., 2020]. Итальянское исследование оценило клиническое влияние гипонатриемии на COVID-19. Гипонатриемия была связана с более тяжелыми исходами, такими как поступление в ОИТ или смерть, а концентрация натрия в сыворотке продемонстрировала обратную корреляцию с ИЛ-6.

Кроме того, когда тоцилизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6, вводили пациентам с гипонатриемией, концентрация натрия в сыворотке крови повышалась через 48 часов. Это также подтверждает корреляцию между гипонатриемией и ИЛ-6 у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [Berni et al., 2020].

Ионы кальция (Ca^{2+}) играют решающую роль в слиянии мембран и проникновении вируса [Straus et al., 2020]. Оптимальный уровень кальция в сыворотке и тип измерения кальция остаются неясными, поскольку современные рекомендации сконцентрированы в первую очередь на снижение риска кальцификации сосудов [Ketteler et al., 2017].

В нескольких исследованиях сообщается, что гипокальциемия является независимым фактором риска тяжелого течения заболевания и длительной госпитализации у пациентов с COVID-19 [Di Filippo et al., 2020]. Предыдущие исследования представили несколько объяснений корреляции между гипокальциемией и тяжестью заболевания. Во-первых, более низкая концентрация кальция может отражать более высокую вирусную нагрузку и приводить к более длительному периоду выделения вируса. Во-вторых, концентрация кальция в сыворотке связана с защитной способностью против патогенных микроорганизмов. Наблюдательные исследования у пациентов в реанимационных отделениях продемонстрировали связь концентраций кальция и калия с риском аритмий и аритмических событий. Например, низкая концентрация кальция была связана с более длинным скорректированным интервалом QT (QTc) (> 440 мс); больший градиент кальция в сыворотке был связан с более высоким риском внезапной остановки сердца [Pun et al., 2013], а низкая концентрация калия была связана с повышенным риском внезапной остановки сердца. Уровень ионизированного кальция является заданной точкой для физиологических действий, включая электрофизиологию и сокращение мышц, и может быть более ценным показателем.

Помимо вышесказанного, нельзя недооценивать роль магния, который является кофактором 300 ферментативных реакций в организме. Он активирует АТФазу, которая обеспечивает функционирование насоса $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$ и способствует внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций. Гипомагниемия часто может возникать одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией. Многие неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты дисбаланса магния могут быть больше связаны с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией. Следовательно, при коррекции других электролитов важно контролировать уровень магния в физиологическом диапазоне. При тяжелой гипомагниемии может наблюдаться усиление автоматизма, что способствует развитию аритмии TdP (особая форма полиморфной желудочковой тахикардии, связанная с удлинением интервала QT), в то время как гипермагниемия может вызвать брадикардию, АВ-блокаду 1-й степени и удлинение интервала QT [Леонова, 2020]. В исследовании авторов, интервал QT и отклонения зубца Т стабилизировались после добавления в терапевтический комплекс магния; степень улучшения положительно коррелировала с уровнем сывороточного магния. Это может указывать на возможную кардиозащитную роль магния в восстановлении и поддержании электрической стабильности миокарда [Леонова, 2020]. Сам по себе магний не влияет на скоростную адаптацию периода реполяризации. Однако, являясь кофактором активности натрий-калиевой АТФ-азы, он, облегчая приток калия в клетки, стабилизирует мембранный потенциал, корректируя неадекватный процесс реполяризации [Umapathi et al., 2020].

Как следует из вышеизложенного, представляется важным исследование электролитного баланса в аспекте возникновения сердечных аритмий при коронавирусной инфекции. Опрос, организованный Обществом сердечного ритма (HRS) и направленный более чем 1 100 специалистам по кардиологической электрофизиологии по всему миру, показал, что фибрилляция предсердий была наиболее распространенной аритмией у госпитализированных пациентов с COVID, представленных у 142 (21 %), трепетание предсердий – у 37 (5,4 %), стойкую предсердную тахикардию – 24 (3,5 %) и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию – 39 (5,7 %) из 683 респондентов [Gopinathannair et al., 2020].

Сердечные аритмии, в том числе впервые возникшая фибрилляция предсердий, блокада сердца и желудочковые аритмии широко распространены – они встречаются у 17 % госпитализированных пациентов и 44 % пациентов в отделениях интенсивной терапии в исследовании 138 пациентов из провинции Ухань. В многоцентровой когорте Нью-Йорка 6 % из 4 250 пациентов с COVID-19 имели удлинённый скорректированный QT (QTc) > 500 мс на момент госпитализации [Richardson et al., 2020].

В исследовании Goyal и соавторов среди 393 пациентов с COVID-19 из отдельной когорты Нью-Йорка предсердные аритмии были более распространены среди пациентов, которым требовалась искусственная вентиляция легких, чем среди тех, кому не требовалась (17,7 % против 1,9 %) [Goyal et al., 2020].

Отчеты из Ломбардии показывают увеличение почти на 60 % частоты внебольничных остановок сердца во время пандемии COVID-19 2020 и 2021 годов по сравнению с аналогичным периодом времени в 2019 году. В недавнем исследовании, в котором участвовало почти 148 пациентов, почти одна десятая часть сообщила о регулярном учащённом сердцебиении во время течения коронавирусной инфекции [Baldi et al., 2020].

У пациентов с COVID-19 наблюдается несколько проявлений аритмий. Брадиаритмии описаны в литературе несколькими авторами. Сообщалось о преходящей полной атриовентрикулярной (AV) блокаде, требующей сердечно-легочной реанимации, у пациента с COVID-19, в другом случае – преходящей AV-блокады высокой степени, которая, как предполагалось, возникла в результате субклинического миокардита [Kir et al., 2020]. В серии случаев Не с соавторами у пациентов с COVID-19 была обнаружена преходящая полная AV-блокада наряду с временным возникновением Q3S1, что свидетельствует о



преходящей легочной гипертензии, вторичной по отношению к острому респираторному дистресс-синдрому. Наряду со случаями брадиаритмий у пациентов с COVID-19 были зарегистрированы тахикардии, включая фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии, а также желудочковые аритмии. Случаю мультифокальной желудочковой тахикардии предшествовали по данным ЭКГ эпизоды подъема сегмента ST у пациента с COVID-19 [He et al., 2020]. По данным Birchak и соавторов, в случае острой двусторонней тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19 позже развивается стойкая мономорфная желудочковая тахикардия с обмороком, требующим кардиоверсии [Birchak et al., 2020]. Кроме того, некоторые из «перепрофилированных лекарств», используемых для лечения COVID-19, имеют известный риск удлинения интервала QTc, что может привести к torsades de pointes (TdP). Бругада-подобная картина ЭКГ при поступлении была описана у пациента с COVID-19, у которого позже был кратковременный эпизод наджелудочковой тахикардии [Vidovich, 2020].

Клиницисты, ведущие пациентов с коронавирусом, должны быть осведомлены о потенциальных побочных эффектах ряда медикаментозных средств, применяемых в лечении вирусной инфекции. Различные антиретровирусные препараты взаимодействуют с сердечными препаратами, что необходимо учитывать и вносить соответствующие изменения в дозовый режим. На основании предварительных данных хлорохин/гидроксихлорохин и азатиоприн были предложены в качестве возможных терапевтических вариантов лечения COVID-19. Оба эти препарата удлиняют интервал QTc, поэтому при их назначении необходимо соблюдать осторожность. Их комбинации лучше избегать. Даже при использовании только хлорохина/гидроксихлорохина оправдана ежедневная запись ЭКГ для контроля интервала QT, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек и у тех, кто получает другой препарат, способный удлинить интервал QT [Information for clinicians..., 2021].

У пациентов с диагнозом COVID-19 для предотвращения удлинения интервала QT доказала свою эффективность стратегия поддержания уровней калия и магния выше 4 мэкв/л и 3 мг/дл соответственно. Это достигалось добавлением этих электролитов в состав инфузионной терапии. Больным с коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар оценивали исходное значение QTc, которое рассчитывали по формуле Базетта. Среднее значение QTc до лечения $\pm$ стандартное отклонение составило 417 ± 22 мсек. Лечение COVID-19 было начато при значении $QTc \geq 460$ мсек. Контролировались исходные значения калия и магния и на протяжении всего лечения, чтобы поддерживать их уровни выше упомянутых пороговых значений, предложенных национальным протоколом лечения пациентов с COVID-19. Интервалы QTc оценивались через день, чтобы отслеживать их удлинение. Полученные авторами результаты подтверждают необходимость тщательного мониторинга и коррекции электролитов во время лечения пациентов с инфекцией COVID-19, особенно у пациентов, принимающих (или принимавших) препараты, удлиняющие интервал QTc [Habibzadeh et al., 2020].

Наиболее частый неблагоприятный фон для развития аритмий создают нарушения электролитного баланса, нередко связанные с заболеваниями ятрогенного характера.

Чтобы максимально снизить риск развития нарушений сердечного ритма, которые могут оказать неблагоприятное влияние на исход заболевания, Sapp J.L. et al. (2020) приводят следующие рекомендации [Sapp et al., 2020]:

- 1) не назначать (если больной уже принимает – прекратить прием) лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QTc;

- 2) определить пациентов с низким риском развития аритмий, которые не нуждаются в динамическом измерении интервала QTc (отсутствие в анамнезе удлинения интервала QTc или необъяснимых обмороков, в семейном анамнезе – преждевременная сердечная смерть или лекарственная терапия, которая может удлинить интервал QTc).

Заключение

Ряд катионов – калий, магний и кальций – играют важную роль в развитии потенциала действия желудочков и распространении электрического импульса. Снижение их концентрации может способствовать развитию аритмий. В большинстве исследований, посвященных коронавирусной инфекции, сообщается, что COVID-19 всегда сопровождается электролитными нарушениями. Дисбаланс электролитов плазмы крови (гипокалиемия, гипомagneмизация и гипокальциемия) напрямую связан со степенью тяжести заболевания. Исходя из этого, больным COVID-19 показаны определение, тщательный мониторинг концентрации электролитов плазмы крови, коррекция электролитных нарушений при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией.

Измерение интервала QT (по данным ЭКГ) является обязательным до назначения медикаментозной терапии. При умеренном удлинении интервала QTс лечение может быть назначено при условии назначения лекарств, существенно не влияющих на длительность интервала QTс, и коррекции электролитного дисбаланса. При значительном удлинении интервала QTс необходимо избегать назначения препаратов, которые могут удлинять интервал QTс.

Список литературы

- Леонова МВ. 2020. Лекарственно-индуцированные аритмии. Медицинский совет 2020; 21: 214–224.
- Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B. 2020. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 2: 91–96.
- Baldi E., Sechi G., Mare C., Canevari F., Brancaglione A., Primi R., Klersy C., Palo A., Contri E., Ronchi V., Beretta G., Reali F., Parogni P., Facchin F., Bua D., Rizzi U., Bussi D., Ruggeri S., Visconti L., Savastano S., Lombardia CARE Researchers. 2020. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *New England Journal of Medicine* 2020; 383 (5): 496–498.
- Bansal M. 2020. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrom. Clinical Research & Reviews* 2020; 3: 247–250.
- Berni A., Malandrino D., Parenti G., Maggi M., Poggesi L., Peri A. 2020. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *Journal of endocrinological investigation* 2020; 43: 1137–1139.
- Birchak J., Khan A., Singh G., Schuger C., Maskoun W. 2020. An unusual case of sustained ventricular tachycardia from acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75: 2820–2820.
- Chen D., Li X., Song Q., Hu C., Su F., Dai J., Ye Y., Huang J., Zhang X. 2020. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open* 2020; 3 (6): e2011122-e2011122.
- Clausen T., Brocks K., Ibsen H. 1988. Hypokalemia and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Acta medica Scandinavica* 1988; 6: 531–537.
- Crop M., Hoorn E., Lindermans J., Zietse R. 2007. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22: 3471–3477.
- Di Filippo L., Formenti A., Rovere-Querirni P., Carlucci M., Conte C., Ciceri F., Zangrillo A., Giustina A. 2020. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020; 3: 475–478.
- Gopinathannair R., Merchant F., Lakkireddy D., Etheridge S., Feigofsky S., Han J., Kabra R., Natale A., Poe S., Saha S., Russo A. 2020. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2020; 59: 329–336.
- Goyal P., Choi J., Pinheiro L., Schenck E., Chen R., Jabri A., Satlin M., Campion T., Nahid M., Ringel J., Hoffman K., Alshak M., Li H., Wehmeyer G., Rajan M., Reshetnyak E., Hupert N., Horn E., Martinez F., Gulick R., Safford M. 2020. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (24): 2372–2374.



- Habibzadeh P., Moghadami M., Lankarani K. 2020. The effect of potential therapeutic agents on QT interval in patients with COVID-19 Infection: The importance of close monitoring and correction of electrolytes. *Med Hypotheses* 2020; 143: 109847.
- He J., Wu B., Chen Y., Tang J., Liu Q., Zhou S., Chen C., Qin Q., Huang K., Lv J., Chen Y., Peng D. 2020. Characteristic electrocardiographic manifestations in patients with COVID-19. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36 (6): 966. e1-966.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Chang Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020; 395 (10223): 497–506.
- Information for clinicians on therapeutic options for COVID-19 patients. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>, Accessed 28nd Nov 2021.
- Ketteler M., Block G., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C., McCann L., Moe S., Shroff R., Tonelli M., Toussaint N., Vervloet M., Leonard M. 2017. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 2017; 92 (1): 26–36.
- Kir D., Mohan C., Sancassani R. 2020. Heart brake: an unusual cardiac manifestation of COVID-19. *Case Reports* 2020; 2 (9): 1252–1255.
- Kuipers S., Klouwenberg P., Cremer O. 2014. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Critical care*. 2014; 6: 1–9.
- Li X., Chen D., Hu C., Su F., Dai J., Ye Y., Huang J., Zhang X. 2020. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020; 25: 3120–3128.
- Lippi G., South A., Henry B. 2020. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of clinical biochemistry* 2020; 57(3): 262–265.
- Pun P., Horton J., Middleton J. 2013. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013; 5: 797–803.
- Richardson S., Hirsch J., Nrasimhan M., Crawford J., McGinn T., Davidson K., Barnaby D., Becker L., Chelico J., Cohen S., Cookingham J., Coppa K., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T., Hirschwerk D., Kim E., Kozel Z., Marrast L., Mogavero J., Osorio G., Qiu M., Zanos T. 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama* 2020; 20: 2052–2059.
- Sapp J., Alqarawi W., MacIntyre C., Tadros R., Steinberg C., Roberts J., Laksman Z., Healey J., Krahn A. 2020. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36 (6): 948–951.
- Shao F., Xu S., Ma X., Xu Z., Lyu J., Ng M., Cui H., Yu C., Zhang Q., Sun P., Tang Z. 2020. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation* 2020; 151: 18–23.
- Shi S., Qiu M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. 2020. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology* 2020; 7: 802–810.
- Straus M., Tang T., Lai A., Flegel A., Bidon M., Freed J., Danial S., Whittaker G. 2020. Ca²⁺ ions promote fusion of Middle East respiratory syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity. *Journal of virology* 2020; 94(13): e00426-20.
- Umapathi K.K., Lee S., Jacobson J., Jandeska S., Nguyen H. 2020. Magnesium Supplementation Shortens Hemodialysis-Associated Prolonged QT. *Cureus* 2020; 12: 170–177.
- Vidovich M.I. 2020. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JACC. Case reports* 2020; 9: 1245–1249.

References

- Leonova MV. 2020. Lekarstvenno-inducirovannye aritmii [Drug-induced arrhythmias]. *Medicinskij sovet* 2020; 21: 214–224.

- Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B. 2020. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 2: 91–96.
- Baldi E., Sechi G., Mare C., Canevari F., Brancaglione A., Primi R., Klersy C., Palo A., Contri E., Ronchi V., Beretta G., Reali F., Parogni P., Facchin F., Bua D., Rizzi U., Bussi D., Ruggeri S., Visconti L., Savastano S., Lombardia CARE Researchers. 2020. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *New England Journal of Medicine* 2020; 383 (5): 496–498.
- Bansal M. 2020. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrom. Clinical Research & Reviews* 2020; 3: 247–250.
- Berni A., Malandrino D., Parenti G., Maggi M., Poggesi L., Peri A. 2020. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *Journal of endocrinological investigation* 2020; 43: 1137–1139.
- Birchak J., Khan A., Singh G., Schuger C., Maskoun W. 2020. An unusual case of sustained ventricular tachycardia from acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75: 2820–2820.
- Chen D., Li X., Song Q., Hu C., Su F., Dai J., Ye Y., Huang J., Zhang X. 2020. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA network open* 2020; 3 (6): e2011122-e2011122.
- Clausen T., Brocks K., Ibsen H. 1988. Hypokalemia and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Acta medica Scandinavica* 1988; 6: 531–537.
- Crop M., Hoorn E., Lindermans J., Zietse R. 2007. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22: 3471–3477.
- Di Filippo L., Formenti A., Rovere-Querirni P., Carlucci M., Conte C., Ciceri F., Zangrillo A., Giustina A. 2020. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020; 3: 475–478.
- Gopinathannair R., Merchant F., Lakkireddy D., Etheridge S., Feigofsky S., Han J., Kabra R., Natale A., Poe S., Saha S., Russo A. 2020. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2020; 59: 329–336.
- Goyal P., Choi J., Pinheiro L., Schenck E., Chen R., Jabri A., Satlin M., Campion T., Nahid M., Ringel J., Hoffman K., Alshak M., Li H., Wehmeyer G., Rajan M., Reshetnyak E., Hupert N., Horn E., Martinez F., Gulick R., Safford M. 2020. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (24): 2372–2374.
- Habibzadeh P., Moghadami M., Lankarani K. 2020. The effect of potential therapeutic agents on QT interval in patients with COVID-19 Infection: The importance of close monitoring and correction of electrolytes. *Med Hypotheses* 2020; 143: 109847.
- He J., Wu B., Chen Y., Tang J., Liu Q., Zhou S., Chen C., Qin Q., Huang K., Lv J., Chen Y., Peng D. 2020. Characteristic electrocardiographic manifestations in patients with COVID-19. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36 (6): 966. e1-966.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Chang Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet* 2020; 395 (10223): 497–506.
- Information for clinicians on therapeutic options for COVID-19 patients. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>, Accessed 28nd Nov 2021.
- Ketteler M., Block G., Evenepoel P., Fukagawa M., Herzog C., McCann L., Moe S., Shroff R., Tonelli M., Toussaint N., Vervloet M., Leonard M. 2017. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 2017; 92 (1): 26–36.
- Kir D., Mohan C., Sancassani R. 2020. Heart brake: an unusual cardiac manifestation of COVID-19. *Case Reports* 2020; 2 (9): 1252–1255.
- Kuipers S., Klouwenberg P., Cremer O. 2014. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Critical care*. 2014; 6: 1–9.



- Li X., Chen D., Hu C., Su F., Dai J., Ye Y., Huang J., Zhang X. 2020. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020; 25: 3120–3128.
- Lippi G., South A., Henry B. 2020. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of clinical biochemistry* 2020; 57(3): 262–265.
- Pun P., Horton J., Middleton J. 2013. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013; 5: 797–803.
- Richardson S., Hirsch J., Nrasimhan M., Crawford J., McGinn T., Davidson K., Barnaby D., Becker L., Chelico J., Cohen S., Cookingham J., Coppa K., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T., Hirschwerk D., Kim E., Kozel Z., Marrast L., Mogavero J., Osorio G., Qiu M., Zanos T. 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama* 2020; 20: 2052–2059.
- Sapp J., Alqarawi W., MacIntyre C., Tadros R., Steinberg C., Roberts J., Laksman Z., Healey J., Krahn A. 2020. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36(6): 948–951.
- Shao F., Xu S., Ma X., Xu Z., Lyu J., Ng M., Cui H., Yu C., Zhang Q., Sun P., Tang Z. 2020. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation* 2020; 151: 18–23.
- Shi S., Qiu M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. 2020. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology* 2020; 7: 802–810.
- Straus M., Tang T., Lai A., Flegel A., Bidon M., Freed J., Danial S., Whittaker G. 2020. Ca²⁺ ions promote fusion of Middle East respiratory syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity. *Journal of virology* 2020; 94 (13): e00426-20.
- Umapathi K.K., Lee S., Jacobson J., Jandeska S., Nguyen H. 2020. Magnesium Supplementation Shortens Hemodialysis-Associated Prolonged QT. *Cureus* 2020; 12: 170–177.
- Vidovich M.I. 2020. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JACC. Case reports* 2020; 9: 1245–1249.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерий Иванович Вишнеvский, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры внутренних болезней, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

Юлия Николаевна Панина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

Матвей Вадимович Вишнеvский, студент, медицинский институт ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valerii I. Vishnevskij, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Julia N. Panina, Candidate of medical sciences, of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Matvei V. Vishnevskij, student of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

СТОМАТОЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК 616.289

DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-65-78

Устранение дефектов нижней челюсти с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе

Кадыров М.Х.¹, Ходжамурадов Г.М.², Кадыров М.М.¹, Одинаев М.Ф.²,
Микляев С.В.¹, Свистунов С.В.¹

¹ Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина,
Россия, 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93;

² Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии,
Республика Таджикистан, 734000, г. Душанбе, ул. Санои, 33
E-mail: maruf_70@mail.ru

Аннотация. Авторы статьи представляют успешные результаты хирургического лечения 18 больных с дефектами нижней челюсти, с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС). С целью диагностики в предоперационном периоде и после выполнения вмешательства применялись следующие способы: изучение гемограммы, ортопантомография, рентгеновская компьютерная томография, контрастная ангиография, лазерная доплерография, изготовление хирургического шаблона – недостающей части нижней челюсти и изучение диагностических моделей челюстей. Особое внимание уделено тщательной подготовке реципиентной зоны и моделированию сложносоставного аутооттрансплантата малоберцовой кости. Применялись реваскуляризированные плюснефаланговые аутооттрансплантаты второго пальца стопы и малоберцовой кости. Для восстановления функции височно-нижнечелюстного сустава использовались титановые эндопротезы мышечного отростка либо непораженная головка нижней челюсти самого пациента. У 2 больных для последующей ортопедической реабилитации одномоментно в аутооттрансплантатах малоберцовой кости установлены дентальные имплантаты. Для оценки эффективности оперативного лечения учитывались восстановление функции жевания, глотания, речи, симметричность контуров лица и отсутствие нарушений со стороны донорской зоны. Рекомендуется использование указанных методов хирургического лечения больных с концевыми дефектами нижней челюсти различной протяженности и генеза. Во всех случаях получены хорошие результаты лечения.

Ключевые слова: дефект нижней челюсти, экзартикуляция височно-нижнечелюстного сустава, ангиосома, свободный реваскуляризированный аутооттрансплантат малоберцовой кости, микрохирургическая техника, артропластика височно-нижнечелюстного сустава

Для цитирования: Кадыров М.Х., Ходжамурадов Г.М., Кадыров М.М., Одинаев М.Ф., Микляев С.В., Свистунов С.В. 2022. Устранение дефектов нижней челюсти с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 65–78. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-65-78



Restoration of defects of the mandible with exarticulation in the temporomandibular joint

Marufzhon Ch. Kadyrov ¹, Gafur M. Chodjamurodov ², Maksudzhon M. Kadyrov ¹,
Mirali F. Odinaev ², Stanislav V. Miklyaev ¹, Sergey V. Svistunov ¹

¹ Tambov State University named after G.R. Derzhavin,
93 Sovetskaya St., Tambov 392000, Russia;

² Republican Scientific Center of cardiovascular surgery,
33 Sanoi St., Dushanbe 734000, Republic of Tajikistan
E-mail: maruf_70@mail.ru

Abstract. The authors present successful results surgical treatment of 18 patients with defects of mandible with exarticulation in the remporomandibular joint. For the purpose of diagnosis in the preoperanive period and after the intervention, the following methods were used: study of hemogram, orthopantomography, X-ray computed tomography, contrast angiography, laser dopplerography, production of a surgical template – the missing part of the lower jaw and study of diagnostic models of the jaws. Patricular attention is paid to careful preparation of the recipient zone and modeling of a composite fibula autograft. Revascularized metatarsophalangeal autografts of the second toe and fibula were used. To restore the function of the temporomandibular joint, titanium endoprotheses of the condylar process or unaffected head of the mandible of the patient himself were used. In 2 patients, for subsequent orthopedic rehabilitation at the same time, dental implants were installed in autografts of the fibula. To assess the effectiveness of surgical treatment, the restoration of the function of chewing, swallowing, speech, the symmetry of facial contours and the absence of disturbances from the donor area were taken into account. The use of these methods of surgical treatment of patients with end defects of the lower jaw of varios lengts and genesis is recommended. In all cases good treatment results were obtained.

Keywords: defect of mandible, exarticulation of temporomandibular joint, angiosom, free revascularized fibula autotransplant, microsurgical technic, arthroplasty of temporomandibular joint

For citation: Kadyrov M.Ch., Chodjamurodov G.M., Kadyrov M.M., Odinaev M.F., Miklyaev S.V., Svistunov S.V. 2022. Restoration of defects of the mandible with exarticulation in the temporomandibular joint. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 65–78 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-65-78

Введение

Известно, что нижняя челюсть – единственная подвижная кость среди других костей лицевого скелета. Если учитывать, что височно-нижнечелюстной сустав является функциональным центром зубочелюстной системы, то можно оценить значение нижней челюсти в процессе жизнедеятельности человека вообще и для эффективности акта жевания в частности. С момента применения первой свободной пересадки аваскулярного костного аутотрансплантата прошло достаточно времени (примерно более 120 лет). Причиной образования дефектов нижней челюсти и нижней зоны лица разнообразные и среди них видное место занимают пострезекционные [Кадыров и др., 2018; Кропотов и др., 2018]. На сегодняшний день в практике челюстно-лицевого хирурга возникают некоторые дискуссионные вопросы по поводу замещения дефектов нижней челюсти более или менее протяженного характера с вычленением сустава. Это, прежде всего, проблемы устранения этих дефектов, то есть каким трансплантатом и как перестраиваются органотипичные костные регенераты, несущие столь тяжелую функциональную нагрузку, и т. д. Если формируется дефект нижней челюсти в направлении от проксимальной к дистальной части, то появляется необходимость и в восстановлении элементов сложного, комбинированного, неконгруэнтного, синхронно и парнодействующего височно-нижнечелюстного сустава с долговечной функцией [Ермолин и др., 2021; Resnick et al., 2018]. Предложено много спо-

собов артропластики с применением различных биологических (аутооттрансплантаты, аллотрансплантаты или их комбинация) и небиологических (имплантаты из сплавов титана, углерода, керамики, сапфира) материалов. Для достижения удовлетворительных результатов хирургического лечения широкое применение нашли современные способы размещения и моделирования аутооттрансплантатов [Sawh-Martinez et al., 2017; Tarsitano et al., 2017]. Каждые используемые методы обладают как положительными качествами, так и отрицательными моментами. Наиболее сложной задачей считается устранение протяженных дефектов нижней челюсти, или когда его резекция сопровождается образованием комбинированных дефектов, т. е. с сопутствующими изъянами мягких тканей внутри или вне ротовой локализации [Kakarala et al., 2018; Parise et al., 2018; Van Gemert et al., 2018; Zhang et al., 2019; Lee et al., 2020; Navarro Suellar et al., 2020; Shanon et al., 2020; Hurczulack et al., 2021; Fliss et al., 2021]. По этой причине рассматриваемая тема остаётся актуальной и по сей день.

Целью исследования явилась оценка эффективности устранения концевых (дистальных) дефектов нижней челюсти различной протяженности с применением реваскуляризированных аутооттрансплантатов.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в отделении реконструктивной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан за период с 1998 по 2019 гг. находились 18 больных с менее и более протяженными дефектами нижней челюсти с отсутствием суставных отростков и иногда с сопутствующими недостатками мягких тканей (со стороны полости рта – у 4-х и наружных кожных покровов – у 2-х больных). Возраст пациентов варьировал от 16 до 72 лет. Мужчин было 13, женщин – 5. В плане диагностики и предоперационной подготовки были проведены следующие методы исследования: основные клинические и дополнительные способы обследования. К последним относятся изучение гемограммы, ортопантомография, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), контрастная ангиография, лазерная доплерография, изготовление диагностических моделей челюстей и маски лица. В послеоперационном периоде после устранения дефектов использовали следующие методы оценки и изучения жизнеспособности пересаженных аутооттрансплантатов: оценка капиллярной реакции пересаженного сложносоставного аутооттрансплантата, пульсоксиметрия, доплерографическое исследование питающих сосудов, ортопантомография и зонография. Для выполнения более инвазивного метода – контрастной ангиографии – выбирали соответствующие сосуды и осуществляли изучение питающих сосудов, определенных ангиосом. Одномоментно исследовали наличие пригодных сосудов в реципиентной зоне при помощи неинвазивного метода – лазерной доплерографии. Для выполнения контрастных исследований сосудов применили водорастворимые контрастные вещества – верографин и урографин. В зависимости от протяженности, величины, состава тканей дефектов нижней зоны лица использовали следующие реваскуляризированные комплексы тканей: реваскуляризированный плюснефаланговый аутооттрансплантат второго пальца стопы, реваскуляризированный аутооттрансплантат малоберцовой кости (МБК) в комбинации с эндопротезом височно-нижнечелюстного сустава, реваскуляризированный малоберцовый аутооттрансплантат в комбинации с непораженной суставной головкой нижней челюсти самого пациента, реваскуляризированный малоберцовый аутооттрансплантат в комбинации с суставной головкой нижней челюсти самого пациента с одномоментно установленными дентальными имплантатами (см. таблицу). По показаниям, для устранения сопутствующих дефектов мягких тканей лица или слизистой полости рта выкраивали аутооттрансплантаты с кожной подушкой (у шести пациентов).



Таблица
Table

Распределение больных с концевыми дефектами нижней челюсти и нижней зоны лица в зависимости от этиологии, способа устранения дефекта, количества больных и исхода пластики
Distribution of patients with end defects of the mandible and lower face zone depending on etiology, method of defect elimination, the number of patients and the outcomes of plastic surgery

№	Этиология дефекта нижней челюсти	Способ устранения дефекта нижней челюсти с экзартикуляцией в ВНЧС	Количество больных	Исход пластики нижней челюсти и нижней зоны лица
1	Кондилэктомия по поводу анкилоза ВНЧС	Реваскуляризированными плюснефаланговыми аутооттрансплантатами второго пальца стопы	8	Неглубокие нагноения раны у трех больных. Полное восстановление функции ВНЧС.
2	Гемимандибулярные дефекты	Реваскуляризированными аутооттрансплантатами малоберцовой кости в комбинации с эндопротезами височно-нижнечелюстного сустава	4	Девиация эндопротеза у одного пациента. Полное устранение дефекта и восстановление функции ВНЧС.
3	Гемимандибулярные дефекты	Реваскуляризированными малоберцовыми аутооттрансплантатами в комбинации с непораженной суставной головкой нижней челюсти самого пациента	4	Устранение дефекта и восстановление функции ВНЧС у всех больных.
4	Обширные дефекты (больше половины) нижней челюсти	Реваскуляризированными малоберцовыми аутооттрансплантатами в комбинации с суставными головками нижней челюсти самого пациента с одномоментно установленными дентальными имплантатами	2	Устранение дефекта и восстановление жевательной эффективности и функции ВНЧС у всех больных.

Для подтверждения приводим выписку из истории болезни пациента с непосредственным и отдаленным результатами хирургического лечения.

Больной С., 1985 г. р., поступил в отделение реконструктивной микрохирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения республики Таджикистан с диагнозом: аденоидно-кистозная опухоль тела и ветви нижней челюсти справа. Под назоинтубационным наркозом произведена резекция тела и ветви нижней челюсти и патологически измененной слизистой оболочки челюстно-язычного желобка справа с одномоментной пластикой реваскуляризированным кожно-костным аутооттрансплантатом малоберцовой кости в комбинации с непораженной головкой нижней челюсти самого пациента. Головка нижней челюсти фиксирована к проксимальной части костного аутооттрансплантата экстракорпорально. Между сосудами аутооттрансплантата и лицевыми сосудами наложены микроанастомозы способами «конец в конец» при помощи узловых швов (Prolen 8/0). Кожный лоскут использован для замещения дефекта слизистой оболочки дна полости рта. Послеоперационный период протекал гладко. Швы из раны лица сняты на седьмые сутки и из донорской зоны на 12 сутки. Заживление ран первичными натяжениями. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное долечивание в поликлинику по месту жительства.



Рис. 1. Внешний вид пациента с адамантиномой нижней челюсти справа
Fig. 1. Appearance of a patient with ameloblastom of the lower jaw on the right



Рис. 2. Вид сбоку
Fig.2. Side view



Рис. 3. Картина «мыльных пузырей» на рентгенограмме
Fig. 3. «Soap bubbles» on x-ray



Рис. 4. Разметки для доступа к очагу поражения и сосудов шеи
Fig.4. Marking for access to the lesion and neck vessels

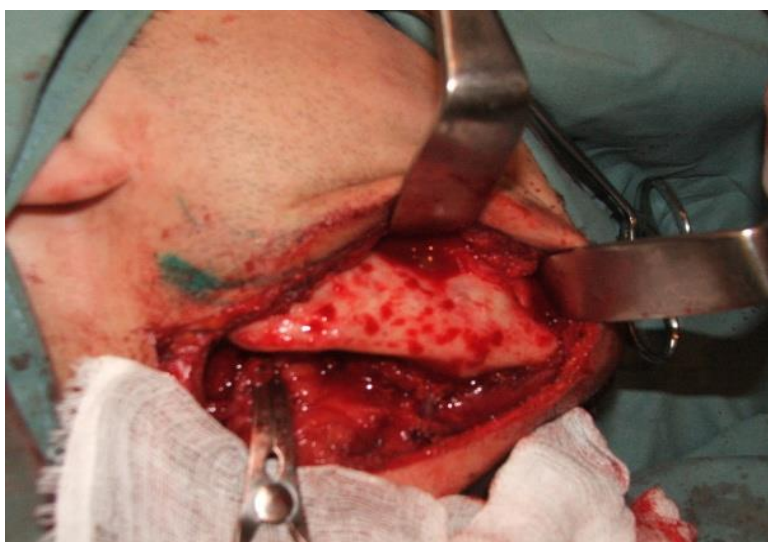


Рис. 5. Пораженная половина нижней челюсти обнажена
Fig. 5. The affected half of the mandible is expose



Рис. 6. Резецированная часть. Вид с вестибулярной стороны
Fig. 6. Resected part. View from the vestibular side



Рис. 7. Вид макропрепарата с язычной стороны
Fig. 7. View of the macropreparation from the lingual side

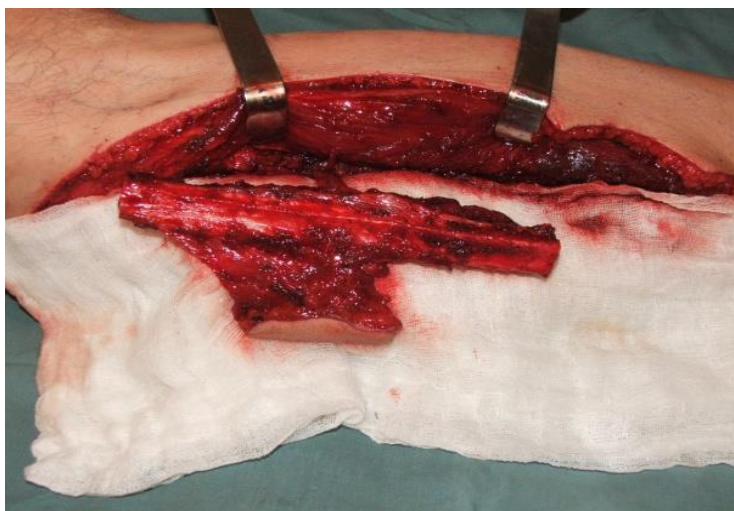


Рис. 8. Выкроенный трансплантат МБК на питающих сосудах
Fig. 8. Harvesting fibula graft on feeding vessels



Рис. 9. Резекция неповрежденной суставной головки нижней челюсти
Fig. 9. Resection of the unaffected articular head of mandible

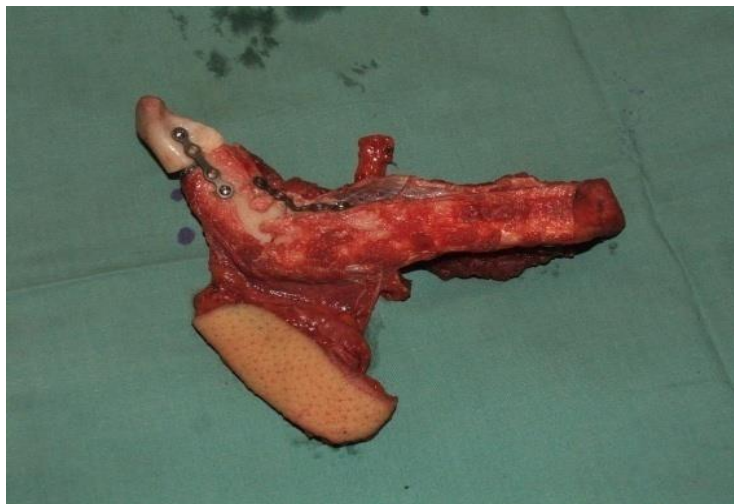


Рис. 10. Окончательно моделированный аутотрансплантат МБК
Fig. 10. The final modeled fibular autograft

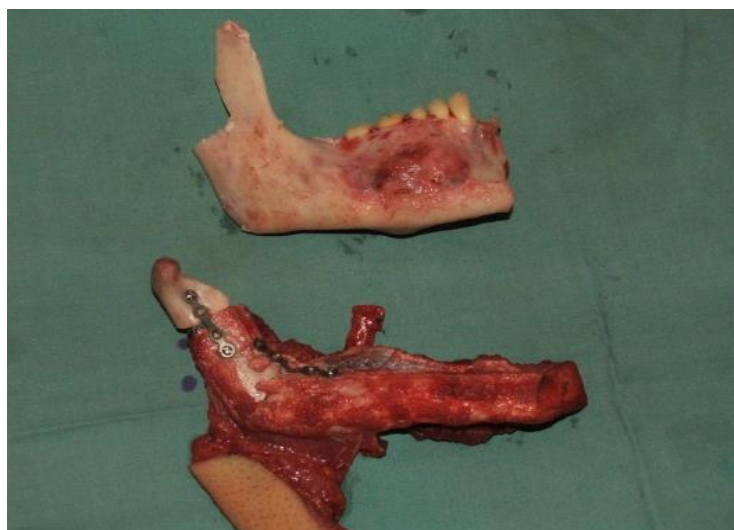


Рис. 11. Угол нижней челюсти и угол на трансплантате совпадают с нормой
Fig. 11. The angle of the mandible and the angle on the graft match the norm



Рис. 12. Вид снизу. Формирован подбородочный изгиб и фиксирован
Fig. 12. Bottom view. The chin curve is formed and fixed



Рис. 13. Окончательный вид раны после операции
Fig. 13. Final wound after surgery

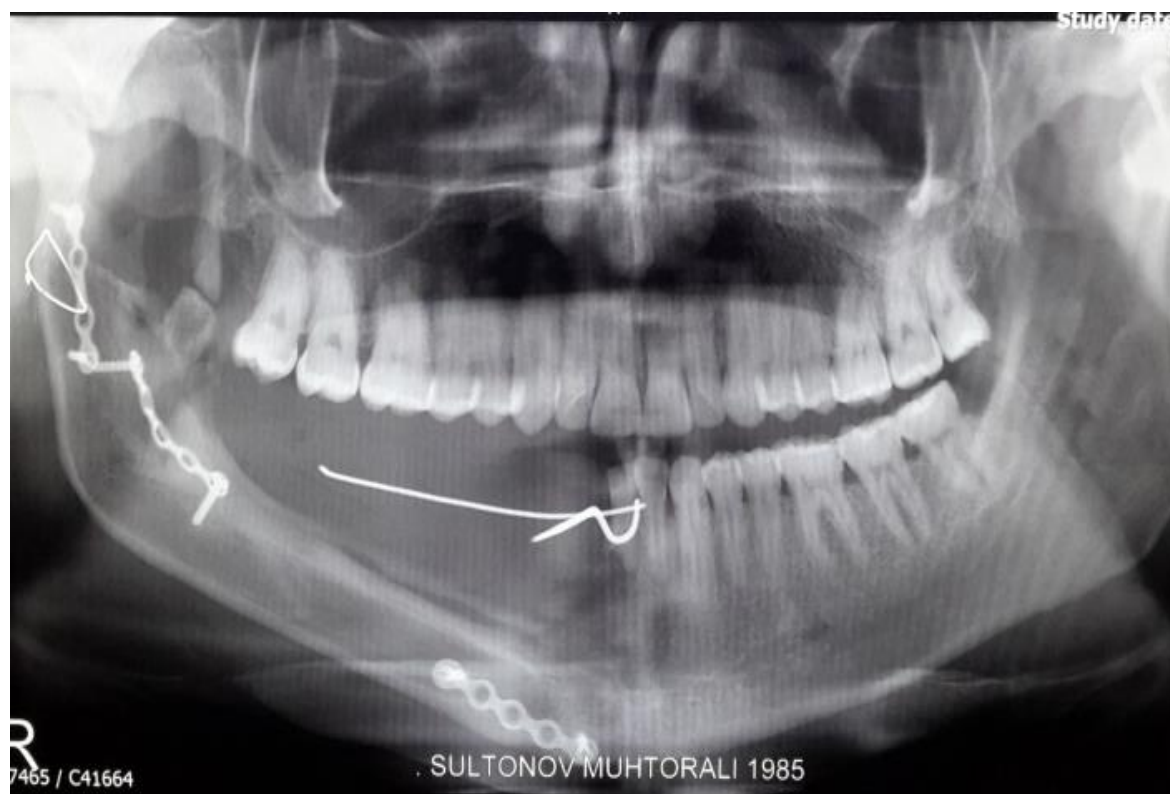


Рис. 14. Ортопантограмма через 5 лет. Контуры обеих половин нижней челюсти симметричные.
Пересаженная головка не резорбирована и его экскурсия совершается в полном объеме
Fig. 14. Orthopantomogram after 5 years. The contours of both halves of the mandible are symmetrical.
The transplanted head is not resorbed and its excursion is completed in full



Рис. 15. Отдаленный результат лечения спустя 13 лет
Fig. 15. Long-term outcome of treatment after 13 years



Рис. 16. Вид сбоку. Контуры нижней зоны лица восстановлены полностью
Fig. 16. Side view. The contours of the lower zone of the face are completely restored



Рис. 17. Ортопедическая реабилитация. Пациент успешно пользуется частичным съемным пластинчатым протезом

Fig. 17. Orthopedic rehabilitation. The patient successfully uses a partial removable plate prosthesis (overdenture)

Полученные результаты

Во всех случаях получены хорошие и удовлетворительные результаты лечения. Для оценки результатов хирургического лечения пациентов использовали пятибалльную систему. При этом критериями оценки служили следующие показатели: восстановление контуров нижней зоны лица; степень открывания рта; возможность акта глотания; восстановление речевой и жевательной функции; консолидация и гипертрофия пересаженного костного трансплантата. Заживление раны первичными натяжениями, идеальное восстановление контуров нижней трети лица, открывание рта в полном объеме, безболезненное глотание, внятная речь, эффективное жевание, полная консолидация и некоторая гипертрофия костного аутоотрансплантата оценивались как хороший результат проведенного лечения. При отсутствии двух критериев результат отнесен к неудовлетворительному. Из общего количества пациентов в 3-х случаях развилось поверхностное нагноение раны в реципиентных зонах. Произведено разведение краев раны с дренированием. Назначены антибактериальные препараты. Произошло заживление раны без потери костных трансплантатов. В одном наблюдении потребовалась повторная операция по поводу устранении смещения эндопротеза за пределом суставной ямки (см. таблицу).

Обсуждение

Пациенты с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области требуют от хирурга, выполняющего восстановление этих недостатков, особого изучения, планирования, подготовки, сложных и высокотехнологичных операций и правильного послеоперационного ухода. Кроме того, полноценная медицинская реабилитация считается законченной тогда, когда выполняется комплексное лечение с целью восстановления жевательной эффективности. Поэтому необходимо консолидированное сотрудничество специалистов: челюстно-лицевого хирурга, трансплантолога, врачей-стоматологов: ортопеда и ортодонта.

Выводы

1. Использование реваскуляризированного плюснефалангового аутоотрансплантата стопы при менее выраженных дефектах суставной головки, головки и ветви нижней челюсти позволяет полноценно замещать дефект, восстановить функцию нарушенного сочленения и при необходимости устранить сопутствующую недоразвитию на стороне поражения.



2. Для замещения более протяженных дефектов нижней челюсти, сочетающихся с отсутствием головки, необходимо первоначальное применение правильно моделированных костных аутотрансплантатов в сочетании с металлическими аналогами головки для восстановления функции ВНЧС.

3. Необходимым интраоперационным условием должна стать жесткая фиксация аутотрансплантатов к культю нижней челюсти.

4. Применение ранней механической нагрузки вновь сформированного сустава вызывает более выраженную перестройку саженца и раннее восстановление подвижности в сложном сочленении.

5. Возможно использование непораженной головки нижней челюсти самого пациента после резекции экстракорпорально вместе с реваскуляризированным аутотрансплантатом МБК для восстановления функции ВНЧС.

Список литературы

- Ермолин В.И., Чкадуа Т.З., Романовский М.А. 2021. Реконструкция височно-нижнечелюстного сустава с применением аллопластических материалов: старые идеи и новые концепции. *Стоматология*; 100 (4): 127–131.
- Кадыров М.Х., Ходжамуратов Г.М., Одинаев М.Ф., Кадыров М.М., Кабиров Е. 2018. Реабилитация больного с рецидивом анкилоза височно-нижнечелюстного сустава. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2: 54–60.
- Кропотов М.А., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю., Яковлева Л.П., Лысов А.А. 2017. Реконструкция височно-нижнечелюстного сустава при сегментарной резекции нижней челюсти с экзартикуляцией по поводу первичных и вторичных опухолей нижней челюсти. *Альманах клинической медицины*. 45 (6): 486–494. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-6-486-494.
- Fliss E., Yanko R., Bracha G., Teman R., Amir A., Horowitz G., Muhanna N., Fliss D.M., Gur E., Zaretski A. 2021. The evolution of the free fibula flap for head and neck reconstruction: 21 years of experience with 128 flaps. *J. Reconstr. Microsurg*. 37 (4): 372–379.
- Hurczulack M.V., Gucbur M.I., Ramos G.H.A., da Silva A.B., Sassi L.M. 2021. Results of a novel technique for increasing bone contact and stability in mandibular reconstruction with microvascularized fibula flap. *J. Maxillofac. Oral. Surg.* <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01536-x>.
- Kakarala K., Shnyder Y., Tsue T.T., Girod D.A. 2018. Mandibular reconstruction. *Oral. Oncol*. 77: 111–7.
- Lee Z-Hye, M.D.; Alfonso Allyson R. B.S., B.A.; Ramly Elie P. M.D., Kantar Rami S., M.D.; Yu Jason W., D.M.D., M.D.; Daar David, M.D., M.B.A.; Hirsch David L., M.D., D.D.S.; Jacobson Adam, M.D.; Levine Jamie P., M.D. 2020. The latest evolution in virtual surgical planning: customized reconstruction plates in free fibula flap mandibular reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg*. 146 (4): 872–879.
- Navarro Cuéllar C., Ochandiano Caicoya S., Navarro Cuéllar I., Valladares Pérez S., Fariña Sirandoni R., Antúnez-Conde R., Díez Montiel A., Sánchez Pérez A., López López A.M., Navarro Vila C., Salmerón Escobar J.I. 2020. Vertical ridge augmentation of fibula flap in mandibular reconstruction: A comparison between vertical distraction, double-barrel flap and iliac crest graft. *J. Clin. Med*. 10 (1): 101.
- Parise G.K., Guebur M.I., Ramos G.H.A., Groth A.K., da Silva A.B.D., Sassi L.M. 2018. Evaluation of complications and flap losses in mandibular reconstruction with microvascularized fibula flap. *Oral. Maxillofac. Surg*. 22 (3): 281–4.
- Resnick C.M., Genuth J., Calabrese C.E. 2018. Temporomandibular joint ankyloses after ramus construction with free fibula flaps in children with hemifacial macrosomia. *J. Oral. Maxillofac. Surg*; 76: 2001. e1-2001.e15.
- Sawh-Martinez R., Parsaei Y., Wu R., Lin A., Metzler P., DeSesa C., Steinbacher D.M. 2017. Improved temporomandibular joint position after 3-dimensional planned mandibular reconstruction. *J. Oral. Maxillofac. Surg*. 75 (1): 197–206. doi: 10.1016/j. joms. 2016.07.032.
- Shannon M. Malloy, Wouter J. Dronkers, Brian I. Labow. 2020. Outcomes following Microvascular Mandibular Reconstruction in Pediatric Patients and Young Adults. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. Nov; 8 (11): e3243.

- Tarsitano A., Battaglia S., Ramieri V., Cascone P., Ciocca L., Scotti R., Marchetti C. 2017. Short-term outcomes of mandibular reconstruction in oncological patients using a CAD/CAM prosthesis including a condyle supporting a fibular free flap. *J. Craniomaxillofacial Surg.* 45 (2): 330-7. doi: 10.1016/j.jcms. 2016.12.006.
- Van Gemert J.T.M., Abbink J.H., van Es R.J.J., Rosenberg A.J.W.P., Koole R., Van Cann E.M. 2018. Early and late complication in the reconstructed mandible with free fibula flaps. *J. Surg. Oncol.* 117 (4): 773–80.
- Zhang Z.L., Wang S., Sun C.F., Xu Z.F. 2019. Miniplates versus reconstruction plates in vascularized osteocutaneous flap reconstruction of the mandible. *J. Craniofac. Surg.* 30 (2): e119–125.

References

- Ermolyn V.I., Chkadua T.Z., Romanovskiy M.A. Rekonstruktsiya visochno-nizhnechelustnogo sustava s primeneniem alloplasticheskikh materialov: starie idei i novye konsepsii [Temporomandibular Joint Reconstruction Using Alloplastic Materials: Old Ideas and New Concepts]. *Stomatologiya.* 2021; 100 (4): 127–131.
- Kady`rov M.X., Xodzhamuradov G.M., Odinaev M.F., Kady`rov M.M., Kabirov E. 2018. Reabilitatsiya bol`nogo s recidivom ankiloza visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Rehabilitation of patient with ankyloses of temporomandibular joint]. *Annaly` plasticheskoy, rekonstruktivnoy i e`steticheskoy xirurgii.* 2: 54–60.
- Kropotov M.A., Sobolevskiy V.A., Dikov Yu.Yu., Yakovleva L.P., Ly`sov A.A. 2017. Rekonstruktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava pri segmentarnoy rezekcii nizhnej chelyusti s e`kzartikulyatsiej po povodu pervichny`x i vtorichny`x opuxoley nizhnej chelyusti [Temporomandibular joint reconstruction after segmental mandibulectomy in patients with primary and secondary tumors of the mandible]. *Al`manax klinicheskoy mediciny`.* 45 (6): 486–494. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-6-486-494.
- Fliss E., Yanko R., Bracha G., Teman R., Amir A., Horowitz G., Muhanna N., Fliss D.M., Gur E., Zaretski A. 2021. The evolution of the free fibula flap for head and neck reconstruction: 21 years of experience with 128 flaps. *J. Reconstr. Microsurg.* 37 (4): 372–379.
- Hurczulack M.V., Gucbur M.I., Ramos G.H.A., da Silva A.B., Sassi L.M. 2021. Results of a novel technique for increasing bone contact and stability in mandibular reconstruction with microvascularized fibula flap. *J. Maxillofac. Oral. Surg.* <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01536-x>.
- Kakarala K., Shnyder Y., Tsue T.T., Girod D.A. 2018. Mandibular reconstruction. *Oral. Oncol.* 77: 111–7.
- Lee Z-Hye, M.D.; Alfonso Allyson R. B.S., B.A.; Ramly Elie P. M.D., Kantar Rami S., M.D.; Yu Jason W., D.M.D., M.D.; Daar David, M.D., M.B.A.; Hirsch David L., M.D., D.D.S.; Jacobson Adam, M.D.; Levine Jamie P., M.D. 2020. The latest evolution in virtual surgical planning: customized reconstruction plates in free fibula flap mandibular reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 146 (4): 872–879.
- Navarro Cuéllar C., Ochandiano Caicoya S., Navarro Cuéllar I., Valladares Pérez S., Fariña Sirandoni R., Antúnez-Conde R., Díez Montiel A., Sánchez Pérez A., López López A.M., Navarro Vila C., Salmerón Escobar J.I. 2020. Vertical ridge augmentation of fibula flap in mandibular reconstruction: A comparison between vertical distraction, double-barrel flap and iliac crest graft. *J. Clin. Med.* 10 (1): 101.
- Parise G.K., Guebur M.I., Ramos G.H.A., Groth A.K., da Silva A.B.D., Sassi L.M. 2018. Evaluation of complications and flap losses in mandibular reconstruction with microvascularized fibula flap. *Oral. Maxillofac. Surg.* 22 (3): 281–4.
- Resnick C.M., Genuth J., Calabrese C.E. 2018. Temporomandibular joint ankyloses after ramus construction with free fibula flaps in children with hemifacial macrosomia. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*; 76: 2001. e1-2001.e15.
- Sawh-Martinez R., Parsaei Y., Wu R., Lin A., Metzler P., DeSesa C., Steinbacher D.M. 2017. Improved temporomandibular joint position after 3-dimensional planned mandibular reconstruction. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 75 (1): 197–206. doi: 10.1016/j. joms. 2016.07.032.
- Shannon M. Malloy, Wouter J. Dronkers, Brian I. Labow. 2020. Outcomes following Microvascular Mandibular Reconstruction in Pediatric Patients and Young Adults. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* Nov; 8 (11): e3243.



- Tarsitano A., Battaglia S., Ramieri V., Cascone P., Ciocca L., Scotti R., Marchetti C. 2017. Short-term outcomes of mandibular reconstruction in oncological patients using a CAD/CAM prosthesis including a condyle supporting a fibular free flap. *J. Craniomaxillofacial Surg.* 45 (2): 330-7. doi: 10.1016/j.jcms. 2016.12.006.
- Van Gemert J.T.M., Abbink J.H., van Es R.J.J., Rosenberg A.J.W.P., Koole R., Van Cann E.M. 2018. Early and late complication in the reconstructed mandible with free fibula flaps. *J. Surg. Oncol.* 117 (4): 773–80.
- Zhang Z.L., Wang S., Sun C.F., Xu Z.F. 2019. Miniplates versus reconstruction plates in vascularized osteocutaneous flap reconstruction of the mandible. *J. Craniofac. Surg.* 30 (2): e119–125.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кадыров Маъруфжон Худойбердиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической стоматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

Marufzhon Ch. Kadyrov, doctor of medical science, professor of department of clinical stomatology Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

Ходжамуратов Гафур Мухаммадмухсинович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения восстановительной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Душанбе, Республика Таджикистан

Gafur M. Chodzhamuradov, doctor of medical science, senior research worker of department of reconstructive surgery of Republican scientific center of cardio-vascular surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Кадыров Максуджон Маъруфжонович, клинический ординатор кафедры клинической стоматологии, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

Maksudzhon M. Kadyrov, clinical resident of department of clinical stomatology Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

Одинаев Мирали Файзуллоевич, больничный ординатор отделения восстановительной хирургии, Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Душанбе, Республика Таджикистан

Mirali F. Odinaev, hospital resident of department of reconstructive surgery of Republican scientific center of cardiovascular surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Микляев Станислав Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

Stanislav V. Miklayev, candidate of medical sciences, assistant professor of department of clinical stomatology Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

Свистунов Сергей Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

Sergey V. Svistunov, candidate of medical sciences, assistant professor of department of neurology and psychiatry Tambov state university named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia

УДК: 616.31-006-07

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-79-86

Онконастороженность в стоматологической практике (случай из клинической практики)

**Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А.,
Сабурова М.С., Винник А.В.**

Самарский государственный медицинский университет,
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
E-mail: i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru

Аннотация. С каждым годом распространенность онкологических заболеваний полости рта неуклонно растет, причиной этому служат многочисленные факторы риска, присутствующие в повседневной жизни. К сожалению, около 55 % случаев онкологии в полости рта диагностируются на поздних стадиях, когда достигнуть положительных исходов заболевания уже практически невозможно. Зачастую это связано с низкой онконастороженностью врачей-стоматологов, а также недостаточным объемом диагностических мероприятий на ранних стадиях заболевания. Актуальность проблемы ранней диагностики онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта обусловлена их обширной географической распространенностью и увеличением частоты встречаемости. Эта проблема возникает в связи с множеством факторов, в частности при несвоевременном обращении больных к врачу, а также при нерегулярном посещении стоматолога. Рак полости рта является одним из самых распространенных злокачественных новообразований во всем мире. Несмотря на то, что ранняя диагностика относительно проста, пациенты попадают к врачу-онкологу уже на запущенных стадиях заболевания. В данной статье будут представлены клинические случаи, которые будут необходимы для формирования онкологической настороженности врачами-стоматологами общей практики, терапевтами, хирургами и ортопедами на амбулаторном приеме.

Ключевые слова: онкология, полость рта, рак, болезнь Боуэна, ранняя диагностика рака

Для цитирования: Костионова-Овод И.А., Симановская О.Е., Трунин Д.А., Сабурова М.С., Винник А.В. 2022. Онконастороженность в стоматологической практике (случай из клинической практики). Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 79–86. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-79-86

Oncological alertness in dental practice (case from clinical practice)

**Irina A. Kostionova-Ovod, Oksana E. Simanovskaya, Dmitry A. Trunin,
Maria S. Saburova, Anastasia V. Vinnik**

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia
E-mail: i.a.kostionova-ovod@samsmu.ru

Abstract. Every year the prevalence of oncological diseases of the oral cavity is steadily increasing, the reason for this are the numerous risk factors present in everyday life. Unfortunately, about 55 % of cases of oncology in the oral cavity are diagnosed at late stages, when it is almost impossible to achieve positive outcomes of the disease. Often, this is due to the low oncological alertness of dentists, as well as the insufficient volume of diagnostic measures in the early stages of the disease. The relevance of the problem of early diagnosis of oncological diseases of the oral mucosa is due to their extensive geographical distribution and an increase in the frequency of occurrence. This problem arises due to many factors, in particular, when patients do not see a doctor in time, as well as when they visit the dentist irregularly. Oral cancer is one of the most common malignant neoplasms worldwide. Despite the fact that



early diagnosis is relatively simple, patients see an oncologist already at advanced stages of the disease. This article will present clinical cases that will be necessary for the formation of oncological alertness by general practitioners, therapists, surgeons and orthopedists on an outpatient basis.

Keywords: oncology, oral cavity, cancer, Bowen's disease, early diagnosis of cancer

For citation: Kostionova-Ovod I.A., Simanovskaya O.E., Trunin D.A., Saburova M.S., Vinnik A.V. 2022. Oncological alertness in dental practice (case from clinical practice). Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 79–86 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-79-86

Введение

В последние годы отмечается рост заболеваний слизистой оболочки полости рта, что связано не только с ухудшением окружающей среды, но зависит и от общесоматического состояния, наличия «вредных привычек», появления новых системных заболеваний, часто проявляющихся на слизистой оболочке полости рта и др. [Старикова и др., 2018; Montero et al., 2015; Cheung et al., 2021].

Рак полости рта можно предотвратить и вылечить, если его диагностировать на ранней стадии [Madhura et al., 2020]. Однако большинству пациентов диагноз ставится только после позднего проявления болезни, и только половине из тех, у кого заболевание развивается, удается выжить через пять лет [Abati et al., 2020]. Это проблема общественного здравоохранения, и без надлежащих профилактических стратегий эта проблема не будет иметь тенденции к снижению [Shrestha, Maharjan, 2020].

Повышение эффективности лечения онкологических больных во многом зависит от своевременной диагностики заболевания, поэтому первоочередной задачей врача-стоматолога является онконастороженность во время приема [Varela-Centelles et al., 2017; Хабибуллина, 2019]. Острая проблема диагностики онкологических заболеваний слизистой полости рта обосновывается тем, что распространенность во всем мире и частота встречаемости неуклонно растет [Баштан, 2013].

Рак полости рта – одно из самых распространенных злокачественных новообразований во всем мире [Кириллова и др., 2019; Алешкин и др., 2021]. Хотя ранняя диагностика относительно проста, нередки случаи запущенного заболевания. По данным отечественной литературы, при выявлении онкологии на первой стадии в 90 % можно достигнуть стойкой ремиссии [Аксамит и др., 2016; Максимовская и др., 2019].

Распознавание ранних поражений имеет решающее значение для улучшения долгосрочной выживаемости пациентов [Муханов, 2020]. Несмотря на большое количество предлагаемых методов диагностики предраков и раков, запущенность со злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта достаточно высокая [Пинелис и др., 2020].

Заболевание, склонное к озлокачествлению, – это патологический процесс различной этиологии, который, по данным исследований, в 84 % предшествует развитию рака [Сандакова и др., 2019].

В данной статье мы представим три клинических случая, которые будут полезны врачам-стоматологам для повышения уровня онконастороженности.

Прием пациентов проводился на базе кафедры и отделения терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ.

Клинический случай № 1

Пациентка Б., 59 лет.

Анамнез заболевания:

В январе 2021 обратилась в стоматологическую поликлинику с жалобами на образование на кончике языка. Пациентке был поставлен диагноз – афтозный стоматит.

Было рекомендовано лечение в домашних условиях: аппликации анестезирующих препаратов и кератопластиков, полоскания растворами антисептиков.

В марте 2021г., пациентка обратилась на базу кафедры и клиники терапевтической стоматологии, так как рекомендованное лечение ей не помогало, положительной динамики не было (рис. 1). На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на болезненность языка при приеме пищи, разговоре, чувство сухости во рту. При осмотре было выявлено образование округлой формы, с неровными контурами, мягкое при пальпации. После проведения опроса и осмотра полости рта был поставлен предварительный диагноз – Болезнь Боуэна.

Пациентка была направлена на консультацию к врачу-онкологу, где на основании дополнительных методов обследования был подтвержден диагноз.



Рис. 1. Пациентка Б., 59 лет. Образование на кончике языка справа
Fig. 1. Patient B., 59 years old. Formation at the end of the tongue on the right

Клинический случай № 2

Пациентка М., 37 лет.

Анамнез заболевания:

Пациентка в 2018 г. обратилась к врачу-стоматологу с жалобами на наличие образования на боковой поверхности языка. На основании осмотра и жалоб был поставлен диагноз – лейкоплакия. После месяца симптоматического лечения пациентка обратилась к врачу-онкологу, который также поставил диагноз – лейкоплакия языка. В общей сложности в течение трех лет пациентка проходила консервативное симптоматическое лечение. Положительной динамики не было.

В апреле 2021 г. пациентка обратилась за помощью на базу кафедры и клиники терапевтической стоматологии, где на основании жалоб и осмотра был поставлен предварительный диагноз – рак боковой поверхности языка (рис. 2). При обращении на кафедру пациентка предъявляла жалобы на наличие образования на боковой поверхности языка слева, болезненное при разговоре и приеме пищи. При осмотре определялось плотное образование с неровными краями, с участками гиперкератоза. Было выписано направление на консультацию к врачу-онкологу, который подтвердил диагноз.



Рис. 2. Пациентка М., 37 лет. Образование на боковой поверхности языка слева
Fig. 2. Patient M., 37 years old. Formation on the lateral surface of the tongue on the left

Клинический случай №3

Пациентка Н., 79 лет.

Анамнез заболевания:

В августе 2021 года пациентка обратилась в стоматологическую поликлинику по месту жительства к врачу-пародонтологу с жалобами на образование на нижней поверхности языка справа. Был поставлен диагноз – типичная форма лейкоплакии. Пациентке было рекомендовано консервативное лечение в домашних условиях в виде аппликаций кератопластиками, противовирусными и анальгезирующими гелями. Лечение проводилось в течение месяца, но положительная динамика отсутствовала.

В декабре 2021 года пациентка обратилась на кафедру терапевтической стоматологии с жалобами на сильную боль, жжение при приеме пищи и разговоре (рис. 3). При осмотре было выявлено образование на языке, плотное по консистенции, болезненное при пальпации, с неровными контурами и очагами гиперкератоза. Был поставлен предварительный диагноз – рак языка и дано направление к врачу-онкологу, который после проведения дополнительных методов обследования подтвердил данный диагноз.



Рис. 3. Пациентка Н., 79 лет. Образование на нижней поверхности языка справа
Fig. 3. Patient N., 79 years old. Formation on the lower surface of the tongue on the right

Обсуждение

В рассмотренных нами клинических случаях очевиден факт низкой онконастороженности врачей-стоматологов, вследствие чего пациенты в течение длительного времени не получают должного лечения и теряют драгоценное время. Некорректно назначенное лечение также усугубляет ситуацию и только способствует более быстрому распространению опухолевидного процесса.

Важно отметить, что никому из пациентов в рассмотренных нами клинических случаях не назначались какие-либо дополнительные методы обследования, кроме опроса, осмотра и пальпации, что также способствовало постановке неверного диагноза.

Частыми причинами ошибок являются незнание принципов онконастороженности, ограниченность знаний врачей-стоматологов в онкостоматологии, недостаток времени, выделенного на обследование больного на стоматологическом приеме, а также отсутствие отлаженного алгоритма маршрутизации пациентов с подозрением на онкопатологию.

По данным отечественных авторов, только 15,8 % стоматологов направляют пациентов к онкологу при подозрении на опухолевидное образование [Межевикина и др., 2020; Рабинович и др., 2020].

Регулярная оценка мягких тканей полости рта и шеи на наличие аномалий является важным компонентом первичной стоматологической помощи [Иконникова, Джураева, 2019]. Любая стойкая и необъяснимая аномалия требует направления для постановки окончательного диагноза и проведения специализированного лечения [Maymone et al., 2019].

Заключение

Поскольку большинство злокачественных новообразований полости рта протекает бессимптомно и может имитировать доброкачественные состояния, любое подозрительное поражение следует тщательно исследовать и при необходимости немедленно направить на гистологическое исследование. Такие меры, как ежегодные скрининговые осмотры на рак полости рта и обучение пациентов, подчеркивающие ранние признаки и симптомы рака полости рта, также могут помочь снизить риск у лиц из группы высокого риска.

Онкологическая настороженность врачей-стоматологов должна обеспечить выявление онкологических заболеваний полости рта и губы на ранних стадиях, что является важнейшим фактором улучшения результатов радикального лечения пациентов с данной патологией.

Ранняя диагностика способствует снижению заболеваемости и смертности. Врачам необходимо сосредоточить внимание на обследовании пациентов, относящихся к группе повышенного риска, и действовать проактивно для предотвращения заболеваемости и смертности в результате процесса болезни.

Список литературы

- Аксамит Л.А., Лузина В.В., Цветкова А.А. 2016. Клинические проявления предраковых заболеваний на слизистой оболочке рта. Клиническая стоматология. 4 (80): 22–24.
- Алешкин И.Г., Репета О.Л., Морковкина Е.С., Бессчастная Н.Н., Сучилина М.И. 2021. Онконастороженность и профилактика в стоматологии. Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Т.А. Гайдаровой, Издательство: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» с. 24–27.
- Баштан В.П. 2013. Онкология: учебн. пособ. для иностр. студ. высших мед. учебных заведений III–IV уровней аккредит.; под ред. В.П. Баштан, П.В. Шелешко, В.Я. Литвиненко. Полтава, 335 с.
- Иконникова А.В., Джураева Ш.Ф. 2019. Онконастороженность врачей-стоматологов: вопросы первичной диагностики рака языка. Современная стоматология. 2 (75). 46–48.



- Кириллова В.П., Каганов О.И., Габриелян А.Г., Постников М.А., Орлов А.Е. 2019. Методы ранней диагностики рака слизистой оболочки полости рта. Аспирантский вестник Поволжья. 5 (6): 86–90. <https://doi.org/10.17>
- Максимовская Л.Н., Абрамова М.Я., Эрк А.А. 2019. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки рта у населения Российской Федерации. Стоматология. 98 (4): 44–47.
- Межевикина Г.С., Бородовицина С.И. 2020. Онконастороженность на стоматологическом приеме. В сборнике: Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. Рязань. С. 144–146.
- Муханов А.А. 2020. Предраковые заболевания ротовой полости. В сборнике: Advanced science and open innovation. Наука на современном этапе: вопросы, достижения, инновации. материалы II и X Международных научно-практических конференций. Томск. С. 133–137.
- Пинелис И.С., Сандакова Д.Ц., Катман М.А. 2020. Уровень онкологической настороженности у стоматологов Забайкалья. Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях севера. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия). Под редакцией И.Д. Ушницкого. С. 33–35.
- Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Семкин В.А., Умарова К.В. 2020. Частота выявления онкологической патологии в структуре заболеваний слизистой оболочки рта. Клиническая стоматология. 3 (95): 32–35.
- Сандакова Д.Ц., Попова И.Н., Афанасьева В.К. 2019. Онконастороженность в стоматологии. В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Сборник научных трудов Краевой научно-практической конференции стоматологов и челюстно-лицевых хирургов. Под редакцией И.С. Пинелиса. С. 102–104.
- Старикова И.В., Дибцева Т.С., Гордеева О.В. 2018. Распространенность лейкоплакии в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта. Коллоквиум-журнал. 7–2 (18): 23–24.
- Хабибуллина Н.Ф. 2019. Онкологическая настороженность врача стоматолога при обследовании пациента. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 8: 58–61.
- Abati S., Bramati C., Bondi S., Lissoni A., Trimarchi M. 2020. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 8; 17 (24): 9160. doi: 10.3390/ijerph17249160.
- Cheung L.C., Ramadas K., Muwonge R., Katki H.A., Thomas G., Graubard B.I., Basu P., Sankaranarayanan R., Somanathan T., Chaturvedi A.K. J. Clin. Oncol. 2021. Risk-Based Selection of Individuals for Oral Cancer Screening. 39 (6): 663–674. doi: 10.1200/JCO.20.02855. Epub 2021 Jan 15.
- Madhura M.G., Rao R.S., Patil S., Fageeh H.N., Alhazmi A., Awan K.H. Dis Mon. 2020. Advanced diagnostic aids for oral cancer. 66 (12): 101034. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101034. Epub 2020 Jun 25.
- Maymone M.B.C., Greer R.O., Kesecker J., Sahitya P.C., Burdine L.K., Cheng A.D., Maymone A.C., Vashi N.A. J. 2019. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. Am. Acad. Dermatol. 81 (1): 59–71. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.060. Epub 2018 Nov 14.
- Montero P.H., Patel S.G. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Cancer oralcavity. 24 (3): 491–508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006. Epub 2015 Apr 15.
- Shrestha G., Maharjan L. 2020. Mouth Self-examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. JNMA J. Nepal. Med. Assoc. 58 (225): 360–362. Published online 2020 May. doi: 10.31729/jnma.4910.
- Varela-Centelles P., Castelo-Baz P., Seoane-Romero J. Br. Dent. J. 2017. Oral cancer: Early/delayed diagnosis. May 12; 222 (9): 643. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.380.

References

- Aksamit L.A., Luzina V.V., Czvetkova A.A. 2016. Klinicheskie proyavleniya predrakovy`x zabolevanij na slizistoj obolochke rta [Clinical manifestations of precancerous diseases on the oral mucosa]. Klinicheskaya stomatologiya. 4 (80): 22–24.

- Aleshkin I.G., Repeta O.L., Morkovkina E.S., Besschastnaya N.N., Suchilina M.I. 2021. Onkonastorozhennost' i profilaktika v stomatologii [Cancer alertness and prevention in dentistry]. Materialy XII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Pod redakciej T.A. Gajdarovoj. Izdatel'stvo: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Irkutskij nauchnyj centr xirurgii i travmatologii». S. 24–27.
- Bashtan V.P. 2013. Onkologiya: uchebn. posob. dlya inostr. stud. vysshix med. uchebnyx zavedenij III–IV urovnei akkredit [Oncology: textbook. allowance for foreign stud. higher honey. educational institutions III–IV levels of accreditation]. pod red. V.P. Bashtan, P.V. Sheleshko, V.Ya. Litvinenko. Poltava, 335 s.
- Ikonnikova A.V., Dzhuraeva Sh.F. 2019. Onkonastorozhennost' vrachej-stomatologov: voprosy pervichnoj diagnostiki raka yazyka [Cancer alertness of dentists: issues of primary diagnosis of tongue cancer]. Sovremennaya stomatologiya. 2 (75). 46–48.
- Kirillova V.P., Kaganov O.I., Gabrielyan A.G., Postnikov M.A., Orlova A.E. 2019. Metody rannej diagnostiki raka slizisto obolochki polosti rta [Methods for early diagnosis of cancer of the oral mucosa]. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 5 (6): 86–90. <https://doi.org/10.17>
- Maksimovskaya L.N., Abramova M.Ya., Er'k A.A. 2019. Realizatsiya nacional'noj programmy onkoskrininga predrakovyx i onkologicheskix zabolevanij slizistoj obolochki rta u naseleniya [Implementation of the national program for oncological screening of precancerous and oncological diseases of the oral mucosa in the population of the Russian Federation]. Rossijskoj Federacii. Stomatologiya. 98 (4): 44–47.
- Mezhevikina G.S., Borodovicina S.I. 2020. Onkonastorozhennost' na stomatologicheskom prieme [Cancer alertness at the dental appointment]. V sbornike: Materialy ezhegodnoj nauchnoj konferencii Ryazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova, posvyashhennoj 70-letiyu osnovaniya VUZa na Ryazanskoj zemle. Ryazan'. S. 144–146.
- Muxanov A.A. 2020. Predrakovy'e zabolevaniya rotovoj polosti [Precancerous diseases of the oral cavity]. V sbornike: Advanced science and open innovation Nauka na sovremennom etape: voprosy, dostizheniya, innovacii. materialy II i X Mezhdunarodnyx nauchno-prakticheskix konferencij. Tomsk, S. 133–137.
- Pinelis I.S., Sandakova D.Cz., Katman M.A. 2020. Uroven' onkologicheskoi nastorozhennosti u stomatologov Zabaikal'ya. Aktual'ny'e problemy i perspektivy razvitiya stomatologii v usloviyax severa [The level of oncological alertness among dentists in Transbaikalia. Actual problems and prospects for the development of dentistry in the north]. Sbornik statej mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashhennoj 100-letiyu stomatologicheskoy sluzhby Respubliki Saxa (Yakutiya). Pod redakciej I.D. Ushniczkogo. S. 33–35.
- Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Semkin V.A., Umarova K.V. 2020. Chastota vyavleniya onkologicheskoy patologii v strukture zabolevanij slizistoj obolochki rta [The frequency of detection of oncological pathology in the structure of diseases of the oral mucosa]. Klinicheskaya stomatologiya. 3 (95): 32–35.
- Sandakova D.Cz., Popova I.N., Afanas'eva V.K. 2019. Onkonastorozhennost' v stomatologii. V sbornike: Aktual'ny'e voprosy stomatologii i chelyustno-licevoj xirurgii [Cancer alertness in dentistry. In the collection: Topical issues of dentistry and maxillofacial surgery.]. Sbornik nauchnyx trudov Kraevoj nauchno-prakticheskoy konferencii stomatologov i chelyustno-licevyx xirurgov. Pod redakciej I.S. Pinelisa. S. 102–104.
- Starikova I.V., Dibceva T.S., Gordeeva O.V. 2018. Rasprostranennost' leikoplakii v strukture zabolevanij slizistoj obolochki polosti rta [The prevalence of leukoplakia in the structure of diseases of the oral mucosa]. Kollokvium-zhurnal. 7–2 (18): 23–24.
- Xabibullina N.F. 2019. Onkologicheskaya nastorozhennost' vracha stomatologa pri obsledovanii pacienta [Oncological alertness of the dentist during the examination of the patient]. Aktual'ny'e problemy gumanitarnyx i estestvennyx nauk. 8: 58–61.
- Abati S., Bramati C., Bondi S., Lissoni A., Trimarchi M. 2020. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 8; 17 (24): 9160. doi: 10.3390/ijerph17249160.
- Cheung L.C., Ramadas K., Muwonge R., Katki H.A., Thomas G., Graubard B.I., Basu P., Sankaranarayanan R., Somanathan T., Chaturvedi A.K. J. Clin. Oncol. 2021. Risk-Based Selection



- of Individuals for Oral Cancer Screening. 39 (6): 663–674. doi: 10.1200/JCO.20.02855. Epub 2021 Jan 15.
- Madhura M.G., Rao R.S., Patil S., Fageeh H.N., Alhazmi A., Awan K.H. Dis Mon. 2020. Advanced diagnostic aids for oral cancer. 66 (12): 101034. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101034. Epub 2020 Jun 25.
- Maymone M.B.C., Greer R.O., Kesecker J., Sahitya P.C., Burdine L.K., Cheng A.D., Maymone A.C., Vashi N.A. J. 2019. Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. Am. Acad. Dermatol. 81 (1): 59–71. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.060. Epub 2018 Nov 14.
- Montero P.H., Patel S.G. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Cancer oralcavity. 24 (3): 491–508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006. Epub 2015 Apr 15.
- Shrestha G., Maharjan L. 2020. Mouth Self-examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. JNMA J. Nepal. Med. Assoc. 58 (225): 360–362. Published online 2020 May. doi: 10.31729/jnma.4910.
- Varela-Centelles P., Castelo-Baz P., Seoane-Romero J. Br. Dent. J. 2017. Oral cancer: Early/delayed diagnosis. May 12; 222 (9): 643. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.380.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Костионова-Овод Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Irina A. Kostionova-Ovod, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

Симановская Оксана Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Oksana E. Simanovskaya, Associate professor of the Department of Therapeutic Dentistry of Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Candidate of Medical Sciences, Samara, Russia

Трунин Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, директор института стоматологии, заведующий кафедрой стоматологии, ИПО Самарского государственного медицинского университета, г. Самара, Россия

Dmitrii A. Trunin, Director of the Institute of Dentistry of Samara State Medical University of the Russian Ministry of Health, Head of the IPO Department of Dentistry of Samara State Medical University of the Russian Ministry of Health, Doctor of Medical Sciences, Samara, Russia

Сабурова Мария Сергеевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Mariya S. Saburova, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

Винник Анастасия Вячеславовна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Anastasiya V. Vinnik, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia

УДК 616.31-084-0539

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-87-94

Медико-социальная оценка направлений профилактики утраты стоматологического здоровья сельских жителей пожилого возраста

Степанова Ю.С.^{1,2}, Авхачева Н.А.², Пашенко Л.Б.^{1,2}, Оганесян А.А.², Копытов А.А.²

¹ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения

«Стоматологическая поликлиника № 1 города Белгорода»,

Россия, 308000, г. Белгород, ул. Преображенская, 56

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

E-mail: avhacheva@bsu.edu.ru

Аннотация. Цель исследования – повышение эффективности работы поликлиники путём оценки факторов, влияющих на мотивацию пожилых мужчин и женщин к обращению с целью восстановления стоматологического здоровья. Материалами и методами послужили оценка жалоб и факторов, мотивирующих и препятствующих посещению стоматологической поликлиники, оценка проведена путём анкетирования 900 больных в возрасте 60 лет и старше. В результатах и обсуждениях представлена сравнительная оценка анкет пожилых больных, в том числе 428 (47,5 %) мужчин и 472 (52,4 %) женщин, выявила различное представительство жалоб. В сравнении с женщинами для мужчин более характерны жалобы на отсутствие зубов и патологию пародонта. У женщин при значительном представительстве жалоб на отсутствие зубов и патологию пародонта достоверно больше жалоб на проявления ксеростомии и орофациальные боли. Основные факторы, обуславливающие посещение стоматологической поликлиники: финансовая и географическая доступность, а также возможность записи на приём к желаемому специалисту. Значимым демотивирующим фактором является понимание утраты зубов как признака старения. В заключении отражена реализация профилактических мероприятий с необходимостью больше время уделять совершенствованию гигиенических процедур, снижению полифармационной нагрузки, повышению эффективности психологической поддержки при развитии сети филиалов стоматологической поликлиники, предоставляющих весь спектр стоматологического лечения.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые больные, стоматология, жалобы, профилактика

Для цитирования: Степанова Ю.С., Авхачева Н.А., Пашенко Л.Б., Оганесян А.А., Копытов А.А. 2022. Медико-социальная оценка направлений профилактики утраты стоматологического здоровья сельских жителей пожилого возраста. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 87–94. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-87-94

Medical and social assessment of the directions of prevention of loss of dental health of elderly rural residents

Yulia S. Stepanova^{1,2}, Natalia A. Avkhacheva², Lyudmila B. Pashchenko^{1,2},
Arman A. Oganessian², Alexander A. Kopytov²

¹ Regional State Autonomous Healthcare Institution «Dental Polyclinic No. 1 of the city of Belgorod»,
56 Preobrazhenskaya St., Belgorod 308000, Russia

² Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia

E-mail: avhacheva@bsu.edu.ru

Abstract. The aim of the study is to increase the efficiency of the polyclinic by assessing the factors influencing the motivation of elderly men and women to apply for the restoration of dental health. The materials and methods were used to assess complaints and factors motivating and preventing visits to the



dental clinic, the assessment was carried out by questioning 900 patients aged 60 years and older. The results and discussions present a comparative assessment of the questionnaires of 900 elderly patients, including 428 (47.5 %) men and 472 (52.4 %) women revealed a different representation of complaints. In comparison with women, men are more characterized by complaints about the absence of teeth and periodontal pathology. In women, with a significant representation of complaints about the absence of teeth and periodontal pathology, there are significantly more complaints about manifestations of xerostomia and orofacial pain. The main factors determining a visit to a dental clinic are established: financial and geographical accessibility, as well as the possibility of making an appointment with the desired specialist. A significant demotivating factor is the understanding of tooth loss as a sign of aging. The conclusion reflects the implementation of preventive measures with the need to devote more time to improving hygiene procedures, reducing the polypharmacy load, increasing the effectiveness of psychological support, with the development of a network of branches of dental clinics providing the full range of dental treatment.

Keywords: geriatrics, elderly patients, dentistry, complaints, prevention

For citation: Stepanova Yu.S., Avkhacheva N.A., Pashchenko L.B., Oganessian A.A., Kopytov A.A. 2022. Medical and social assessment of the directions of prevention of loss of dental health of elderly rural residents. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 87–94 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-87-94

Введение

Повышение среднего возраста населения приводит к необходимости формирования медико-социальной группы «пожилых больных», проживающих в сельской местности, с соматическим статусом, осложнённым морфологическими, поведенческими изменениями. Настоящая ситуация подразумевает вхождение в медико-социальную группу «пожилых больных» лиц с показаниями к виду и объёму стоматологической помощи, значительным образом отличающимся от реализуемых в процессе стоматологического лечения молодых людей. Обсуждая возрастные границы этой медико-социальной группы, утверждается целесообразность объединения больных старше 60 лет и более молодых больных с диагностируемым сходным стоматологическим, общесоматическим и психологическим статусом [Ерошенко, 2018; Волкова и др., 2019]. Известно, что хорошее стоматологическое здоровье является неотъемлемой частью общего благополучия и фактором, способствующим повышению качества жизни. Повышение качества жизни в России увеличивает количество пожилых людей, что, в свою очередь, требует формирования соответствующих информационно-коммуникативных технологий и дополнительных стоматологических ресурсов [Федеральный закон «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» от 28.12.2013 № 442-ФЗ; Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»].

Больной, восстанавливая или повышая качество жизни, принимает решение о необходимости посещения того или иного стоматологического лечебно-профилактического учреждения на основании совокупности ряда факторов. Эти факторы могут способствовать посещению лечебного учреждения или быть препятствием этому посещению. Широкий перечень факторов, способствующих посещению стоматолога и препятствий, снижающих мотивацию больных стоматологическому лечению, указан в работах [Копытов и др., 2011; Копытов, 2018; Каменева, 2020; Пухова и др., 2021; Соболева и др., 2021]. К основным «внешним» препятствиям относят: стоимость лечения, географическую доступность лечебно-профилактического учреждения, квалификацию стоматолога. При этом в российских и зарубежных работах показано, что значимость этих факторов достоверно отличается между городскими и сельскими жителями, и в некоторых случаях эти отличия следует рассматривать как проявления социального неравенства [Шкарин и др., 2019; Kingsley et al., 2014; Roncalli et al., 2014]. Основным «внутренним» фактором является отсутствие понимания

больного о необходимости обращения к врачу. В том числе значимыми признаны: образовательный статус пациента, собственные воспоминания о посещении стоматолога и рассказы близких, имеющих подобный опыт, общесоматический и социальный статус больного и т. п. [Lee et al., 2014; Murphy et al., 2021; Rymachonak et al., 2021].

Вышеперечисленное обусловило необходимость оценки объемов необходимой помощи и разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение нуждемости пожилого населения, проживающего в сельских районах Белгородской области, в стоматологическом лечении.

Цель исследования – уточнение причин, приведших мужчин и женщин, проживающих в сельской местности, к обращению с целью восстановления стоматологического здоровья в рамках ОМС в ОГАУЗ «Стоматологическую поликлинику № 1 города Белгорода».

Материалы и методы исследования

К исследованию привлечена совокупность из 900 сельских жителей в возрасте 60 лет и старше, обратившихся в ОГАУЗ «Стоматологическую поликлинику № 1 города Белгорода» для получения помощи в рамках ОМС. Всем больным было отказано в получении помощи в стоматологических отделениях ЦРБ по месту жительства. Основным мотивом отказа предстала клинически подтвержденная или постулируемая врачом невозможность восстановления/поддержания искомого уровня стоматологического здоровья.

Критериями исключения из исследуемой группы установлены: наличие у больных хронических заболеваний, препятствующих свободному посещению стоматологической поликлиники, стоматологических заболеваний, приведших к необходимости посещения поликлиники «по острой боли», нежелание по какой-либо из причин подписывать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Согласившимся принять участие в исследовании больным предложено ответить на вопросы анкеты, позволившей установить основные жалобы, приведшие к обращению больного за получением помощи, задачу, решаемую больным при планировании лечения (пломбирование/удаление конкретного зуба (зубов), пародонтологическое лечение, восстановление жевательной эффективности протезированием). Также больные уточняли наиболее важные, по их мнению, проблемы, препятствующие получению стоматологической помощи. Достоверность полученных данных оценивали, применяя программное обеспечение SPSSStatistics при 5 % уровне значимости.

Результаты и их обсуждение

Из совокупности 900 последовательно обратившихся пожилых больных 428 (47,5 %) составили мужчины, 472 (52,4 %) – женщины. В рамках сформированной совокупности максимум больных мужчин 134 (31,3 %) принадлежали к возрастной группе 60–64 года. Вторую по численности группу составили больные в возрасте старше 75 лет – 108 (25,3 %). Максимальное количество пожилых женщин-респондентов принадлежали к группам 60–64 года и старше 75 лет, что составило 30,7 % и 25,8 % соответственно. Распределение пожилых больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1
Table 1

Распределение респондентов пожилого возраста по полу и возрасту
Distribution of elderly respondents by gender and age

Мужчины (n = 428)				Женщины (n = 472)			
60–64	65–69	70–74	Старше 75	60–64	65–69	70–74	Старше 75
134 (31,3)	99 (23,1)	84 (19,6)	108 (25,3)	145(30,7)	101 (21,4)	104 (22,0)	122(25,8)



При обращении в поликлинику 356 (83,1 %) пожилых мужчин и 352 (75,0 %) пожилых женщины предъявляли жалобы на функциональную или эстетическую недостаточность, определяемую отсутствием зубов (χ 9,895, $p = 0,002$). Спектр предъявляемых жалоб включал: затруднённое жевание пищи, эстетические недостатки и т. п. Также значительно большее количество мужчин – 298 (69,6 %) в сравнении с 295 (62,5 %) женщинами – указывали на проявления заболеваний пародонта (χ 5,072, $p = 0,025$). Жалобы на проявления ксеростомии предъявляло достоверно больше женщин, чем мужчин: 218 (46,2 %) и 106 (24,8 %) соответственно, что определило статистически значимые отличия (χ 44,700, $p = 0,001$). Опрос выявил достоверно большее количество женщин, страдающих от орофациальных болей, – 95 (22,2 %) против 27 (6,3 %) мужчин, предъявляющих жалобы сходного характера (χ 36,578, $p = 0,001$).

Оценка представленности жалоб на полное отсутствие зубов и отклика зубов на термические и химические раздражители между пожилыми мужчинами и женщинами статистически значимой разницы не выявила. Полное отсутствие зубов наблюдается у 22 мужчин и 26 женщин, что составляет 5,1 % и 5,5 % соответственно. У остальных больных присутствуют воспалительно-дистрофические проявления пародонтита в различной степени распространённости и тяжести, при этом только 36 мужчин (8,4 %) и 52 женщины (11,0 %) жаловались на реакцию зубов на раздражители термические и/или химические раздражители (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Различия представительства жалоб, предъявляемых мужчинами и женщинами при обращении в стоматологическую поликлинику
Differences in the representation of complaints made by men and women when applying to a dental clinic

Жалобы на	Мужчины	Женщины
Частичное отсутствие зубов	365 (83,1 %) *	352 (75,0) *
Несостоятельность пародонта	298 (69,6 %) *	295 (62,5 %) *
Ксеростомию	106 (24,8 %) *	218 (46,2 %) *
Орофациальные боли	27 (6,3 %) *	95 (22,2 %) *
Полное отсутствие зубов	22 (5,1 %)	26 (5,5 %)
Чувствительность при воздействии термических и или химических раздражителей	36 (8,4 %)	52 (11,0 %)

Примечание: * – различия в характере предъявляемых жалоб между мужчинами и женщинами статистически значимы.

Обсуждая факторы, формирующие мотивацию посещения ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1 города Белгорода», подавляющее большинство – 397 мужчин и 418 женщин, что составило 92,8 % и 88,6 % соответственно, – указали в качестве основной причины визита возможность получить лечение за счёт средств фонда ОМС.

Также 139 (32,5 %) мужчин и 147 (31,1 %) женщин подтвердили, что географическая доступность является значимым фактором при выборе лечебного учреждения. При этом из лиц, давших такой ответ, 75 (53,9 %) мужчин и 103 (70,1 %) сочли определяющим квалификацию стоматолога с условием возможности записаться на прием, по их мнению, к наиболее подходящему специалисту.

Основным демотивирующим фактором, позволяющим откладывать визит к стоматологу, выступила необходимость решения иных социально-бытовых проблем, о чём сообщили 219 (51,2 %) мужчин и 183 (38,8 %) женщины. На непонимание влияния стоматологического здоровья на общесоматический статус указало 88 (20,6 %) мужчин и 67 (14,2 %) женщин. Свидетельствовали о наличии негативного опыта лечения у стоматолога 43 мужчины и 32 женщины, что составило 10,1 % и 6,8 % соответственно.

Обсуждение полученных результатов. Плохое стоматологическое здоровье отрицательно влияет на качество жизни, снижая уровень психосоциального благополучия, особенно среди пожилых людей. Значимость стоматологического здоровья объясняется его связью с общесоматической патологией. В настоящем исследовании установлено, что подавляющая часть пожилых больных страдает частичной адентией, при наличии полной адентии 5–5,5 % больных. Факт сохранения некоторого количества зубов свидетельствует об улучшившемся в целом уровне гигиены полости рта среди населения Белгородской области. При этом у мужчин представительство жалоб на частичное отсутствие зубов и заболевания пародонта (83,1 % и 69,6 % соответственно) встречаются значительно чаще, чем у женщин (75,0 % и 62,5 % соответственно). Надо полагать, что это соотношение определяется худшим гигиеническим режимом, поддерживаемым мужчинами на протяжении жизни, а также иными отличиями, определяемыми социальными ролями, свойственными мужской половине населения, в том числе и курению.

Напротив, жалобы, характерные для ксеростомии, встречались чаще среди пожилых женщин, чем среди пожилых мужчин (46,2 % и 24,8 % соответственно). Фактором, приводящим к ксеростомии, является гипофункция слюнных желёз, возникающая в следствие общесоматических заболеваний и приёма гипотензивных препаратов, антидепрессантов и т. п. В свою очередь, гипосаливация обуславливает предпосылки нарушения самоочищения тканей ротовой полости, пищеварения, вызывает сложности адаптации и пользования съёмными протезами. Совокупность перечисленных нарушений ставит ксеростомию в один ряд с наиболее значимыми патогенетическими механизмами, влияющими на стоматологическое здоровье пожилых людей. В сравнении с мужчинами, на орофациальные боли жаловалось достоверно большее количество женщин (6,3 % и 22,2 % соответственно). Наши данные о превалировании этой категории жалоб среди пожилых женщин совпадают с данными, связывающими данный симптомокомплекс со стоматологическими вмешательствами на фоне высокой психологической нагрузки, депрессии.

В совокупности пожилых больных при наличии дистрофии пародонта у подавляющего большинства мужчин и женщин низкое представительство чувствительности зубов в ответ на воздействие термических и химических раздражителей определяется длительностью протекания дистрофии и компенсаторным отложением вторичного или третичного дентина.

Как мужчины, так и женщины назвали доступность основным фактором, обусловившим их посещение ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1 города Белгорода».

На основании полученных данных логично рассматривать три составляющие доступности:

1. Финансовая доступность. Социально-экономическая нестабильность, в том числе определяемая пандемией COVID-19, делает проблемными дополнительные (непланируемые) затраты на восстановление стоматологического здоровья пожилыми больными.

2. Географическая доступность. Общесоматическое состояние пожилых людей делает их неспособными преодолевать большие расстояния для обращения за стоматологической помощью.

3. Доступность выбора. Возможность в данном лечебно-профилактическом учреждении попасть на приём к наиболее квалифицированному специалисту.

В качестве основного демотивирующего фактора посещения стоматолога выявлено понимание связи утраты зубов и общефизиологического процесса старения. В условиях их совместного протекания пожилые больные не видят особой необходимости в трате сил и средств на стоматологическое лечение.



Выводы

Пожилым мужчинам и женщинам, проживающим в сельской местности, реализующим гражданское право на получение стоматологического лечения в рамках ОМС, свойственно различное представительство жалоб. В сравнении с женщинами для мужчин более характерны жалобы на отсутствие зубов и патологию пародонта. У женщин при значительном представительстве жалоб на отсутствие зубов и патологию пародонта достоверно больше жалоб на проявления ксеростомии и орофациальные боли.

Планируя стратегию профилактических мероприятий, необходимо среди молодых мужчин, проживающих в сельской местности, обращать большее внимание на совершенствование индивидуальных гигиенических процедур; среди молодых женщин искать пути снижения полифармационной нагрузки как профилактики ксеростомии и повышения эффективности психологической поддержки как профилактики орофациальных болей.

В процессе обеспечения большей трёхфакторной доступности для пожилых больных целесообразно по предварительной заявке ЦРБ организовывать выезд профильных специалистов, имеющих опыт лечения пожилых больных.

Список источников

Федеральный закон «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» от 28.12.2013. № 442-ФЗ Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156558/
Указ Президента РФ от 06.06.2019. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_326419/

Список литературы

- Волкова О.А., Конева Т.Н., Копытов А.А., Артемова Ю.С. 2019. Социальные интеракции как фактор активности пожилых и инвалидов в получении стоматологических услуг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 27 (4): 404–407.
- Ерошенко Р.Э. 2018. Совершенствование системы оказания стоматологической ортопедической помощи сельскому населению (на примере Омской области). Дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 148 с.
- Каменева Т.Н. 2020. Социальная медицина: учебное пособие Т.Н. Каменева. Москва; Берлин: Директ-Медиа, 129 с.
- Копытов А.А. 2018. Роль окклюзионных и гидродинамических факторов в генезе воспалительных процессов околозубных тканей и методы их компенсации: дисс. ... д-ра мед. наук. Белгород, 331 с.
- Копытов А.А., Московская Н.Б., Копытов А.А. 2011. Воздействие продуктов быстрого приготовления на биоценоз зубодесневого кармана, повреждённого пародонтологической терапией. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 10 (105). Выпуск 14: 231–235.
- Пухова Э.П., Кутумова О.Ю., Труфанов Д.О. 2021. Отношение пациентов и врачей бюджетных учреждений здравоохранения к нормам биомедицинской этики. Исследования и практика в медицине. 8 (1): 97–108.
- Соболева М.Г., Чжу М.Б., Куташов Д.В. 2021. Невропатическая орофациальная боль: правда и мифы. Вселенная мозга. 3, 1 (8): 56–59.
- Шкарин В.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С. 2019. Актуальность проблемы безопасности пациентов с точки зрения практикующих врачей. Вестник Ивановской медицинской академии. 24 (2): 27–30.
- Kingsley O. Akhigbe, Olaide N. Koleoso. 2014. Trait anxiety, sex, age and dental treatment experience as determinants of dental anxiety among chronic dental patients in Nigeria. European Scientific Journal. 10: 316–328.
- Lee W., Kim S-J., Albert J.M., Nelson S. 2014. Community factors predicting dental care utilization among older adults. J. Am. Dent. Assoc. 145 (2): 150–158.

- Murphy S.D., Moosa S. 2021. The views of public service managers on the implementation of National Health Insurance in primary care: a case of Johannesburg Health District, Gauteng Province, Republic of South Africa. *BMC Health Services Research* 21: 969.
- Roncagli A.G., Tsakos G., Sheiham A., Costa de Souza G., Watt R.G. 2014. Social determinants of dental treatment needs in Brazilian adults. *BMC Public Health*. 14: 1097.
- Rymachonak G.A., Iabekko O.A. 2021. Management of social rehabilitation, habilitation of disabled in the new conditions: challenges and solutions. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 29 (1): 822–826.

References

- Volkova O.A., Koneva T.N., Kopytov A.A., Artemova Yu.S. 2019. Socialny'e interakcii kak faktor aktivnosti pozhilyx i invalidov v poluchenii stomatologicheskix uslug [Social interactions as a factor of activity of elderly and disabled people in obtaining dental services]. *Problemy` social'noj gigieny`, zdavooxraneniya i istorii mediciny`*. 27 (4): 404–407.
- Eroshenko R.E. 2018. Sovershenstvovanie sistemy` okazaniya stomatologicheskoy ortopedicheskoy pomoshhi sel'skomu naseleniyu (na primere Omskoj oblasti) [Improving the system of providing dental orthopedic care to the rural population (on the example of the Omsk region)]. *Diss. ... kand. med. nauk. Omsk*, 148 s.
- Kameneva T.N. 2020. Social'naya medicina: uchebnoe posobie T.N. Kameneva [Social medicine: a textbook by T.N. Kamenev]. Moskva; Berlin: Direkt-Media, 129 s.
- Kopytov A.A. 2018. Rol` okklyuzionnyx i gidrodinamicheskix faktorov v geneze vospalitel'nyx processov okolozubnyx tkanej i metody` ix kompensacii [The role of occlusive and hydrodynamic factors in the genesis of inflammatory processes of parotid tissues and methods of their compensation]: *diss. ... d-ra med. nauk. Belgorod*, 331 s.
- Kopytov A.A., Moskovskaya N.B., Kopytov A.A. 2011. Vozdejstvie produktov bystrogo prigotovleniya na biocenoz zubodesnevnogo karmana, povrezhdyonnogo parodontologicheskoy terapijei [The effect of fast food on the biocenosis of the dentoalveolar pocket damaged by periodontological therapy]. *Nauchny'e vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*. 10 (105). Vy`pusk 14: 231–235.
- Puxova E.P., Kutumova O.Yu., Trufanov D.O. 2021. Otnoshenie pacientov i vrachej byudzhetnyx uchrezhdenij zdavooxraneniya k normam biomedicinskoj e'tiki [Attitude of patients and doctors of government health care system to the basic principles of medical ethics]. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 8 (1): 97–108.
- Soboleva M.G., Chzhu M.B., Kutashov D.V. 2021. Nevropaticheskaya orofacial'naya bol`: pravda i mify [Neuropathic orofacial pain: truth and myths]. *Vselennaya mozga*. 3, 1 (8): 56–59.
- Shkarin V.V., Ivasheva V.V., Emel'yanova O.S. 2019. Aktual'nost` problemy` bezopasnosti pacientov s tochki zreniya praktikuyushhix vrachej [Actual problem of patients safety: practitioners point of view]. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 24 (2): 27–30.
- Kingsley O. Akhigbe, Olaide N. Koleoso. 2014. Trait anxiety, sex, age and dental treatment experience as determinants of dental anxiety among chronic dental patients in Nigeria. *European Scientific Journal*. 10: 316–328.
- Lee W., Kim S-J., Albert J.M., Nelson S. 2014. Community factors predicting dental care utilization among older adults. *J. Am. Dent. Assoc.* 145 (2): 150–158.
- Murphy S.D., Moosa S. 2021. The views of public service managers on the implementation of National Health Insurance in primary care: a case of Johannesburg Health District, Gauteng Province, Republic of South Africa. *BMC Health Services Research* 21: 969.
- Roncagli A.G., Tsakos G., Sheiham A., Costa de Souza G., Watt R.G. 2014. Social determinants of dental treatment needs in Brazilian adults. *BMC Public Health*. 14: 1097.
- Rymachonak G.A., Iabekko O.A. 2021. Management of social rehabilitation, habilitation of disabled in the new conditions: challenges and solutions. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 29 (1): 822–826.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанова Юлия Сергеевна, ассистент кафедры стоматологии общей практики, медицинский институт НИУ «БелГУ», начальник отдела внутреннего контроля качества, врач-методист, ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1 г. Белгорода», г. Белгород, Россия

Авхачева Наталья Алексеевна, старший преподаватель кафедры стоматологии общей практики, медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Пашенко Людмила Борисовна, старший преподаватель кафедры детской стоматологии, медицинский институт НИУ «БелГУ», начальник организационно-методического отдела ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1 г. Белгорода», г. Белгород, Россия

Оганесян Арман Аршакович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии общей практики, медицинский институт НИУ «БелГУ», врач-стоматолог – хирург, межрегиональный центр стоматологических инноваций им. Трифонова Б.В., г. Белгород, Россия

Копытов Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент, кандидат социологических наук, профессор кафедры стоматологии общей практики, медицинский институт НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yulia S. Stepanova, Assistant of the Department of General Practice Dentistry of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», Head of the Internal Quality Control Department, Methodologist of the OGAUZ «Dental Polyclinic No. 1 of Belgorod», Belgorod, Russia

Natalia A. Avkhacheva, Senior Lecturer of the Department of General Practice Dentistry of the Medical Institute of the National Research University, Belgorod, Russia

Lyudmila B. Pashchenko, Senior Lecturer of the Department of Pediatric Dentistry of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», Head of the Organizational and Methodological Department of the OGAUZ «Dental Polyclinic No. 1, Belgorod», Belgorod, Russia

Arman A. Oganesyanyan, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Practice Dentistry at the Medical Institute of the National Research University «BelSU», dentist-surgeon of the Interregional Center for Dental Innovations named after Trifonova B.V., Belgorod, Russia

Alexander A. Kopytov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Candidate of Sociological Sciences, Professor of the Department of Dentistry of General Practice of the Medical Institute of the National Research University, Belgorod, Russia

УДК 616.314-77

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-95-104

Оценка эффективности применения оригинальной конструкции формирующего пластиночного зубного протеза в комплексной реабилитации пациента после резекции нижней челюсти

Гуськов А.В., Олейников А.А., Машутин С.А., Магомадова А.У., Журавлев А.Н.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

E-mail: bandera4994@gmail.com

Аннотация. Цель исследования: представить вариант этапа ортопедического лечения с использованием оригинальной конструкции комбинированного формирующего пластиночного протеза на примере клинического случая лечения пациента с приобретенным дефектом нижней челюсти, восстановленным с помощью метода эндопротезирования. На этапе ортопедической реабилитации пациента был изготовлен комбинированный съемный пластиночный формирующий протез для проведения подготовки к постоянному протезированию. Конструктивные особенности протеза заключались в комбинации акрилового базиса протеза с безмономерной пластмассой и создании эластичной подкладки из пропеновой кислоты горячей полимеризации. С применением данного протеза была проведена ортопедическая реабилитация пациента на базе стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Для формирования результатов исследования был проведен анализ эффективности ортопедического лечения с применением разработанной протезной конструкции на основании объективной оценки состояния тканей протезного ложа, оценки микроциркуляции и жевательной эффективности. Исследование показало успешность ортопедического лечения по объективным признакам благодаря использованию разработанного протеза. Были достигнуты оптимальные параметры микроциркуляции в области замещенного дефекта челюсти, степень восстановления жевательной эффективности составила 64 %. Проведенный этап ортопедического лечения важен для успешности дальнейшего постоянного протезирования, а также может являться методом выбора для ортопедического замещения приобретенных дефектов челюстей.

Ключевые слова: приобретенный дефект челюсти, формирующие ортопедические протезы, протезирование после хирургических вмешательств, жевательная эффективность, микроциркуляция слизистой оболочки рта

Для цитирования: Гуськов А.В., Олейников А.А., Машутин С.А., Магомадова А.У., Журавлев А.Н. 2022. Оценка эффективности применения оригинальной конструкции формирующего пластиночного зубного протеза в комплексной реабилитации пациента после резекции нижней челюсти. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 95–104. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-95-104

Evaluation of the use efficiency in the forming plate removable denture of the original design in the complex rehabilitation of a patient after resection of the lower jaw

Aleksandr V. Guskov, Aleksandr A. Oleinikov, Sergey A. Mashutin,

Alina U. Magomadova, Aleksandr N. Zhuravlev

Ryazan State Medical University,

9 Vysokovol'tnaya St., Ryazan 390026, Russia

E-mail: bandera4994@gmail.com

Abstract. Research objective is to present a variant of the process of orthopedic treatment using the original design of the combined forming lamellar prosthesis with help of a clinical treating a patient with an acquired



mandibular defect case restored using the endoprosthetics method. While a patient was rehabilitated orthopedically we prepared combined removable plate forming prosthesis for process of permanent prosthetics. Constructional features were combination of the acrylic base of the prosthesis with monomer-free plastic and the creation of an elastic lining from hot polymerization propenoic acid. The patient was rehabilitated in orthopedic way in the dental clinic of Ryazan State Medical University. We analyzed efficiency of orthopedic treatment using the developed prosthetic design. We based on an objective evaluation of the tissues condition of the prosthetic bed and evaluation of microcirculation and chewing efficiency. We have found this orthopedic cure was successful due to using designed prosthesis. The degree of recovery of chewing efficiency was 64 %. We achieved optimal parameters of microcirculation in the area of the replaced jaw defect. This orthopedic curing is important for further successful permanent prosthetics. And it is possible method of orthopedic replacement of acquired jaw defects.

Keywords: acquired jaw defect, forming orthopedic prostheses, prosthetics after surgical interventions, chewing effectiveness, microcirculation of oral mucosa

For citation: Guskov A.V., Oleinikov A.A., Mashutin S.A., Magomadova A.U., Zhuravlev A.N. 2022. Evaluation of the use efficiency in the forming plate removable denture of the original design in the complex rehabilitation of a patient after resection of the lower jaw. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 95–104 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-95-104

Введение

Оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области, в частности резекции нижней челюсти, неизбежно приводят к появлению обширных послеоперационных дефектов, сопровождающихся утратой большого объема тканей [Тесевич, Горбачев, 2018]. Процессы репарации после массивного повреждения тканей могут существенно затрудняться из-за обширной морфологической и функциональной перестройки сложноорганизованных анатомических структур дна полости рта, височно-нижнечелюстного сустава, зон прикрепления крупных жевательных мышц [Григорова, 2016; Chhabra et al., 2017]. Таким образом, после обширных хирургических вмешательств при отсутствии противопоказаний необходима первичная хирургическая реабилитация, представляющая собой реконструкцию ключевых анатомических участков челюстей, нередко с задействованием эндопротезов или костных аутотрансплантатов [Сысолятин и др., 2020]. После первичного хирургического ведения операционной раны и реконструктивных вмешательств важна дальнейшая ортопедическая реабилитация, которая может заключаться в использовании методик съемного и несъемного протезирования [Митин и др., 2019]. Однако в сложных клинических случаях, связанных с онкологическим или иммунодефицитным статусом, полноценная реализация плана лечения с применением ряда ортопедических конструкций и некоторых хирургических реабилитационных мер затруднительна [Ганжа и др., 2018]. При наличии обширных послеоперационных дефектов присутствует острая необходимость в формировании мягких тканей протезного ложа с использованием двухэтапной методики протезирования. При данном подходе на первом этапе применяются формирующие протезы с регулируемой передачей жевательного давления [Гилязетдинов и др., 2017]. Это позволяет создать оптимальный рельеф для будущих постоянных конструкций путем скорейшего формирования буферных и функциональных опорных зон, изоляции раневой или эпителизирующейся поверхности от раздражающих факторов [Шумский и др., 2017], нередко приводящих к редукции мягких тканей и атрофии подлежащей костной основы [Nilanonth et al., 2017]. Данный вид протезов имеет преимущества, заключающиеся в скорости изготовления, что позволяет в краткие сроки восстановить базовые физиологические функции организма и тем самым повысить качество жизни пациента [Митин и др., 2019], а также в относительной технической простоте конструкции протеза, позволяющей совмещать различные полимерные стоматологические материалы для достижения большей клинической эффективности.

Технологические свойства традиционных акриловых материалов для формирующих съемных протезов обеспечивают значительную функциональность в плане введения в их со-

став других полимерных материалов [Гуськов и др., 2021]. Так, возможны комбинации жесткой акриловой пластмассы с эластичными полимерными материалами, а также с безмономерными пластмассами [Полонейчик, 2015]. Комбинирование различных по физическим свойствам материалов придает ортопедическим конструкциям более высокие функциональные качества [Tobita, 2019], которые выражаются в регулируемом распределении жевательного давления, благоприятно сказывающемся на формировании оптимального рельефа протезного ложа после обширных хирургических вмешательств. Это также позволяет улучшить биофизические, конструкционные и эксплуатационные характеристики зубных протезов.

Цель. На примере клинического случая комплексного лечения пациента с приобретенным дефектом нижней челюсти представить вариант этапа ортопедической реабилитации с использованием оригинальной конструкции комбинированного формирующего пластиночного протеза с оценкой его эффективности.

Материалы и методы

На кафедру ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России обратился пациент: мужчина 44 лет после перенесенной хирургической резекции нижней челюсти справа с восстановлением дефекта челюсти эндопротезом. Диагноз: токсический остеонекроз и хронический остеомиелит нижней челюсти. Из анамнеза: проведена сегментарная резекция нижней челюсти справа без сохранения непрерывности кости с последующей установкой эндопротеза из никелида титана. Хирургический этап лечения проводился на базе клиники ЧЛХ МГМСУ с последующим наблюдением пациента на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ЛОР-болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В ходе сбора анамнеза, проведенного объективного осмотра и КТ-исследования, на момент обращения пациенту было показано изготовление формирующего съемного пластиночного протеза для проведения подготовки к постоянной ортопедической реабилитации.

Объективно в полости рта отмечался дефект нижней челюсти справа в области альвеолярной части, восстановленный с помощью титанового эндопротеза, на нижней челюсти слева отмечался концевой дефект зубного ряда. По результатам КТ-исследования визуализировался эндопротез, восстанавливающий дефект нижней челюсти в области мышечкового отростка, угла челюсти справа и тела челюсти (рис. 1). Перед началом ортопедического лечения пациенту был установлен диагноз по МКБ-10 – K08.1, клинический диагноз – I класс по Кеннеди на нижней челюсти, состояние слизистой оболочки – 2 класс по Суппли.



Рис. 1. Компьютерная томография черепа пациента

Fig. 1. Computed tomography of the patient's skull

В качестве формирующей конструкции был использован комбинированный частично-съёмный пластиночный формирующий протез (патент РФ №2758179 С1), который может применяться при ортопедической реабилитации пациентов после обширных хирургических вмешательств, пострезекционных дефектов нижней челюсти, а также в случаях сложных анатомических условий или значительной атрофии альвеолярного гребня. Конструкция протеза отличается комбинацией акрилового базиса протеза с безмономерной пластмассой «Vertex» и добавлением эластичной подкладки из пропеновой кислоты горячей полимеризации «GC Soft Liner» (рис. 2). Акриловая пластмасса основной части базиса обладает необходимой жесткостью для равномерного распределения жевательного давления. Замыкающие границы базиса протеза выполнены из безмономерной пластмассы, более эластичной, чем акриловая. Эластичная подкладка, располагающаяся с внутренней стороны базиса, прилегающего к слизистой оболочке протезного ложа, исключает сдавление истонченной или поврежденной слизистой оболочки в раневой области дефекта челюсти. Моделирование эластичной подкладки в виде специального резервуара обеспечивает возможность внесения ранозаживляющего лекарственного средства.



Рис. 2. Формирующий пластиночный протез
Fig. 2. Forming plate removable denture

Клинические этапы изготовления протеза состояли из получения анатомических оттисков челюстей, изготовления индивидуальной ложки, получения разгружающего функционального оттиска с нижней челюсти А-силиконовой оттискной массой высокой вязкости с контурированием и оформлением замыкающих границ будущего протеза и с учетом особенностей измененных анатомических условий протезирования. Также был изготовлен прикусной шаблон на жестком акриловом базисе для дальнейшей регистрации центрального соотношения челюстей. После этого восковая конструкция протеза примерялась в полости рта для проверки окклюзионных взаимоотношений.

Заключительные этапы изготовления комбинированного протеза были проведены поэтапно: на первом этапе был создан полноценный базис протеза из акриловой пластмассы с искусственными зубами. Протез в таком виде припасовывался в полости рта с проверкой прилегания по границам протезного ложа и области установленного эндопротеза, восстанавливающего альвеолярный гребень нижней челюсти, после чего на втором этапе замыкающие границы базиса в области функционального края были редуцированы и подготовлены к получению повторного функционального оттиска. Далее замыкающие границы были воссозданы с применением термопластичного материала «Vertex». На третьем этапе была создана эластичная подкладка с резервуаром в области наиболее истонченных участков слизистой оболочки протезного ложа.

После изготовления формирующего протеза была проведена ортопедическая реабилитация пациента. Для оценки эффективности протезной конструкции были сформированы следующие критерии:

- учет количества корректировок протеза;
- визуально-пальпаторная оценка слизистой оболочки протезного ложа;
- оценка микроциркуляции в области протезного ложа с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ);
- оценка эффективности жевательной функции по методике В.Н. Трезубова [Митин и др., 2016].

ЛДФ проводили с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока ЛАКК-ОП (НПП «Лазма», Россия). При помощи ЛДФ-метрии в зондируемом участке слизистой оболочки полости рта проводилась регистрация изменения потока капиллярного кровотока в единицу времени, что позволяло оценить уровень перфузии мягких тканей кровью, выражающийся в параметре микроциркуляции (ПМ). Запись ЛДФ-граммы проводилась посредством позиционирования рабочей части световода на слизистой оболочке через отверстие в накладываемой на челюсть каппе и длилась от 30 до 60 секунд. Далее осуществлялся автоматический расчет по следующей общепринятой формуле: $ПМ = \text{константа} \times \text{число эритроцитов} \times \text{средняя скорость движения эритроцитов}$ [Todea et al., 2016].

Наблюдение за ходом ортопедического лечения проводилось на контрольных визитах пациента в следующие сроки: на 3, 10, 30 сутки от наложения протеза в полость рта.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования были получены результаты, отображающие эффективность разработанной для ортопедической реабилитации пациента протезной конструкции. Данные объективной оценки состояния мягких тканей протезного ложа представлены в таблице. Особое внимание было обращено на качество формирования мягких тканей протезного ложа. В течение 30 дней использования протеза пациент являлся на коррекции 3 раза вне назначенных контрольных визитов. При проведении коррекции протеза были отмечены незначительные повреждения слизистой оболочки протезного ложа, не несущие серьезных последствий для послеоперационной зоны [Шхагапсоева и др., 2017].

Таблица
Table

Результаты наблюдений за выраженностью объективных признаков ранозаживления протезного ложа в динамике
The results of observations on the severity of objective signs of the wound healing of the prosthetic bed in dynamics

Объективные показатели состояния протезного ложа (выраженность признаков по шкале от – до +++)	Дни наблюдений		
	3 сутки	10 сутки	30 сутки
Отечность	+++	+	–
Гиперемия	++	+	–
Болезненность	+	–	–
Эластичность	+	+	+
Подвижность	++	+	+

На 3 сутки использования протеза отмечалась значительная отечность, умеренная гиперемия и подвижность слизистой оболочки протезного ложа, а также незначительная болезненность и напряженность тканей.

На 10 сутки выраженность показателей воспалительного состояния протезного ложа значительно снизилась, регистрировалась умеренная отечность, гиперемия, эластичность и подвижность тканей протезного ложа.

На 30 сутки использования протеза наблюдалась редукция признаков воспаления: отсутствие отечности, гиперемии и болезненности. Сохранялась незначительная эластичность и подвижность слизистой оболочки протезного ложа.

Было проведено сравнение особенностей микроциркуляции в мягких тканях протезного ложа в области реконструкции дефекта челюсти и со стороны челюсти с концевым дефектом (интактная слизистая оболочка) как фактора скорости восстановления и регенерации тканей, а также процессов неоангиогенеза в области хирургически травмированных зон. Согласно полученным в ходе ЛДФ-метрии результатам, представленным на рис. 3, в начальном восстановительном периоде отмечался перемежающийся показатель гемодинамики, который указывал на микроциркуляторные сдвиги в области изменяющейся метаболической картины острого воспаления. К 10 дню наблюдений показатель был стабилизирован вследствие уменьшения функционального давления на мягкие ткани за счет модифицированного базиса протеза и своевременной его коррекции. Дальнейшему подъему ПМ способствовал нарастающий процесс ангиогенеза и, как следствие, возобновление усиленного кровотока, что свидетельствует об эффективности восстановления микроциркуляции в области ранозаживления. Параметр микроциркуляции по данным ЛДФ к 30 дню наблюдений составил 18,2. Разница ПМ мягких тканей между исследуемой областью с постоперационным дефектом челюсти и областью с концевым дефектом зубного ряда (интактная слизистая оболочка) составила 2 единицы, что свидетельствует об отсутствии значимой разницы в динамике микроциркуляции. Показатели микроциркуляции сравнивали с показателями физиологических норм [Кречина и др., 2016; Kouadio et al., 2017].

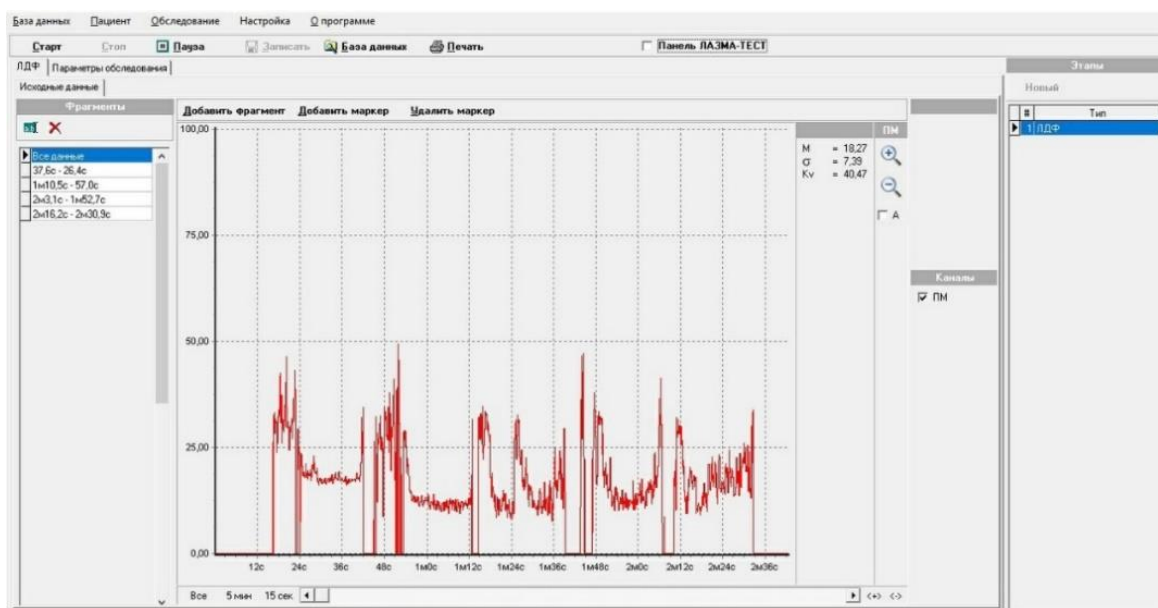


Рис. 3. Динамика лазерной доплеровской флоуметрии
Fig. 3. Dynamics of laser doppler flowmetry

По результатам ЛДФ, к финальному этапу наблюдений показатель микроциркуляции соответствовал нормальным физиологическим значениям.

Также была оценена жевательная эффективность по методике В.Н. Трезубова как один из важных факторов реабилитации зубочелюстной системы [Гуйтер и др., 2019]. Данная методика позволяла индивидуализировать результаты с учетом возраста и состояния зубных рядов. По результатам пробы эффективность жевания пациента составила 64 %, что является удовлетворительным показателем с учетом сложных условий функционирования формирующего протеза [Sevbitov et al., 2020].

Объективно оценивалась сформированность протезного ложа, были отмечены некоторые рубцовые изменения края дефекта челюсти с тенденцией к реорганизации. Поверхность слизистой оболочки протезного ложа гладкая, без отечности и рыхлости. Достижение оптимизации формирующего эффекта и стимуляции регенерации подлежащих мягких тканей в области дефекта челюсти осуществлялось благодаря плотной физической адгезии протеза к слизистой оболочке вокруг послеоперационной области. Посредством этого создавалось отрицательное давление, усиливалось лимфо- и кровообращение, что позволяло сформировать благоприятные условия для дальнейшей репарации.

Выводы

Исходя из результатов проведенной реабилитации пациента установлена эффективность разработанного протокола ортопедического лечения с применением комбинированной конструкции формирующего протеза. Выявлен ряд преимуществ комбинированного протеза. Так, дифференцированный комбинированный базис протеза позволяет эффективно осуществлять протезирование в случае неблагоприятных анатомо-топографических условий со стороны тканей протезного ложа. Это достигается тем, что эластичная подкладка смягчает давление жесткого базиса протеза на мягкие ткани, способствует улучшению фиксации протеза за счет равномерного распределения функциональной нагрузки. Другими немаловажными факторами в пользу выбора данной методики протезирования могут являться возможность протезирования в значительно более ранние сроки после оперативного вмешательства, а также эффект формирования мягких тканей протезного ложа для будущей постоянной протезной конструкции без существенной травматизации истонченной или несформированной эпителиальной выстилки.

После завершения основного этапа лечения пациент находится на диспансерном наблюдении, продолжается процесс формирования слизистой оболочки протезного ложа. Для дальнейшего постоянного протезирования планируется создание трехмерной модели будущего протеза с последующей 3D-печатью базиса протезной конструкции в целях повышения точности и качества ортопедического лечения при сложных клинических и анатомо-морфологических условиях.

Этап ортопедического лечения, представленный в данном исследовании, важен для успешности постоянного протезирования, а также может являться методом выбора в случае длительного формирования оптимальных свойств протезного ложа и достижения максимально возможных благоприятных условий восстановления приобретенных дефектов челюстей.

Список литературы

- Ганжа И.Р., Ахмадиева Е.О. 2018. Новый алгоритм ведения послеоперационных ран полости рта в зависимости от типа заживления. *Здоровье и образование в 21 веке*, 20 (12): 65–69.
- Гилязетдинов Р.Л., Воробьева М.В., Матыцина Т.В. 2017. Особенности ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти. *Евразийский союз ученых*, 10–1 (43): 25–26.
- Григорова А.А. 2016. Повреждения и воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: динамика нейрорефлекторных и церебральных гемодинамических реакций на этапах лечения и реабилитации. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*, (1): 22–27.
- Гуйтер О.С., Митин Н.Е., Олейников А.А., Маничкина А.Р., Сердцева М.С. 2019. Жевательная эффективность у пациентов с обширными приобретенными дефектами верхней челюсти после ортопедической реабилитации. *Стоматология*, 98 (4): 80–83.
- Гуськов А.В., Калиновский С.И., Олейников А.А., Кожевникова М.С. 2021. Современные подходы к реабилитации пациентов с использованием съемных пластиночных зубных протезов. *Наука молодых*, 9 (4): 631–646.



- Кречина Е.К., Зорина О.А., Молчанов А.М., Шилов А.М. 2016. Нарушение микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом. *Стоматология*, 95 (1): 27–30.
- Митин Н.Е., Васильева Т.А., Васильев Е.В. 2016. Методика определения жевательной эффективности с применением оригинальной компьютерной программы на основе методов анализа многомерных данных. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 24 (1): 129–133.
- Митин Н.Е., Захарова И.В., Перминов Е.С., Калиновский С.И. 2019. Исследование влияния имедиат-протезов с амортизирующей промежуточной частью на репарацию костной ткани в постэкстракционный период и остеоинтеграцию имплантатов в области резцов верхней челюсти. *Клиническая стоматология*, 2 (90): 80–82.
- Митин Н.Е., Перминов Е.С., Калиновский С.И., Чекренева Е.Е. 2019. Исследование качества жизни стоматологических больных, использующих имедиат-протезы в период после экстракции зуба до проведения имплантации. *Вестник Авиценны*, 21 (4): 625–631.
- Полонейчик Н.М. 2015. Изготовление съемных зубных протезов с двухслойным базисом. *Современная стоматология*, 2 (61): 84–87.
- Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Панин И.А., Кожевников А.М., Цаюков Ю.В., Елизарьева Н.Л. 2020. Опыт хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов нижней челюсти методом реплантации резецированной кости, подвергнутой замораживанию. *Сибирский научный медицинский журнал*, 40 (1): 60–66.
- Тесевич Л.И., Горбачев Ф.А. 2018. Клинический опыт и хирургические аспекты пластического устранения костных дефектов с нарушением непрерывности нижней челюсти с использованием невазуляризованных аутотрансплантатов из гребня подвздошной кости. *Современная стоматология*, (1): 25–33.
- Шумский А.В., Меленберг Т.В., Ермолович Д.В. 2017. Ортопедическая реабилитация при субтотальной резекции верхней челюсти (клинический пример). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*, 6 (30): 142–149.
- Шахапсоева К.А., Шогенова Ж.Л., Карданова С.Ю. 2017. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съемными протезами. *Успехи современной науки*, 2 (12): 27–30.
- Chhabra S., Chhabra N., Kaur A., Gupta N. 2017. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16 (4): 403–423.
- Kouadio A.A., Jordana F., Koffi N.J., Le Bars P., Soueidan A. 2018. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Archives of Oral Biology*, 86: 58–71.
- Nilanonth S., Shakya P., Chotprasert N., Srithavaj T. 2017. Combination prosthetic design providing a superior retention for mid-facial defect rehabilitation: A Case Report. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9 (4): 590–594.
- Sevbitov A., Mitin N., Kuznetsova M., Dorofeev A., Ershov K. 2020. A new modification of the dental prosthesis in the postoperative restoration of chewing function. *Opcion*, (26): 864–875.
- Tobita H. 2019. Universal Relationships in Hyperbranched Polymer Architecture for Batch and Continuous Step Growth Polymerization of AB₂-Type Monomers. *Processes*, 7 (4): 220.
- Todea C., Canjau S., Miron M., Vitez B., Noditi G. 2016. Laser Doppler Flowmetry Evaluation of the Microcirculation in Dentistry. In: *Microcirculation Revisited – From Molecules to Clinical Practice*. London, IntechOpen: 203–229.

References

- Ganzha I.R., Axmadieva E.O. 2018. Novy`j algoritm vedeniya posleoperacionny`x ran polosti rta v zavisimosti ot tipa zazhivleniya [The new algorithm of soft tissue wounds management depending on the type of healing]. *Zdorov`e i obrazovanie v 21 veke*, 20 (12): 65–69.
- Gilyazetdinov R.L., Vorob`eva M.V., Maty`cina T.V. 2017. Osobennosti ortopedicheskogo lecheniya pacientov s priobretenny`mi defektami verxnej chelyusti [Features of orthopedic treatment of patients with acquired defects of the upper jaw]. *EvrAzijskij soyuz ucheny`x*, 10–1 (43): 25–26.
- Grigorova A.A. 2016. Povrezhdeniya i vospalitel`ny`e zabolevaniya chelyustno-licevoj oblasti: dinamika nejroreflektorny`x i cerebral`ny`x gemodinamicheskix reakcij na e`tapax lecheniya i reabilitacii [Damages and inflammatory diseases of maxillofacial area: dynamics of neurj and reflex and

- cerebral haemo dynamic reactions at stages of treatment and rehabilitation]. Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej, (1): 22–27.
- Gujter O.S., Mitin N.E., Olejnikov A.A., Manichkina A.R., Serdceva M.S. 2019. Zhevatel'naya effektivnost' u pacientov s obshirny'mi priobretenny'mi defektami verxnej chelyusti posle ortopedicheskoy reabilitacii [Research of chewing efficiency in patients with extensive acquired defects of the upper jaw after resections of nasopharyngeal zone tumors and various terms of orthopedic rehabilitation]. Stomatologiya, 98 (4): 80–83.
- Gus'kov A.V., Kalinovskij S.I., Olejnikov A.A., Kozhevnikova M.S. 2021. Sovremennyye podhody k reabilitacii pacientov s ispol'zovaniem s'emny'x plastinchny'x zubny'x protezov [Modern approaches to rehabilitation of patients using removable laminar dentures.]. Nauka molody'x, 9 (4): 631–646.
- Krechina E.K., Zorina O.A., Molchanov A.M., Shilov A.M. 2016. Narushenie mikrocirkulyacii v tkanyax parodonta u pacientov s xronicheskim generalizovanny'm parodontitom v sochetanii s metabolicheskim sindromom [Microcirculation impairment in periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis combined with metabolic syndrome]. Stomatologiya, 95 (1): 27–30.
- Mitin N.E., Vasil'eva T.A., Vasil'ev E.V. 2016. Metodika opredeleniya zhevatel'noj effektivnosti s primeneniem original'noj komp'yuternoj programmy na osnove metodov analiza mnogomerny'x danny'x [The chewing efficiency determining method based on application of original computer program using multivariate data analysis]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova, 24 (1): 129–133.
- Mitin N.E., Zaxarova I.V., Perminov E.S., Kalinovskij S.I. 2019. Issledovanie vliyaniya imediat-protezov s amortiziruyushhej promezhutochnoj chast'yu na reparaciyu kostnoj tkani v poste'kstrakcionny'j period i osteointegraciyu implantatov v oblasti rezczov verxnej chelyusti [Investigation of the effect of immediate dentures with a shock absorbing intermediate part on bone tissue repair during the post-extraction period and osseointegration of implants in the area of the upper jaw incisors]. Klinicheskaya stomatologiya, 2 (90): 80–82.
- Mitin N.E., Perminov E.S., Kalinovskij S.I., Chekreneva E.E. 2019. Issledovanie kachestva zhizni stomatologicheskix bol'ny'x, ispol'zuyushhix imediat-protezy v period posle e'kstrakcii zuba do provedeniya implantacii [Study of quality of life of dental patients using immediate prostheses in the post-extraction period before implantation.]. Vestnik Avicenny, 21 (4): 625–631.
- Polonejchik N.M. 2015. Izgotovlenie s'emny'x zubny'x protezov s dvuxslojny'm bazisom [Removable two-ply bases dental prosthesis production]. Sovremennaya stomatologiya, 2 (61): 84–87.
- Sy'solyatin P.G., Sy'solyatin S.P., Panin I.A., Kozhevniev A.M., Czayukov Yu.V., Elizar'eva N.L. 2020. Opyt xirurgicheskogo lecheniya dobrokachestvenny'x opuxoley i displasticheskix processov nizhnej chelyusti metodom replantacii rezecirovannoj kosti, podvergnutoj zamorazhivaniyu [Experience of surgical treatment of benign tumors and dysplastic processes of the mandible by the method of replantation of the resected bone, subjected to freezing]. Sibirskij nauchny'j medicinskij zhurnal, 40 (1): 60–66.
- Tesevich L.I., Gorbachev F.A. 2018. Klinicheskij opyt i xirurgicheskie aspekty plasticheskogo ustraneniya kostny'x defektov s narusheniem nepreryvnosti nizhnej chelyusti s ispol'zovaniem nevaskulyarizovanny'x autotransplantatov iz grebnya podvzdoshnoj kosti [Clinical experience and surgical aspects of the mandibular continuity defects reconstruction using nonvascularized iliac bone grafts]. Sovremennaya stomatologiya, (1): 25–33.
- Shumskij A.V., Melenberg T.V., Ermolovich D.V. 2017. Ortopedicheskaya reabilitaciya pri subtotal'noj rezekcii verxnej chelyusti (klinicheskij primer) [Orthopedic rehabilitation after maxillary subtotal resection (a case report)]. Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ», 6 (30): 142–149.
- Shxagapsoeva K.A., Shogenova Zh.L., Kardanova S.Yu. 2017. Sostoyanie slizistoj obolochki polosti rta u licz, pol'zuyushhixsya s'emny'mi protezami [The condition of the mucous membrane of the oral cavity at the persons using removable artificial limbs]. Uspexi sovremennoj nauki, 2 (12): 27–30.
- Chhabra S., Chhabra N., Kaur A., Gupta N. 2017. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery, 16 (4): 403–423.
- Kouadio A.A., Jordana F., Koffi N.J., Le Bars P., Soueidan A. 2018. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. Archives of Oral Biology, 86: 58–71.



- Nilanonth S., Shakya P., Chotprasert N., Srithavaj T. 2017. Combination prosthetic design providing a superior retention for mid-facial defect rehabilitation: A Case Report. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9 (4): 590–594.
- Sevbitov A., Mitin N., Kuznetsova M., Dorofeev A., Ershov K. 2020. A new modification of the dental prosthesis in the postoperative restoration of chewing function. *Opcion*, (26): 864–875.
- Tobita H. 2019. Universal Relationships in Hyperbranched Polymer Architecture for Batch and Continuous Step Growth Polymerization of AB₂-Type Monomers. *Processes*, 7 (4): 220.
- Todea C., Canjau S., Miron M., Vitez B., Noditi G. 2016. Laser Doppler Flowmetry Evaluation of the Microcirculation in Dentistry. In: *Microcirculation Revisited – From Molecules to Clinical Practice*. London, IntechOpen: 203–229.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуськов Александр Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Олейников Александр Александрович, ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Машутин Сергей Александрович, очный аспирант 2 года обучения, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Магомадова Алина Умаровна, студентка 5 курса стоматологического факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Журавлёв Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ЛОР-болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr V. Guskov, PhD, associate professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aleksandr A. Oleinikov, Assistant Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Sergey A. Mashutin, second year postgraduate student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Alina U. Magomadova, 5th year student of the faculty of Dentistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aleksandr N. Zhuravlev, PhD, Associate professor of the Department of Surgical stomatology and Maxillofacial surgery with a course of ENT-diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

УДК 616.314 – 089.28 – 036.83

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-105-113

Оптимизация результатов несъемного протезирования с применением имплантатов при полной утрате зубов на нижней челюсти

Богданова А.А.^{1,2}, Гонтарев С.Н.^{1,2}, Котенева Ю.Н.^{1,2}, Макова С.В.^{1,2}

¹ Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа,
Россия, 309516, г. Старый Оскол, мкр. Ольминского, д. 6а;

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: anuta2770@yandex.ru

Аннотация. Целью проведенного исследования явился анализ результатов протезирования у пациентов с полной вторичной адентией несъемными видами ортопедических конструкций, фиксированными на дентальные имплантаты. Базой проводимого исследования послужила ООО «Социальная стоматология Белогорья. Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа». Всего в эксперименте приняло участие 40 человек в возрастном диапазоне 42–60 лет, которые были разделены на 3 группы: 1 группа – 26, 2 группа – 9 и 3 группа – 5 человек соответственно. Нами были определены три стратегии ортопедического лечения: 1 – протезирование с использованием 4 имплантологических опор у 17 испытуемых, 2 – протезирование с использованием 6 имплантологических опор у 10 испытуемых, 3 – использование более 6 имплантологических опор у 13 испытуемых соответственно. До момента начала эксперимента часть пациентов имели опыт протезирования дефектов зубных рядов с использованием различных видов несъемных и съемных стоматологических протезов, но ни один из исследуемых пациентов ранее не имел опыта протезирования с опорой на дентальные имплантаты. Период динамического наблюдения составил 10.01.2020–31.01.2022 г. Результатом проведенного комплексного вмешательства явилась 100 % удовлетворенность комплексной реабилитацией и улучшение физиологического и психологического качества жизни всех пациентов.

Ключевые слова: протезирование, удовлетворенность, имплантаты, адентия, реабилитация

Для цитирования: Богданова А.А., Гонтарев С.Н., Котенева Ю.Н., Макова С.В. 2022. Оптимизация результатов несъемного протезирования с применением имплантатов при полной утрате зубов на нижней челюсти. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 105–113. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-105-113

Optimization of results of permanent prosthetics using implants with complete tooth loss on lower jaw

Anna A. Bogdanova^{1,2}, Sergey N. Gontarev^{1,2}, Yulia N. Koteneva^{1,2}, Sofia V. Makova^{1,2}

¹ Dental clinic of Stary Oskol urban district,
6a Olminsky microdistrict, Stary Oskol 308015, Russia

² Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia
E-mail: anuta2770@yandex.ru

Abstract. The purpose of the study was to analyze the results of prosthetics in patients with complete secondary adentia with non-removable types of orthopedic structures fixed on dental implants. The basis of the study was Social Dentistry Belogorye LLC. Dental clinic of the Starooskolsky city district. In total, 40 people took part in the experiment in the age range 42–60 years old, who were divided into 3 groups:



1 group – 26, 2 group – 9 and 3 group - 5 people, respectively. We defined three orthopedic treatment strategies: 1 - prosthetics using 4 implant supports in 17 subjects, 2 – prosthetics using 6 implant supports in 10 subjects, 3 – using more than 6 implant supports in 13 subjects, respectively. Until the beginning of the experiment, some patients had experience in prosthetics of dentition defects using various types of non-removable and removable dental prostheses, but none of the studied patients had previously had experience in prosthetics supported by dental implants. The period of dynamic observation was 10.01.2020–31.01.2022. The result of the comprehensive intervention was 100 % satisfaction with comprehensive rehabilitation and improvement of physiological and psychological quality of life of all patients.

Keywords: prosthetics, satisfaction, implants, adentia, rehabilitation

For citation: Bogdanova A.A., Gontarev S.N., Koteneva Yu.N., Makova S.V. 2022. Optimization of results of permanent prosthetics using implants with complete tooth loss on lower jaw. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 105–113 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-105-113

Введение

Качественная реабилитация пациентов в состоянии полной адентии нижней челюсти является одной из актуальных и сложных задач в практике врачей-стоматологов ортопедического профиля [Гонтарев и др., 2020; Богданова и др., 2021 (2)]. Несмотря на положительный вектор трансформации имеющихся методов и средств борьбы со стоматологическими и иными патологиями, приводящими к полной адентии, все еще не найдено идеального, способного полностью исключить возникновение такого патологического состояния. К сожалению, в связи с развитием прогресса и следующей за ним экологической обстановкой, вредными и опасными производственными и иными факторами, генетическими мутациями поколений состояние общесоматического здоровья людей ухудшается.

Многие десятилетия вплоть до настоящего момента активно применяемые протоколы протезирования пациентов с помощью различных видов съемных стоматологических протезов и способы их совершенствования не могут в полной мере воссоздать функциональный и психоэмоциональный комфорт в процессе и долгосрочной перспективе эксплуатации. Нарушения иммунного ответа в виде возникновений токсико-аллергических реакций на применяемые в стоматологической практике материалы вынуждают искать способы оптимально-безопасного воздействия на биоценоз живого организма. Согласно физико-химическим технологиям изготовления, исследованиям производителей дентальных имплантатов и многолетнему клиническому опыту наблюдений за пациентами с ранее установленными ортопедическими конструкциями с опорами на них, в настоящее время такой способ восполнения утраченных зубов является оптимальным. Лишь сбалансированная комбинация функционального, эстетического и психологического компонентов способна реализовать положительный долгосрочный результат лечения с прогнозируемыми показателями. Большинство пациентов с состоянием адентии имеют представление о состоянии дискомфорта, являющегося результатом пользования съемными видами протезов ранее [Иорданишвили и др., 2018; Богданова и др., 2021 (3)]. Пациенты, ранее не имевшие опыта эксплуатации съемных ортопедических конструкций и утратившие естественные зубы по каким-либо причинам, психологически не готовы к съемному протезированию [Лукьяненко, Казанцева, 2020].

Помимо страха перед неизвестным, большое влияние на психоэмоциональное состояние людей оказывают активно развивающиеся медиа-информационные каналы, пропагандирующие культ красоты. Подобная информационная атака приводит к тому, что пациенты молодого и в последнее время среднего возраста психологически не готовы к пользованию съемными видами стоматологических протезов и предъявляют высокие требования внешнему виду применяемых конструкций и эстетике улыбки. За счет прогресса различного рода областей, способствующих активному развитию медицины, современная

стоматологическая помощь готова предоставить требуемые критерии качественного лечения пациентов ортопедического профиля [Pellegrino et al., 2019].

Популярные методики протезирования с использованием 4 имплантологических опор и протезирования с использованием 6 имплантологических опор, применяемые в течение последних лет, показали положительные прогнозируемые результаты и являются ведущими в системе комплексной стоматологической реабилитации у беззубых пациентов [Забаров, 2019; Галлуччи и др., 2020; Зиновьева, Никитина, 2021]. Стоит отметить, что для категории пациентов, для которых традиционное протезирование с помощью съемных конструкций крайне затруднительно в связи с сопутствующими состояниями, такими как – слабо- или не купируемый рвотный рефлекс, нервно-мышечные расстройства, изменении анатомии лица и челюстно-лицевых параметров, критичной степени резорбции кости альвеолярного гребня, протезирование с опорой на дентальные имплантаты, является исключительной альтернативой [Гударьян, Ширинкин, 2019; Гуляева и др., 2021]. Осложнение процесса лечебных мероприятий также сопряжено с возрастными физиологическими изменениями, усугубленными приобретенными общесоматическими патологиями и возникшими на их фоне патологическими состояниями. Наибольшую сложность составляют пациенты старшего возраста с нарушениями гомеостаза ротовой полости и ослабленными факторами естественной защиты, либо пациенты более молодого возраста, рано утратившие целостность зубных рядов, что привело к состоянию полной адентии челюстей, и зачастую не один год использующие полные съемные стоматологические конструкции. Поскольку использование таких протезов являются фактором, провоцирующим ускорение атрофических процессов в тканях протезного ложа, изменения глубины преддверия полости рта, компенсационную перестройку зубо-челюстного аппарата с деструктивными изменениями височно-нижнечелюстных суставов.

Ослабленная стабильность полного съемного протеза приводит к хронической механической травме подлежащих тканей и окружающих структур, что, в свою очередь, осложняет процесс подготовки полости рта, увеличивает количество необходимых хирургических вмешательств и удлиняет сроки будущего протезирования с опорой на дентальные имплантаты. Тем не менее вне зависимости от возраста применение полных съемных протезов тяжело переносится пациентами, в особенности если есть необходимость в протезировании обеих челюстей [Кобзева и др., 2019]. В таких случаях рекомендуется «избавить» пациента хотя бы от одного, в частности нижнего полного съемного протеза [Иорданишвили, 2018]. Это позволяет добиться достаточной стабилизации всех применяемых ортопедических конструкций, что, в свою очередь, облегчает эксплуатацию и улучшает качество жизни пациенту [Рыжова и др., 2018; Погосян и др., 2020; Альярди, 2021]. Одним из важных факторов, влияющим на выбор будущей конструкции, является постоянная или курсовая фармтерапия пациентов на фоне имеющихся общесоматических патологий. Стоит учитывать влияние лекарственных препаратов на процессы остеогенеза, иннервации и васкуляризации, а также возможных нарушений процессов регенерации и иммунной защиты тканей полости рта и организма в целом. Планирование будущего комплексного лечения и прогнозирование стабильного положительного результата включает в себя учет совокупности всех вышеперечисленных факторов.

Цель исследования: анализ результатов протезирования у пациентов с полной вторичной адентией несъемными конструкциями, фиксированными на дентальные имплантаты.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ООО «Социальная стоматология Белогорья. Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа» за период 10.01.2020–31.01.2022. Пациенты, принимающие участие в исследовании, были поделены на группы: 1 группа – пациенты, ранее пользовавшиеся различными видами частичных



съемных протезов нижней челюсти, 2 группа – пациенты, ранее пользовавшиеся полными съемными протезами нижней челюсти, 3 группа – пациенты, ранее не пользующиеся съемными конструкциями. Общее количество испытуемых составило 40 человек в возрастном диапазоне 42–60 лет, из которых 26 человек стали участниками 1 группы, 9 человек – 2 группы, 5 человек – 3 группы. При составлении планов лечения после анализа данных, полученных с помощью компьютерной томографии челюстно-лицевых областей каждого пациента, основополагающими факторами выбора стратегий будущих вмешательств явилось состояние костной и окружающих тканей и образований. Уровень плотности и количества костных балок, близость важных анатомических структур, равно как и состояние общесоматического статуса каждого исследуемого, явились основополагающими при выборе хирургической стороны вмешательства. В ходе исследования мы применяли винтовые имплантаты бренда Osstem Implant (South Korea). Выбор системы имплантации был обоснован высоким коэффициентом успеха (98,8 % по данным госпиталя Пунданг Сеульского университета) за счет высокой степени интеграции, надежности и долговечности используемой системы по данным многолетних клинических наблюдений в мировой стоматологической практике, а также опытом использования имплантатов этого бренда врачами нашей клиники лично. Важными критериями выбора явились следующие характеристики: поверхность имплантатов является биоинертной и гипоаллергенной, способствует достаточному для будущей динамической нагрузки соединению с окружающей костной тканью и обеспечивает надежную защиту от инфицирования. В зависимости от клинической картины пациентов, интеграция осуществлялась по одноэтапной, двухэтапной методикам и методом непосредственной одномоментной имплантации. В итоге нами были выбраны 3 стратегии протезирования: 1 – протезирование с использованием 4 имплантологических опор у 17 испытуемых, 2 – протезирование с использованием 6 имплантологических опор у 10 испытуемых, 3 – использование более 6 имплантологических опор у 13 испытуемых соответственно. До момента начала эксперимента ни один из исследуемых пациентов ранее не имел опыта протезирования зубных рядов с опорой на дентальные имплантаты. Данные приведены в таблице.

Таблица
Table

Распределение пациентов, принимавших участие в исследовании
Distribution of patients who participated in the study

Пол	Количество исследуемых пациентов		
	42–50 лет	41–60 лет	всего
Мужчины	4	8	12
Женщины	11	17	28
Всего	15	25	40
Проценты	37,5 %	62,5 %	100 %

В ходе проводимых лечебных мероприятий у 26 исследуемых пациентов проведено сочетанное вмешательство по интеграции имплантатов совместно с костно-пластическими реконструктивными мероприятиями, позволившими восполнить необходимый вертикальный и горизонтальный объем костной ткани либо коррекции гипертрофированных костных участков нижней челюсти. Данные манипуляции проведены у 11 пациентов при немедленной непосредственной имплантации и у 19 пациентов – при отсроченной дентальной имплантации. Необходимость отсроченного воздействия была определена в результате имеющихся на момент хирургического вмешательства воспалительных изменений околоверхушечных тканей удаляемых зубов и обострений патологических процессов парадонтопатологий. Оставшимся пациентам в количестве 10 человек установка дентальных имплантатов проведена по классическому протоколу. До момента изготовления постоянных долговременных ортопедических конструкций исследуемым на время всего срока

остеоинтеграции были изготовлены временные протезы. Пациентам 2 группы (ранее пользовавшимся полными съемными протезами нижней челюсти), применяющим до момента начала лечения полные съемные протезы, адаптировали временные конструкции. Пациентам 1 группы (пациенты, ранее пользовавшиеся различными видами частичных съемных протезов нижней челюсти) и 3 группы (ранее не пользовавшиеся съемными конструкциями) были изготовлены индивидуальные временные полные съемные протезы. Все временные конструкции, изготовленные с опорой на 4 имплантологические единицы, имели неполный зубной ряд, дабы исключить излишнюю компрессионную и динамическую нагрузку на консольные участки дистальных отделов и, соответственно, на имплантаты. В процессе контрольных осмотров поэтапно производилось снятие шовного материала, гигиенические мероприятия, коррекции временных конструкций. По завершению остеоинтеграции всем пациентам временные конструкции были заменены на постоянные. Всего изготовлено 27 условно-съемных ортопедических конструкций у 27, 39 несъемных – у 13 пациентов соответственно.

Результаты и их обсуждение

У пациентов всех трех групп, принимавших участие в нашем исследовании, в результате комплексных обследований, грамотно и выверено составленных планов лечения, строгого соблюдения хирургического и ортопедического протоколов, четкого соблюдения пациентами графиков плановых посещений и выполнения ими всех предписанных лечащими врачами ортопедами и хирургами мер и рекомендаций нам удалось добиться стабильных положительных прогнозируемых результатов проведенного ортопедического лечения. Важными аспектами проведенных комплексных реабилитационных мер явились: восстановление полноценных функциональной, двигательной и тонической активности жевательных мышц челюстно-лицевой области, качественное улучшение и полноценное восстановление жевательной эффективности, а также достижение оптимальной, комфортной физиологической адаптации и восстановления пропорций лица и высоких показателей эстетики улыбки.

Накопленный десятилетиями огромный опыт хирургической и ортопедической стоматологической практики, клинических наблюдений и непрестанно проводимых исследований мировой стоматологии позволяет нам предупреждать и исключать возможность возникновения негативных последствий и фатальных осложнений на каждом этапе лечения, а также вносить изменения в план лечения с целью улучшения прогноза проводимого вмешательства. Возможность замещения зубного ряда временной конструкцией в кратчайшие сроки после хирургического этапа интеграции имплантатов неоспоримо сокращает сроки реабилитации и позволяет пациентам снизить уровень психоэмоционального дискомфорта за счет возможности сохранения функций жевания и речи. Винтовая система фиксации ортопедической конструкции к дентальным имплантатам позволяет получить хороший прогноз лечения за счет отсутствия возможных осложнений в виде дентальных переимплантитов и периимплантационных мукозитов, исключая попадание фиксирующего цементного материала в окружающие имплантат живые ткани и снижая риски присоединения патогенной флоры и, соответственно, дезинтеграции имплантатов и потери стабильности всей конструкции. Биоэнергетность материалов в составе имплантата и примыкающих структур способствует нейтральному иммунному ответу со стороны живого организма на клеточном и тканевом уровнях, особенно у пациентов с отягощенным анамнезом и благоприятному прогнозу долговременной эксплуатации. Строгое соблюдение гигиенических мероприятий в домашних и клинических условиях также позволяет исключить возникновение патологических состояний слизистой оболочки протезного ложа и снижает риск ее инфицирования. Следует отметить важность соблюдения графика динамического мониторинга состояния полости рта пациентов в ходе проводимых этапов ле-



чения и в течение всего времени эксплуатации конструкций, поскольку пациент может совершить негативное воздействие на установленные стоматологические протезы, чем неумышленно усугубить текущее состояние, отклонившись от данных ему лечащими врачами рекомендаций, либо за счет изменения статуса общесоматического здоровья. К концу эксперимента всем принимавшим участие пациентам было проведено финальное анкетирование, в котором предлагалось оценить уровень удовлетворенности комплексным лечением, включающим в себя вопросы, касающиеся комфорта проводимых вмешательств, сроков лечения, восстановления физиологических функций жевания и речи, эстетической удовлетворенности, психологического комфорта, изменения качества жизни. Согласно полученным анкетным данным, а также состоянию клинической ситуации в полости рта индивидуально каждого пациента, мы пришли к выводу, что 100 % пациентов остались полностью довольны результатами проведенного лечения.

Заключение

Лучшим способом реабилитации пациентов с полной утратой зубов на нижней челюсти в настоящий момент стоит считать протезирование с опорой на дентальные имплантаты [Alauddin, et al., 2021]. В ходе ранее проводимых клинических практических исследований этот метод зарекомендовал себя исключительно с положительных сторон и является признанным во всей мировой стоматологической практике [Висмайер и др., 2017; Шаранда, Чудаков, 2021; Michelinakis, et al., 2021]. Он расширяет возможности качественной реабилитации для пациентов любого возраста и пола, вне зависимости от причин, повлекших полную утрату зубов, будь то осложненный кариес и его последствия, болезни пародонта, неспецифические инфекции, травмы и ранее удаленные новообразования челюстно-лицевой области. За счет биоинертности материалов, используемых для изготовления хирургических и ортопедических составляющих будущей конструкции, он подходит подавляющему большинству пациентов, включая пациентов с осложненным аллергологическим анамнезом и сопутствующей общесоматической патологией. Данный метод является наилучшей альтернативой всем остальным имеющимся методам ортопедического лечения, являясь самым адаптивным, позволяет создать оптимальное восстановление жевательной эффективности, речевых функций и высоких показателей эстетики улыбки, дает стабильный положительный прогнозируемый результат ортопедического лечения, снижает уровень психоэмоционального дискомфорта в процессе эксплуатации конструкций и, соответственно, способен полностью удовлетворить запросы пациентов в разы улучшить качество их жизни.

Список литературы

- Альярди Э. 2021. Имплантаты под наклоном. Протезирование с опорой на имплантаты при выраженной атрофии челюстей. М., ООО «Азбука стоматолога». 432 с.
- Богданова А.А., Гонтарев С.Н., Котенева Ю.Н., Макова С.В. 2021. Анализ ортопедической патологии среди лиц старшего возраста на примере пенсионеров ОЭМК (горно-металлургического комплекса). Актуальные проблемы медицины. 44 (1): 92–98.
- Богданова А.А., Гонтарев С.Н., Котенева Ю.Н., Макова С.В., Гонтарева И.С., Ясин М. 2021. Сравнительный анализ возникновения реакций аллергико-токсического характера у пациентов пользующихся съемными протезами. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 15 (5): 14–21.
- Висмайер Д., Казентини П., Галуччи Г., Кьяпаско М. 2017. Протоколы протезирования в стоматологической имплантологии. Протезирование при полной адентии: Руководство по имплантологии. ITI, том 4. М.: Азбука, 256 с.
- Галлуччи Г., Эванс К., Тамасеб А. 2020. Цифровые протоколы в имплантологии. ITI, том 11. - М., ООО Издательство «Квинтэссенция». 316 с.

- Гонтарев С.Н., Богданова А.А., Котенева Ю.Н., Кострыкин В.В., Макова С.В. 2020. О нуждаемости пенсионеров горно-металлургического комплекса в протезировании полости рта. В книге: Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования. Сборник тезисов V Междисциплинарного медицинского форума с международным участием. Под редакцией В.Ф. Куликовского, О.А. Ефремовой. Белгород. С. 40–41.
- Гударьян А.А., Ширинкин С.В. 2019. Современные подходы в комплексном лечении воспалительно-деструктивных осложнений дентальной имплантации. *Sciences of Europe*. 36 (2): 55–63.
- Гуляева О.А., Аверьянов С.В., Якупов Б.А. 2021. Коррекция уровня гигиены полости рта на этапе подготовки к дентальной имплантации. *Dental Forum*. 4 (83): 23.
- Забаров М.Р. 2019. Один из методов лечения больных с полным отсутствием зубов. Проблемы медицины и биологии: материалы Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Кемерово: КемГМУ, Ч. 2: 308–309.
- Зиновьева Д.М., Никитина Л.И. 2021. Дентальная имплантация при полном отсутствии зубов. В сборнике научных трудов молодых ученых и специалистов. Сборник статей. В 2-х частях. Чебоксары. С. 217–222.
- Иорданишвили А.К., Володин А.И., Сериков А.А., Петров А.А. 2018. Оценка съемных зубных протезов и тканей протезного ложа в гарантийные сроки. *Институт Стоматологии*. 4: 64–66.
- Иорданишвили А.К. 2018. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата. Издательство «Человек», Санкт-Петербург. С. 140.
- Кобзева Г.Б., Гонтарев С.Н., Ясин М. 2019. Взаимосвязь психологического статуса индивидуума и ремиссии заболевания, на примере хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. *Вестник новых медицинских технологий*, Тула. 6: 58–62.
- Лукьяненко А.А., Казанцева И.А. 2020. Изменение самооценки состояния здоровья пенсионеров после проведения дентальной имплантации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 1 (73): 93–97.
- Погосян Н.М., Новожилова М.С., Габов Р.С., Рыжова И.П. 2020. Разработка малоинвазивного способа подготовки костной ткани перед имплантацией с использованием биологического потенциала собственного организма. *Актуальные проблемы медицины*. 43 (2): 249–256.
- Рыжова И.П., Ефимова А.С., Погосян Н.М. 2018. Оптимизация подготовки костной альвеолы к протезированию на имплантатах. В сборнике: Научный посыл высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета. Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород. С. 837–839.
- Шаранда В.А., Чудаков О.П. 2021. Алгоритмы комплексной реабилитации пациентов после хирургических методов лечения патологии костной ткани челюстей. В сборнике: Современные технологии в медицинском образовании. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета. Минск. С. 1480–1481.
- Alauddin M.S., Baharuddin A.S., Mohd Ghazali M.I. 2021. The Modern and Digital Transformation of Oral Health Care: A Mini Review. *Healthcare (Basel)*. 9 (2): 118.
- Michelinakis G., Apostolakis D., Kamposiora P., Papavasiliou G., Özcan M. 2021. The direct digital workflow in fixed implant prosthodontics: a narrative review. *BMC Oral Health*. 21 (1): 37.
- Pellegrino G., Mangano C., Mangano R., Ferri A., Taraschi V., Marchetti C. 2019. Augmented reality for dental implantology: a pilot clinical report of two cases. *BMC Oral Health*. 19 (1): 158.

References

- Al`yardi E`. 2021. Implantaty` pod naklonom. Protezirovanie s oporoj na implantaty` pri vy`razhennoj atrofii chelyustej [The implants are tilted. Prosthetics based on implants in severe jaw atrophy]. М., ООО «Azбука стоматолога». 432 с.



- Bogdanova A.A., Gontarev S.N., Koteneva Yu.N., Makova S.V. 2021. Analiz ortopedicheskoy patologii sredi licz starshego vozrasta na primere pensionerov OE`MK (gorno-metallurgicheskogo kompleksa) [Analysis of orthopedic pathology among the elderly on the example of pensioners of the OEMK (mining and metallurgical complex)]. Aktual`ny`e problemy` mediciny`. 44 (1): 92–98.
- Bogdanova A.A., Gontarev S.N., Koteneva Yu.N., Makova S.V., Gontareva I.S., Yasin M. 2021. Sravnitel`ny`j analiz vozniknoveniya reakcij allergiko-toksicheskogo xaraktera u pacientov pol`zuyushhixsya s`emny`mi protezami [Comparative analysis of the occurrence of allergic reactions of a toxic nature in patients using removable prostheses.]. Vestnik novy`x medicinskix texnologij. E`lektronnoe izdanie. 15 (5): 14–21.
- Vismajer D., Kazentini P., Galuchchi G., K`yapasko M. 2017. Protokoly` protezirovaniya v stomatologicheskoy implantologii. Protezirovanie pri polnoj adentii [Prosthetics protocols in dental implantology.]: Rukovodstvo po implantologii. ITI tom 4 M.: Azbuka, 256 s.
- Galluchchi G., E`vans K., Tamaseb A. 2020. Cifrovye` protokoly` v implantologii [Digital protocols in implantology]. ITI tom 11. - M., OOO Izdatel`stvo «Kvinte`ssenciya». 316 s.
- Gontarev S.N., Bogdanova A.A., Koteneva Yu.N., Kosty`kin V.V., Makova S.V. 2020. O nuzhdaemosti pensionerov gorno-metallurgicheskogo kompleksa v protezirovanii polosti rta [About the need for pensioners of the mining and metallurgical complex in prosthetics of the oral cavity]. V knige: Aktual`ny`e voprosy` sovershenstvovaniya medicinskoj pomoshhi i professional`nogo medicinskogo obrazovaniya. Sbornik tezisov V Mezhdisciplinarnogo medicinskogo foruma s mezhdunarodny`m uchastiem. Pod redakciej V.F. Kulikovskogo, O.A. Efremovoj. Belgorod. S. 40–41.
- Gudar`yan A.A., Shirinkin S.V. 2019. Sovremennye` podxody` v kompleksnom lechenii vospalitel`no-destruktivny`x oslozhnenij dental`noj implantacii [Modern approaches in the complex treatment of inflammatory and destructive complications of dental implantation]. Sciences of Europe. 36 (2): 55–63.
- Gulyaeva O.A., Aver`yanov S.V., Yakupov B.A. 2021. Korrekciya urovnya gigeny` polosti rta na e`tape podgotovki k dental`noj implantacii [Correction of the level of oral hygiene at the stage of preparation for dental implantation]. Dental Forum. 4 (83): 23.
- Zabarov M.R. 2019. Odin iz metodov lecheniya bol`ny`x s polny`m otsutstviem zubov [One of the methods of treating patients with complete absence of teeth]. Problemy` mediciny` i biologii: materialy` Mezhdunar. Nauch.-prakt. Konf. Molody`x ucheny`x i studentov. Kemerovo: KemGMU, Ch. 2: 308–309.
- Zinov`eva D.M., Nikitina L.I. 2021. Dental`naya implantaciya pri polnom otsutstvii zubov [Dental implantation with complete absence of teeth]. V sbornike nauchny`x trudov molody`x ucheny`x i specialistov. Sbornik statej. V 2-x chastyax. Cheboksary`. S. 217–222.
- Iordanishvili A.K., Volodin A.I., Serikov A.A., Petrov A.A. 2018. Ocenka s`emny`x zubny`x protezov i tkanej proteznogo lozha v garantijny`e sroki [Evaluation of removable dentures and prosthetic bed tissues in the warranty period]. Institut Stomatologii. 4: 64–66.
- Iordanishvili A.K. 2018. Vozrastny`e izmeneniya zhevatel`no-rechevogo apparata [Age-related changes in the chewing and speech apparatus]. Izdatel`stvo «Chelovek», Sankt-Peterburg. S. 140.
- Kobzeva G.B., Gontarev S.N., Yasin M. 2019. Vzaimosvyaz` psixologicheskogo statusa individuum i remissii zabolevaniya, na primere xronicheskogo generalizovannogo parodontita legkoj stepeni tyazhesti [The relationship between the psychological status of an individual and remission of the disease, on the example of chronic generalized periodontitis of mild severity]. Vestnik novy`x medicinskix texnologij, Tula. 6: 58–62.
- Luk`yanenko A.A., Kazanceva I.A. 2020. Izmenenie samoocenki sostoyaniya zdorov`ya pensionerov posle provedeniya dental`noj implantacii [Changes in the self-assessment of the health status of pensioners after dental implantation]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 1 (73): 93–97.
- Pogosyan N.M., Novozhilova M.S., Gabov R.S., Ry`zhova I.P. 2020. Razrabotka maloinvazivnogo sposoba podgotovki kostnoj tkani pered implantaciej s ispol`zovaniem biologicheskogo potentsiala sobstvennogo organizma [Development of a minimally invasive method for preparing bone tissue before implantation using the biological potential of one's own body]. Aktual`ny`e problemy` mediciny`. 43 (2): 249–256.

- Ry`zhova I.P., Efimova A.S., Pogosyan N.M. 2018. Optimizaciya podgotovki kostnoj al`veoly` k protezirovaniyu na implantatax [Optimization of the preparation of the bone alveoli for prosthetics on implants]. V sbornike: Nauchny`j posy`l vy`sšej shkoly` – real`ny`e dostizheniya prakticheskogo zdravooxraneniya. Sbornik nauchny`x trudov, posvyashhenny`j 30-letiyu stomatologicheskogo fakul`teta Privolzhskogo issledovatel`skogo medicinskogo universiteta. Pod obshhej redakciej O.A. Uspenskoj, A.V. Kochubejnik; Federal`noe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel`noe uchrezhdenie vy`sšego obrazovaniya «Privolzhskij issledovatel`skij medicinskij universitet» Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Nizhnij Novgorod. S. 837–839.
- Sharanda V.A., Chudakov O.P. 2021. Algoritmy` kompleksnoj reabilitacii pacientov posle xirurgicheskix metodov lecheniya patologii kostnoj tkani chelyustej [Algorithms of complex rehabilitation of patients after surgical methods of treatment of pathology of bone tissue of the jaws.]. V sbornike: Sovremennyy`e tekhnologii v medicinskom obrazovanii. Materialy` mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashhennoj 100-letiyu Belorusskogo gosudarstvennogo medicinskogo universitete. Minsk. S. 1480–1481.
- Alauddin M.S., Baharuddin A.S., Mohd Ghazali M.I. 2021. The Modern and Digital Transformation of Oral Health Care: A Mini Review. Healthcare (Basel). 9 (2): 118.
- Michelinakis G., Apostolakis D., Kamposiora P., Papavasiliou G., Özcan M. 2021. The direct digital workflow in fixed implant prosthodontics: a narrative review. BMC Oral Health. 21 (1): 37.
- Pellegrino G., Mangano C., Mangano R., Ferri A., Taraschi V., Marchetti C. 2019. Augmented reality for dental implantology: a pilot clinical report of two cases. BMC Oral Health. 19 (1): 158.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна Альбертовна Богданова, аспирант, медицинский институт НИУ «БелГУ», врач-стоматолог – ортопед, ООО ССБ «Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа», г. Старый Оскол, Россия

Сергей Николаевич Гонтарев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии, медицинский институт НИУ «БелГУ», директор ООО ССБ «Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа», г. Старый Оскол, Россия

Юлия Николаевна Котенева, аспирант, медицинский институт НИУ «БелГУ», врач-стоматолог – ортопед, ООО ССБ «Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа», г. Старый Оскол, Россия

София Владимировна Макова, аспирант, медицинский институт НИУ «БелГУ», врач-стоматолог – ортопед, ООО ССБ «Стоматологическая поликлиника Старооскольского городского округа», г. Старый Оскол, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Bogdanova, Post-graduate student of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», dentist-orthopedist of the LLC SSB «Dental Polyclinic of the Starooskolsky city district», Stary Oskol, Russia

Sergey N. Gontarev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», Director of the Dental Polyclinic of the Starooskolsky city District, Stary Oskol, Russia

Yuliya N. Koteneva, Post-graduate student of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», dentist-orthopedist of the LLC SSB «Dental Polyclinic of the Starooskolsky city district», Stary Oskol, Russia

Sofia V. Makova, Post-graduate student of the Medical Institute of the National Research University «BelSU», dentist-orthopedist of the LLC SSB «Dental Polyclinic of the Starooskolsky city district», Stary Oskol, Russia



УДК 614.2

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-114-124

Особенности организации работы врачей-стоматологов Удмуртской Республики в период пандемии

Шкатова Е.Ю., Поволоцкая Н.В.

Ижевская государственная медицинская академия,
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: Shkatoval@rambler.ru

Аннотация. Организовано изучение мнения врачей стоматологического профиля об особенностях организации работы медицинских организаций Удмуртской Республики в период пандемии. Проведен социологический опрос методом случайной выборки 43 врачей стоматологического профиля (12 организаторов здравоохранения и 31 врача-стоматолога) по специально разработанной анкете, состоящей из 40 вопросов. По данным опроса большинство организаторов здравоохранения и врачей-стоматологов отметили готовность перевода своих медицинских учреждений к работе в условиях пандемии. Санитарно-эпидемиологический режим в учреждениях соблюдается. Модифицирована пропускная система медицинского учреждения, при входе в поликлинику организован санитарно-пропускной фильтр для распределения потоков пациентов, проводится термометрия пациентов, краткий опрос путем заполнения анкеты с эпидемиологическим анамнезом и анкеты здоровья. Для осуществления индивидуальной защиты медицинских работников организациями закуплено необходимое количество комплектов средств индивидуальной защиты, в том числе: защитные экраны, очки, маски, перчатки, одноразовые халаты, бахилы. В большинстве медучреждений не проводились тренинги и обучающие семинары по правильному и рациональному применению средств индивидуальной защиты. Практически нигде не проводилось страхование жизни медработников, имелись единичные случаи получения единовременных страховых выплат по факту подтверждения COVID-19. Отмечено практически полное отсутствие психологического сопровождения медицинского персонала. Организаторы здравоохранения и врачи, заболевшие COVID-19, в большинстве случаев не проходили реабилитации. Социологический опрос медицинского персонала стоматологической службы выявил недостатки в организации трудового процесса в период пандемии, отсутствие психологического сопровождения и реабилитации сотрудников после перенесенного заболевания COVID-19.

Ключевые слова: стоматологическая поликлиника, стоматологическая помощь, COVID-19, медицинский работник, врач-стоматолог, организатор здравоохранения

Для цитирования: Шкатова Е.Ю., Поволоцкая Н.В. 2022. Особенности организации работы врачей-стоматологов Удмуртской Республики в период пандемии. Актуальные проблемы медицины. 45 (1): 114–124. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-114-124

Features of the organization of work of dentists of the Udmurt Republic during a pandemic

Elena Yu. Shkatova, Natalia V. Povolotskaya

Izhevsk State Medical Academy,
281 Kommunarov St., Izhevsk 426034, Russia
E-mail: Shkatoval@rambler.ru

Abstract. In the context of the current epidemiological troubles in the territory of the Udmurt Republic, it became necessary to solve urgent problems associated with increased physical and psychological stress of medical personnel against the backdrop of the spread of the pandemic of the

new coronavirus infection COVID-19. A study was organized to study the opinions of dentists on the peculiarities of organizing the work of medical organizations in the Udmurt Republic during the pandemic. A sociological survey was conducted by random sampling of 43 dentists (12 healthcare organizers and 31 dentists) using a specially designed questionnaire consisting of 40 questions. According to the survey, the majority of healthcare organizers and dentists noted the readiness to transfer their medical institutions to work in a pandemic. The sanitary and epidemiological regime in institutions is observed. The access system of the medical institution has been modified, at the entrance to the polyclinic a sanitary access filter has been organized to distribute patient flows, patients' thermometry is carried out, a brief survey by filling out a questionnaire with an epidemiological history and a health questionnaire. For the implementation of individual protection of medical workers, organizations purchased the required number of sets of personal protective equipment, including: protective screens, goggles, masks, gloves, disposable gowns, shoe covers. Most medical institutions did not conduct trainings and training seminars on the correct and rational use of personal protective equipment. Practically nowhere was life insurance for medical workers carried out, there were isolated cases of receiving lump-sum insurance payments upon confirmation of COVID-19. The almost complete absence of psychological support for medical personnel was noted. Healthcare organizers and doctors who fell ill with COVID-19, in most cases, did not undergo rehabilitation. A sociological survey of the medical staff of the dental service revealed shortcomings in the organization of the labor process during the pandemic, the lack of psychological support and rehabilitation of employees after suffering from COVID-19.

Keywords: dental clinic, dental care, COVID-19, medical worker, dentist, healthcare organizer

For citation: Shkatova E.Yu. Povolotskaya N.V. 2022. Features of the organization of work of dentists of the Udmurt Republic during a pandemic. Challenges in Modern Medicine. 45 (1): 114–124 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-114-124

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, внесла значительные коррективы в деятельность медицинских учреждений. Для предотвращения распространения COVID-19 в соответствии с Распоряжениями Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Минздрава Удмуртской Республики от 2 апреля 2020 года № 0396 «О внесении изменений в распоряжение Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», от 23.03.2020 № 332 «О реализации приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации», от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» с 26.03.20 г. по 31.03.20 г. приостановлена плановая медицинская помощь, в том числе стоматологическая. Однако экстренная и неотложная помощь оказывалась в полном объеме согласно временным рекомендациям Стоматологической Ассоциации России [Временные рекомендации Стоматологической Ассоциации России «Об оказании экстренной и неотложной стоматологической помощи в условиях эпидемии коронавирусной инфекции» (Утверждено решением Правления СТАР от 7 апреля 2020 г.)]. Ввиду специфики оказания стоматологической помощи, медицинский персонал таких организаций имеет повышенный риск инфицирования SARS CoV-2, поскольку непосредственно контактирует с пациентами «лицом к лицу» [Ortega et al., 2020]. По некоторым данным, риск заражения врача-стоматолога при лечении пациента с коронавирусом достигает 99,99 % [Манак и др., 2020]. К тому же во время стоматологических процедур происходит образование аэрозолей, которые оседают на всех поверхностях стоматологического кабинета, что способствует распространению вируса. В случае заражения пациента SARS CoV-2 или пребывания его в инкубационном периоде заболевания стандартных защитных мер при оказании стоматологических услуг недостаточно для предотвращения



распространения COVID-19. Согласно международным рекомендациям, стоматологическое лечение пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию должно быть отложено не менее чем на 14 дней с момента появления симптомов [Peng et al., 2020]. Однако на сегодняшний день имеются сведения о реактивации COVID-19 после 14 дней карантина, что представляет риск заражения других пациентов и медицинского персонала. Tarakji, Nassani предлагают с целью профилактики COVID-19 осуществлять стоматологическое лечение недавно выздоровевших пациентов с коронавирусом как минимум через 28 дней с момента появления симптомов, то есть через два непрерывных цикла карантина [Tarakji, Nassani, 2021].

Цель исследования – изучить мнение врачей стоматологического профиля об особенностях организации работы медицинских организаций Удмуртской Республики в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Проведен социологический опрос методом случайной выборки 43 врачей стоматологического профиля (12 организаторов здравоохранения и 31 врача-стоматолога) по специально разработанной анкете, состоящей из 40 вопросов. Средний возраст организаторов здравоохранения составил $47,8 \pm 13,8$ лет, врачей $35,8 \pm 6,4$. В возрасте до 40 лет было 58,1 % опрошенных (25 человек), от 41 до 60 лет – 41,9 % (18 человек).

Социологический опрос о работе врачей в условиях пандемии включал 40 вопросов: социально-демографическая характеристика респондентов, оценка готовности медицинских учреждений к работе в условиях пандемии, достаточная обеспеченность средствами индивидуальной защиты (СИЗ) и дезинфицирующими материалами в учреждении, о случаях нарушений трудового процесса, о заболеваемости COVID-19 медицинских работников. Сбор и обработка полученных результатов проводилась с соблюдением принципов биоэтики с применением программного обеспечения «MS Excell 2010». Для представления результатов опроса использовали среднее арифметическое значение (M) и ошибку среднего арифметического (m). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Результаты

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2006 г. № 191 «Об утверждении перечня должностей подлежащих обязательному страхованию медицинских, фармацевтических и иных работников государственной и муниципальной систем здравоохранения, занятие которых связано с угрозой жизни и здоровью этих работников», врачи, в том числе руководители учреждения, осуществляющие работу, непосредственно связанную с оказанием медицинской помощи стоматологического профиля, подлежат обязательному страхованию. Однако страхование жизни медицинских работников среди организаторов здравоохранения имело место только в 2 случаях (16,7 %), а среди врачей – в 5 случаях (16,1 %).

Пандемия новой коронавирусной инфекции диктует необходимость реорганизации трудового процесса в медицинских организациях. Факт привлечения к сверхурочной работе отметили 7 респондентов-организаторов здравоохранения (58,3 %) и 7 врачей (22,6 %), к работе в выходные и праздничные дни – 11 человек из группы опрошенных организаторов (91,7 %) и 15 врачей (48,3 %). В большинстве случаев – 11 организаторов здравоохранения (91,7 %) и 23 врача (74,2 %) – с сотрудниками проводилось согласование изменения их режима работы. Очередные отпуска сотрудникам представлялись во всех случаях. Вместе с тем половина опрошенных организаторов отметили, что беременные сотрудницы в их организациях переведены на удаленную работу либо освобождены от обязанностей с сохранением среднего заработка. Сокращение сотрудников в

медицинской организации по ответам организаторов имели место только в 2 случаях (16,7 %), по ответам врачей – в 3 случаях (9,7 %).

Согласно ответам организаторов здравоохранения, «Временный порядок расследования случаев профессиональных заболеваний работников медицинских организаций при исполнении ими трудовых (профессиональных) обязанностей в условиях распространения COVID-19» для предоставления единовременных страховых выплат поддерживался во всех медицинских учреждениях, а по ответам врачей – в 90,3 % случаях (28). Пациентов, зараженных коронавирусом, или лиц из группы риска наблюдали 20 врачей (64,5 %); 26 врачей (83,9 %) отметили, что у них есть коллеги, зараженные COVID-19. На высокий риск заражения COVID-19 во время выполнения служебных обязанностей указали 26 врачей (83,9 %).

Из блока вопросов: «как Вы считаете, нужна ли Вам психологическая поддержка? Если нужна, то какая? Оказывается ли Вам психологическая поддержка, направленная на предупреждение и устранение факторов стресса и их последствий?», отметили потребность в психологической поддержке во время пандемии только 16,7 % организаторов здравоохранения (2) и 19,4 % врачей (6). Психологическая помощь организаторам здравоохранения не оказывалась. Среди врачей ее получил один человек.

В таблице 1 представлена характеристика частоты случаев заболеваемости COVID-19 среди опрошенного медицинского персонала.

Таблица 1
Table 1

Частота мнения респондентов, переболевших COVID-19, о случаях заражения
Frequency of opinions of respondents who recovered from COVID-19 about cases of infection

№ п/п	Показатель	Абс. число n=17	%
1	Число заболевших респондентов COVID-19	17	39,5
2	Путь заражения COVID-19		
	– от родственников	3	17,6
	– от коллег по работе	7	41,1
	– от пациентов	10	58,8
	– в общественном транспорте	1	5,8
	– при посещении массовых мероприятий	1	5,8
3	Число подтвержденных документально методом ПЦР диагнозов COVID-19	13	76,4
4	Осложнения COVID-19	4	23,5
5	Тяжесть течения COVID-19:		
	– легкая	13	76,4
	– средняя	4	23,5
6	Число респондентов, потративших личные денежные средства на:		
	– диагностику заболевания методом ПЦР	8	47,0
	– компьютерную томографию легких	9	52,9
	– лекарственные препараты	8	47,0
	– консультации специалистов	1	5,8
	– тесты на антитела к COVID-19	3	17,6
7	Число респондентов, получивших бесплатные лекарственные препараты	1	5,8
8	Число респондентов, с признаками ОРЗ, не имеющих подтвержденный диагноз COVID-19 и лечившихся самостоятельно	8	47,0

Окончание табл. 1

9	Факт получения единовременной страховой выплаты по факту подтвержденного заболевания COVID-19 (от числа подтвержденных случаев COVID-19)	3	17,6
10	Число респондентов, получивших реабилитацию после подтвержденного диагноза COVID-19	1	5,8

В большинстве случаев COVID-19 у медперсонала стоматологических учреждений протекал в легкой и средней форме, не требовал госпитализации и редко сопровождался осложнениями 9,3 % (4). Однако 47 % (8) респондентам пришлось потратить собственные денежные средства на лечение заболевания. Только 3 человека из 17 переболевших COVID-19 получили единовременные страховые выплаты по факту подтвержденного COVID-19, а реабилитацию получил только один врач.

Респондентам было предложено оценить свое здоровье за 2019–2021 гг. по пятибалльной шкале (от 2 до 5 баллов): 2 – неудовлетворительное, 3 – удовлетворительное, 4 – хорошее, 5 – отличное здоровье. Результаты самооценки состояния здоровья медицинского персонала показали (рис. 1), что наилучшее здоровье у врачей было до пандемии.

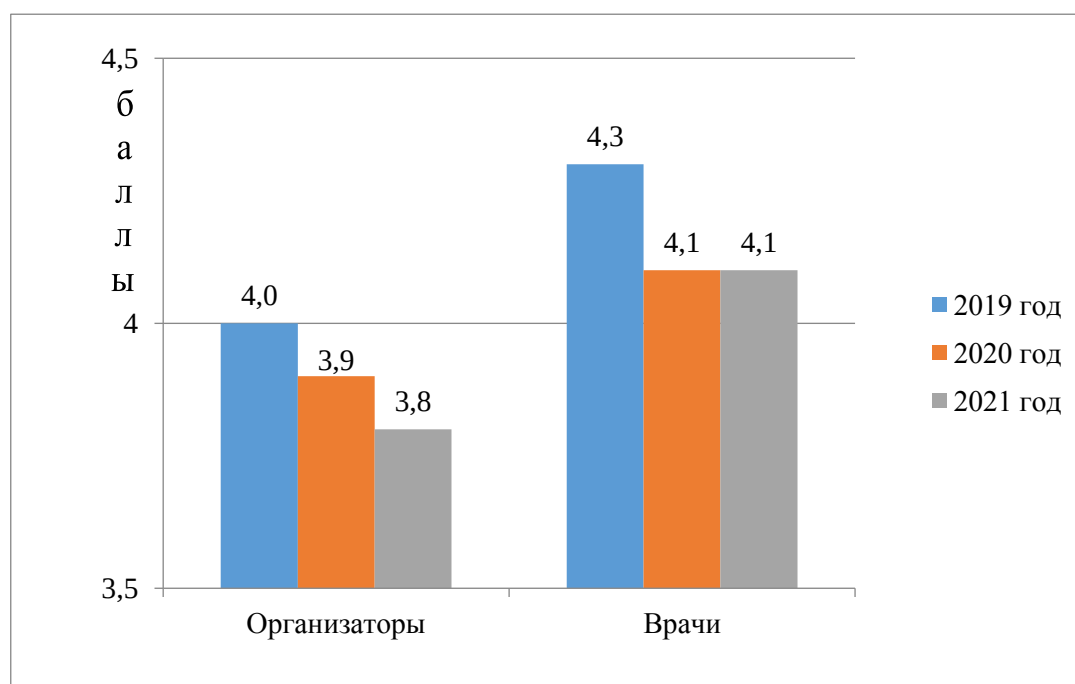


Рис. 1. Уровень самооценки здоровья респондентов за период 2019–2021 гг., баллы
Fig. 1. The level of self-assessment of the health of respondents for the period 2019–2021, points

Врачи оценили свое здоровье в среднем на $4,1 \pm 0,001$ балла, организаторы здравоохранения – на $3,9 \pm 0,001$ балла. Это связано и с тем фактом, что организаторы здравоохранения имеют более старший возраст и, соответственно, больше сопутствующих заболеваний.

Респондентам обеих групп предложено ответить, сколько раз они болели за год, брали или нет листок нетрудоспособности по поводу острого или хронического заболевания (рис. 2, 3).

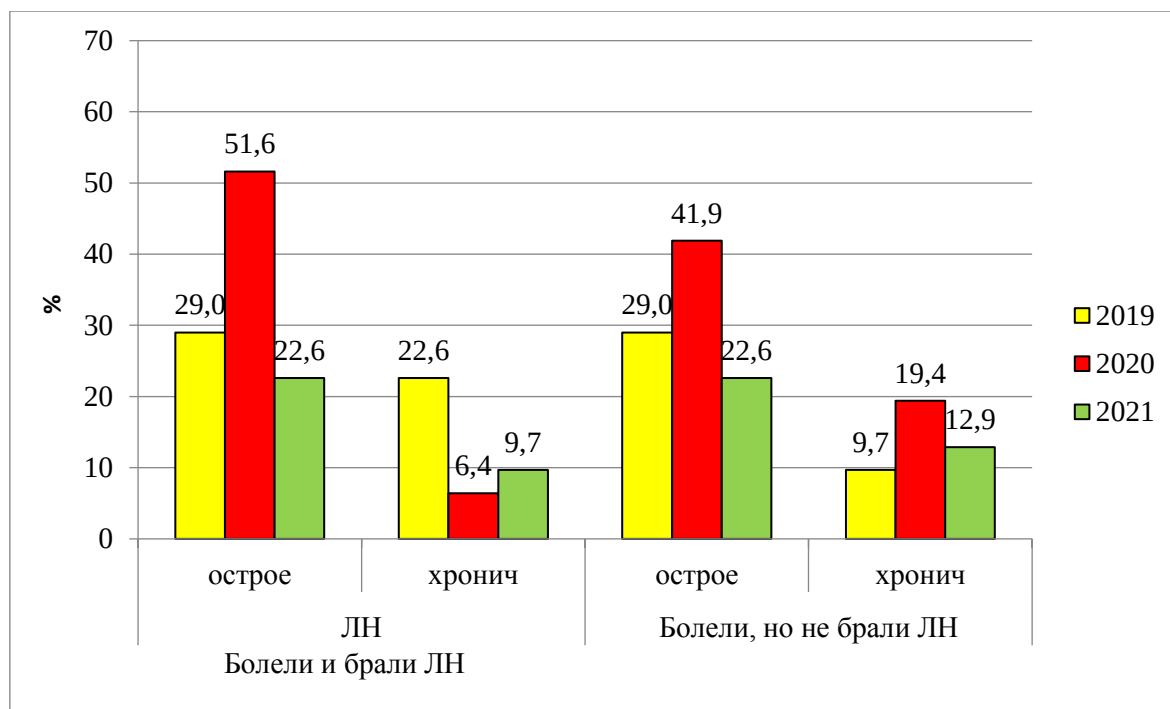


Рис. 2. Частота пребывания на листке нетрудоспособности по поводу острого или хронического заболевания врачей-стоматологов, %

Fig. 2. Frequency of being on sick leave for acute or chronic diseases of dentists, %

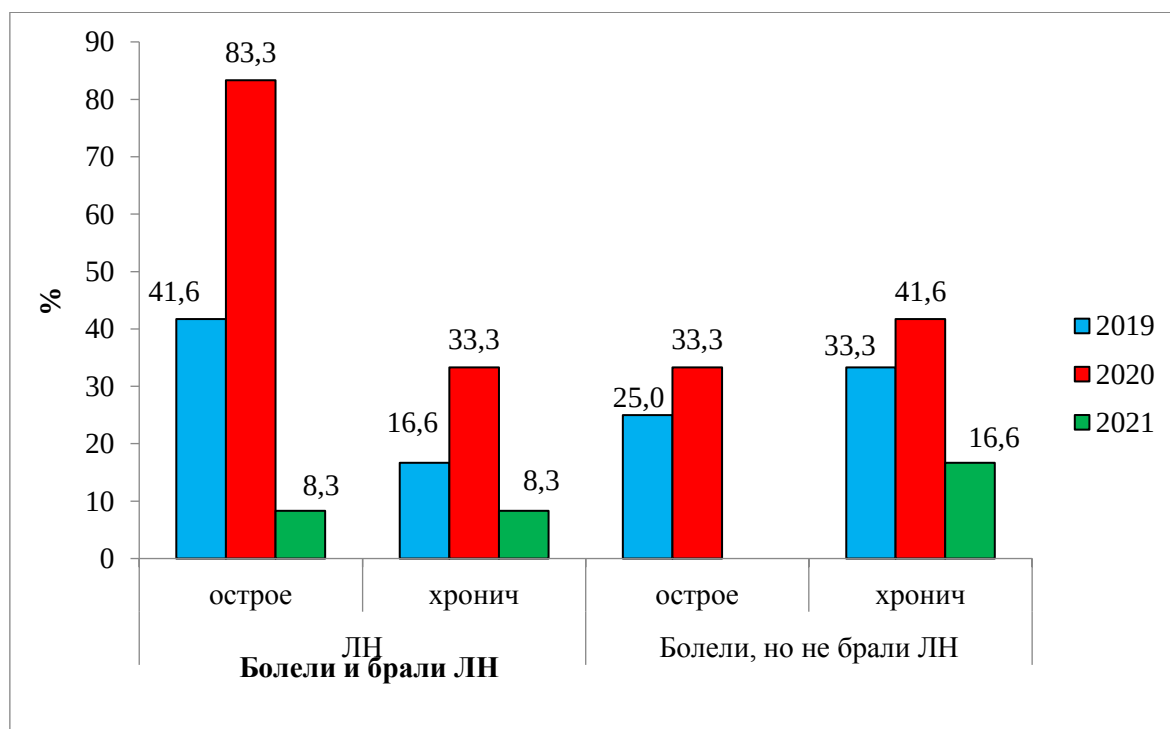


Рис 3. Частота пребывания на листке нетрудоспособности по поводу острого или хронического заболевания организаторов здравоохранения, %

Fig. 3. Frequency of being on sick leave due to acute or chronic illness of healthcare organizers, %

Обращает на себя внимание, что в 2021 году и организаторы здравоохранения, и врачи реже брали листки нетрудоспособности и реже обращались за медицинской помощью как с лечебной, так и с диагностической целями (табл. 2, 3).



Таблица 2
Table 2

Частота обращаемости респондентов за медицинской помощью к специалистам
за период 2019–2021 гг.
The frequency of respondents seeking medical care from specialists
for the period 2019–2021

Профиль специалиста	Организаторы			Врачи		
	2019 г. абс. ч., %	2020 г. абс. ч., %	2021 г. абс. ч., %	2019 г. абс. ч., %	2020 г. абс. ч., %	2021 г. абс. ч., %
Терапевт	5 (41,7)	7 (58,3)	2 (16,7)	11 (35,5)	20 (64,5)	3 (9,7)
Хирург	4 (33,3)	6 (50,0)	0 (0)	2 (6,5)	4 (12,9)	0 (0)
Травматолог	0 (0)	3 (25,0)	0 (0)	2 (6,5)	4 (12,9)	0 (0)
Невролог	1 (8,3)	2 (16,7)	0 (0)	4 (12,9)	3 (9,7)	0 (0)
Специалист УЗИ	5 (41,7)	9 (75,0)	0 (0)	7 (22,6)	9 (29,0)	2 (6,5)
Врачи других специальностей	2 (16,7)	8 (66,7)	0 (0)	7 (22,6)	14 (45,2)	6 (19,4)

Таблица 3
Table 3

Частота обращаемости респондентов за лабораторно-инструментальными методами исследования
и с лечебной целью
The frequency of respondents' appeals for laboratory and instrumental research methods
and for therapeutic purposes

Показатель	Организаторы здравоохранения			Врачи-стоматологи		
	2019 г. абс. ч., %	2020 г. абс. ч., %	2021 г. абс. ч., %	2019 г. абс. ч., %	2020 г. абс. ч., %	2021 г. абс. ч., %
Лабораторная диагностика	4/5	11/6	1/0	10/6	12/10	3/5
платно	33,3 %	91,6 %	8,3 %	32,3 %	38,7 %	9,6 %
бесплатно	41,6 %	50 %	0 %	19,3 %	32,2 %	16,1 %
Инструментальная диагностика	3/0	4/1	0/0	5/6	11/6	4/2
платно	25 %	33,3 %	0 %	16,1 %	35,6 %	12,9 %
бесплатно	0 %	8,3 %	0	19,3 %	19,3 %	6,4 %
Лечение	1/2	2/4	1/1	1/3	3/6	0/3
платно	8,3 %	16,6 %	8,3 %	3,2 %	9,6 %	0
бесплатно	16,3 %	33,3 %	8,3 %	9,6 %	19,3 %	9,6 %
Оперативные вмешательства	0/0	1/1	0/0	0/2	5/3	1/0
платно	0/0	8,3 %/	0/0		16,1 %/	
бесплатно		8,3 %		0/6,4 %	9,6 %	3,2 %/0
Реабилитация	1/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
платно	8,3 %	0	0	0	0	0
бесплатно	0	0	0	3,2 %	0	0

Обсуждение

Результаты проведенного анкетирования свидетельствуют о полной готовности медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную стоматологическую помощь, к работе в условиях пандемии COVID-19, несмотря на большой поток пациентов. Вместе с тем опрос позволил выявить ряд недостатков при ее оказании. В некоторых организациях отмечен: дефицит медицинского персонала, нехватка бактерицидных облучателей и дезинфицирующих средств, использование на приобретение СИЗ врачами собственных денежных средств. Помимо достаточного обеспечения медицинской органи-

зации СИЗ важным является их рациональное и надлежащее использование [Feng et al., 2020; Mahmood et al., 2020], однако в нашем опросе в большинстве случаев респонденты указали на отсутствие проведения тренингов и обучающих семинаров в их организациях по правильному использованию СИЗ. Вместе с тем рациональное использование СИЗ существенно снижает риск инфицирования COVID-19, тогда как их избыточное или неправильное использование приводит к усугублению дефицита СИЗ и повышает риск передачи вируса и инфицирования [Cook, 2020].

Работа в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции неизбежно сопровождается изменением трудового процесса и повышением функциональной нагрузки на медицинский персонал. Опрошенные нами организаторы здравоохранения и стоматологи отметили, что изменения трудового графика согласовались с ними. Однако лишь в половине случаев беременные сотрудницы были переведены на удаленную работу либо освобождены от обязанностей с сохранением среднего заработка.

Врачи указывают на высокий риск заражения COVID-19 во время выполнения служебных обязанностей. Учитывая специфику оказания стоматологической помощи, а именно тесный контакт с больным, всегда остается риск, что пациенты могут быть инфицированы COVID-19 и распространять вирус, несмотря на тщательный скрининг. Поэтому высказывается предложение всех больных стоматологического профиля в период пандемии COVID-19 рассматривать как потенциальные случаи коронавирусной инфекции [Алешина, Горячева, 2020]. Хотелось бы особенно подчеркнуть факт социальной незащищенности врачей – отсутствие страхования жизни и неполучение страховой выплаты по факту подтвержденного заболевания COVID-19 в ряде случаев.

Медицинские работники в период пандемии COVID-19 находятся в условиях повышенной физической и психологической нагрузки, поэтому нуждаются в психологической поддержке [Шурупова и др., 2020; Tsamakis et al., 2020]. Данные зарубежных авторов свидетельствуют о высоких показателях депрессии, тревоги, бессонницы и симптомов посттравматического стрессового расстройства у медицинских работников в период пандемии COVID-19 [Lai et al., 2020, Luo et al., 2020]. Результаты проведенного опроса свидетельствуют об отсутствии психологической поддержки медицинского персонала в организациях, оказывающих первичную медико-социальную стоматологическую помощь. В то же время примечательно, что практически никто из организаторов здравоохранения и врачей-стоматологов не указал на нуждаемость в психологической поддержке, что говорит о том, что медицинские работники недостаточно уделяют внимания психологическому аспекту при пандемии COVID-19.

Анализ случаев заболеваемости COVID-19 среди опрошенных нами организаторов здравоохранения и врачей выявил практически полное отсутствие реабилитационной составляющей у респондентов, перенесших COVID-19. Вместе с тем реабилитация больных с COVID-19 предусматривает нормализацию жизненно важных нарушенных функций организма, профилактику осложнений, восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни пациентов [Бубнова и др., 2020].

Снижение обращаемости организаторов здравоохранения и врачей за лечебно-диагностической помощью, вероятнее всего, связано с ограничением плановой работы медицинских организаций и высокой функциональной нагрузкой на респондентов на своих рабочих местах.

Выводы

Результаты проведенного социологического опроса свидетельствуют:

1. Организаторы здравоохранения и врачи, заболевшие COVID-19, в большинстве случаев не проходили реабилитации.



2. Недостатками в ряде медицинских организаций являются: дефицит медперсонала (23,2 %), приобретение СИЗ (11,6 %) на собственные денежные средства врачей, не организованы тренинги и обучающие семинары по правильному и рациональному применению СИЗ, в половине случаев не была проведена оптимизация работы беременных сотрудниц, отмечено практически полное отсутствие психологического сопровождения медицинского персонала, не проводится страхование жизни медработников.

3. Детального изучения требует вопрос социальных гарантий медицинского персонала в случае заражения COVID-19, связанного с профессиональной деятельностью.

4. Полученные данные необходимо использовать для оптимизации и улучшения работы медицинского персонала в условиях распространения пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Список источников

Временные рекомендации Стоматологической Ассоциации России «Об оказании экстренной и неотложной стоматологической помощи в условиях эпидемии коронавирусной инфекции» (Утверждено решением Правления СТАР от 7 апреля 2020 г.).

Список литературы

- Алешина О.А., Горячева Т.П. 2020. Оказание стоматологической помощи населению на фоне распространения коронавирусной инфекции. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 22 (5): 6–13. Available from: [https:// doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-6-13](https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-6-13)
- Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. 2020. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. CardioСоматика. 11 (4): 6–14. Available from: [https:// doi.org/ 10.26442/22217185.2020.4.200570](https://doi.org/10.26442/22217185.2020.4.200570)
- Манак Т.Н., Матвеев А.М., Луцкая И.К., Юдина Н.А. 2020. Организация стоматологической помощи при коронавирусных инфекциях. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2: 20–32.
- Шурупова М.А., Абдурахманов Р.А., Есейкина Л.И., Кутейникова Т.В., Попова Д.А., Пчелинцева Е.С., Русецкая С.В., Хлюпина Е.А., Микадзе Ю.В., Гордеев М.Н., Иванова Г.Е. 2020. Психологическая помощь сотрудникам в условиях перепрофилирования федерального центра под работу с пациентами с COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 98 (4): 99–108. Available from: [https:// doi.org/ 10.38025/ 2078-1962-2020-98-4-99-108](https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-99-108)
- Cook T.M. 2020. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. Anaesthesia. 75 (7): 920–927. Available from: [https:// doi.org/ 10.1111/anae.15071](https://doi.org/10.1111/anae.15071).
- Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B.J. 2020. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. Lancet. Respir. Med. 8 (5): 434–436. Available from: [https:// doi.org/ 10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X).
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N., Tan H. 2019. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease JAMA Network Open. 2020; 3 (3): e203976. Available from: [https:// doi.org/ 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976)
- Luo M., Guo L., Yu M., Wang H. 2020. The Psychological and Mental Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Medical Staff and General Public – A Systematic Review and Meta-analysis. Psychiatry Research. 291: 113190. Available from: [https:// doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190)
- Mahmood S.U., Crimble F., Khan S., Choudry E., Mehwish S. 2020. Strategies for Rational Use of Personal Protective Equipment (PPE) Among Healthcare Providers During the COVID-19 Crisis. Cureus. 12 (5): e8248. Available from: [https:// doi.org/ 10.7759/cureus.8248](https://doi.org/10.7759/cureus.8248).
- Ortega K.L., Rodrigues de Camargo A., Bertoldi Franco J., Mano Azul A., Pérez Sayáns M., Braz Silva P.H. 2020. SARS-CoV-2 and dentistry. Clin. Oral. Investig. 24 (7): 2541–2542. Available from: [https:// doi.org/10.1007/s00784-020-03381-7](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03381-7)

- Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. 2020. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral. Sci.* 12 (1): 9. Available from: [https:// doi.org/ 10.1038/s41368-020-0075-9](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9)
- Tarakji B., Nassani M.Z. 2021. Reactivation of COVID-19-14 days from the onset of symptoms may not be enough to allow dental treatment. *Oral. Dis.* 27 Suppl. 3: 789–790. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.13487>.
- Tsamakis K., Rizos E., Manolis A.J., Chaidou S., Kypouropoulos S., Spartalis E., Spandidos D.A., Tsiptisios D., Triantafyllis A.S. 2020. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Exp. Ther. Med.* 19 (6): 3451–3453. Available from: [https:// doi.org/ 10.3892/etm.2020.8646](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8646).
- Ye G., Pan Z., Pan Y., Deng Q., Chen L., Li J., Li Y., Wang X. 2020. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.* 80 (5): 14–17. Available from: [https://doi.org/ 10.1016/j.jinf.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001)

References

- Aleshina O.A., Goryacheva T.P. 2020. Okazanie stomatologicheskoy pomoshhi naseleniyu na fone rasprostraneniya koronavirusnoj infekcii [Providing dental care to the population during of the transmission of coronavirus infection]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's».* 22 (5): 6–13. Available from: [https:// doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-6-13](https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-6-13)
- Bubnova M.G., Persyanova-Dubrova A.L., Lyamina N.P., Aronov D.M. 2020. Reabilitaciya posle novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): principy i podxody [Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches]. *CardioSomatika.* 11 (4): 6–14. Available from: [https:// doi.org/ 10.26442/22217185.2020.4.200570](https://doi.org/10.26442/22217185.2020.4.200570)
- Manak T.N., Matveev A.M., Luczkaya I.K., Yudina N.A. 2020. Organizaciya stomatologicheskoy pomoshhi pri koronavirusnyx infekciyax [Organization of dental care for coronaviral infections]. *Mezhdunarodny'e obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e.* 2: 20–32.
- Shurupova M.A., Abduraxmanov R.A., Esekina L.I., Kutejnikova T.V., Popova D.A., Pchelinceva E.S., Ruseczkaya S.V., Xlyupina E.A., Mikadze Yu.V., Gordeev M.N., Ivanova G.E. 2020. Psixologicheskaya pomoshh sotrudnikam v usloviyax pereprofilirovaniya federal'nogo centra pod rabotu s pacientami s COVID-19 [Psychological Assistance to Health Care Workers in the Conditions of Re-Profiling the Federal Hospital to Treat Patients with COVID-19]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny.* 98 (4): 99–108. Available from: [https:// doi.org/ 10.38025/ 2078-1962-2020-98-4-99-108](https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-99-108)
- Cook T.M. 2020. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia.* 75 (7): 920–927. Available from: [https:// doi.org/ 10.1111/anae.15071](https://doi.org/10.1111/anae.15071).
- Feng S., Shen C., Xia N., Song W., Fan M., Cowling B.J. 2020. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet. Respir. Med.* 8 (5): 434–436. Available from: [https:// doi.org/ 10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X).
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N., Tan H. 2019. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease JAMA Network Open. 2020; 3 (3): e203976. Available from: [https:// doi.org/ 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976)
- Luo M., Guo L., Yu M., Wang H. 2020. The Psychological and Mental Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Medical Staff and General Public – A Systematic Review and Meta-analysis. *Psychiatry Research.* 291: 113190. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190>
- Mahmood S.U., Crimbly F., Khan S., Choudry E., Mehwish S. 2020. Strategies for Rational Use of Personal Protective Equipment (PPE) Among Healthcare Providers During the COVID-19 Crisis. *Cureus.* 12 (5): e8248. Available from: [https:// doi.org/ 10.7759/cureus.8248](https://doi.org/10.7759/cureus.8248).
- Ortega K.L., Rodrigues de Camargo A., Bertoldi Franco J., Mano Azul A., Pérez Sayáns M., Braz Silva P.H. 2020. SARS-CoV-2 and dentistry. *Clin. Oral. Investig.* 24 (7): 2541–2542. Available from: [https:// doi.org/10.1007/s00784-020-03381-7](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03381-7)
- Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. 2020. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral. Sci.* 12 (1): 9. Available from: [https:// doi.org/ 10.1038/s41368-020-0075-9](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9)



- Tarakji B., Nassani M.Z. 2021. Reactivation of COVID-19-14 days from the onset of symptoms may not be enough to allow dental treatment. *Oral. Dis.* 27 Suppl. 3: 789–790. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.13487>.
- Tsamakis K., Rizos E., Manolis A.J., Chaidou S., Kypouropoulos S., Spartalis E., Spandidos D.A., Tsiptsios D., Triantafyllis A.S. 2020. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Exp. Ther. Med.* 19 (6): 3451–3453. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8646>.
- Ye G., Pan Z., Pan Y., Deng Q., Chen L., Li J., Li Y., Wang X. 2020. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.* 80 (5): 14–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шкатова Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия

Поволоцкая Наталья Валерьевна, аспирант кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Yu. Shkatova, Head of the Department of Disaster Medicine and life safety Doctor of Medical Sciences, Professor Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Natalia V. Povolotskaya, postgraduate student of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia