

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 4

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы
- Злоупотребление алкоголем: эпидемиологические, патофизиологические, терапевтические аспекты и стратегии профилактики
- Современные аспекты хирургии черепно-мозговой травмы
- Дыхательная недостаточность у глубоко недоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде
- Синусовая тахикардия как психосоматический феномен
- Разработка логистических регрессионных уравнений для оценки синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом
- Call-центры как информационная и психологическая помощь населению в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19

апрель

2021

том 32



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru



ПАРАФАРМ

ФЕМО-КЛИМ

**НАТУРАЛЬНОЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ**

- ❖ Облегчает проявления климакса, в том числе сокращает частоту и силу приливов;
- ❖ способствует возмещению дефицита эстрогенов и тестостерона;
- ❖ способствует снижению повышенной утомляемости у женщин в менопаузе;
- ❖ стабилизирует психоэмоциональное состояние;
- ❖ снижает риск быстрого набора веса, характерный для менопаузы.



ПОЛУЧИ БЕСПЛАТНО

образец «Фемо-Клима» и дайджест посвященных ему научных работ, отправив заявку по Viber, WhatsApp +7 (902) 354 4137 или по электронной почте pos@osteomed.su

Состав:

- ❖ β-аланин – 170 мг;
- ❖ гомогенат трутневый адсорбированный (HDBA органик комплекс) – 100 мг;
- ❖ глицин – 90 мг;
- ❖ трава клевера красного – 25 мг;
- ❖ корни солодки голой – 25 мг;
- ❖ листья шалфея лекарственного – 25 мг;
- ❖ пиридоксина гидрохлорид (витамин B₆) – 0,2 мг.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Редакционная коллегия и совет

Главный редактор

Денисов Игорь Николаевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Заместитель Главного редактора

Делягин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической физиологии,
профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский
центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Амлаев Карэн Робертович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной и межрегиональной деятельности, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, *Ставрополь, Россия*

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, *Самара, Россия*

Бургасова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии РУДН, *Москва, Россия*

Виклов Георгий Христович, кандидат медицинских наук, директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, *Москва, Россия*

Воробьева Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Герасименко Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, Проректор по научной работе и инновациям, заведующая кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации, РМАНПО МЗ РФ, *Москва, Россия*

Григорьев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии с инфекционными заболеваниями РНИМУ им. Н.И. Пирогова, *Москва, Россия*

Заплатников Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра педиатрии, декан педиатрического факультета РМАНПО, *Москва, Россия*

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ортопедии для больных гемофилией НМИЦ гематологии Минздрава России, *Москва, Россия*

Ильницкий Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, *Москва, Россия*

Карпищенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии РУДН, *Москва, Россия*

Королева Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой косметологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Корсунская Ирина Марковна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией ЦТП ФХФ РАН, *Москва, Россия*

Левин Адик Наумович, доктор медицинских наук, профессор, Таллиннская детская больница, *Таллинн, Эстония*

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, РМАНПО МЗ РФ, *Москва, Россия*

Лысенко Лидия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних и профессиональных болезней и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Марченкова Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, НМИЦ реабилитации и курортологии Минздрава России, *Москва, Россия*

Медведев Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Нигматов Рахматулла Нигматович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортодонтии и зубного протезирования, Ташкентский государственный стоматологический институт, *Ташкент, Узбекистан*

Поликарпочкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, главный врач Центра спортивной медицины «Бароком», *Пенза, Россия*

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, *Москва, Россия*

Потупчик Татьяна Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, *Красноярск, Россия*

Рехтина Ирина Германовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Гематологического научного центра МЗ РФ, *Москва, Россия*

Саркисян Нарине Гришаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, *Екатеринбург, Россия*

Селивёрстов Павел Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Солопова Антонина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, *Москва, Россия*

Струков Виллорий Иванович, заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО Минздрава России, *Пенза, Россия*

Сулима Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, *Санкт-Петербург, Россия*

Трофимова Светлана Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии, *Санкт-Петербург, Россия*

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск; заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, *Красноярск, Россия*

Чилова Раиса Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Шестакова Марина Владимировна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор института диабета, Эндокринологический научный центр МЗ РФ, *Москва, Россия*

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, *Рязань, Россия*

Редакционный совет

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Яно Николай Николаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор центра неврологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, *Москва, Россия*

Гизингер Оксана Анатольевна, доктор биологических наук, профессор кафедры иммунологии и аллергологии медицинского института РУДН, профессор кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз», *Москва, Россия*

Editorial Board

Chief Editor

Denisov Igor Nikolayevich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Chief Editor

Delyagin Vasily Mikhailovich, MD, Professor, Head, Department of Clinical Physiology, Professor, Department of Pediatrics and Public Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Editorial Staff

Amlaev Karen Robertovich, MD, Professor, Vice-Chancellor in International and Interregional Activities; Head, Department of Public Health and Healthcare, Medical Prevention and Informatics with Course of Advanced Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia

Borodulina Elena Aleksandrovna, MD, Professor, Head, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Burgasova Olga Aleksandrovna, MD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthisiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Vikulov Georgy Khristovich, Candidate of Medical Sciences, Director, Research Center for Prevention and Treatment of Viral Infections, Moscow, Russia

Vorobyeva Olga Vladimirovna, MD, Professor, Faculty of Nervous Diseases of the Institute of Postgraduate Education of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gerasimenko Marina Yuryevna, MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Physical Therapy, Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Postgraduate Education of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Grigoryev Konstantin Ivanovich, MD, Professor, Faculty of Pediatrics with Infection Diseases of the Department of Supplementary Advanced Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Zaplatnikov Andrey Leonidovich, MD, Professor, Faculty of Pediatrics, Dean of Pediatrics Faculty of Postgraduate Education of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Zorenko Vladimir Yuryevich, MD, Professor, Head of the Department of Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Ilnitskiy Andrey Nikolayevich, MD, Professor, Head of Faculty of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine of the Institution of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Karpishchenko Sergey Anatolyevich, MD, Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Kobalava Zhanna Davidovna, MD, Professor, Head of Faculty of Internal Diseases, Cardiology and Clinical Pharmacology of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Korolkova Tatiana Nikolaevna, MD, Professor, Head, Department of Cosmetology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Korsunskaya Irina Markovna, MD, Professor, Head, Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Levin Adik Naumovich, Professor, MD, Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

Levin Oleg Semenovich, MD, Professor, Head, Department of Neurology with Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Lysenko Lidia Vladimirovna, MD, Professor, Faculty of Internal and Occupational Diseases and Pulmonology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Marchenkova Larisa Aleksandrovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Medvedev Yuri Alekseevich, MD, Professor, Honored Doctor of Russia Head of Faculty of Nosocomial Oral and Maxillofacial Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Nigmatov Rakhmatulla Nigmatovich, MD, Professor, Head of the Department of Orthodontics and Dental Prosthetics of the Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Polikarpochkin Alexander Nikolaevich, MD, Chief Physician BAROCOM Sports Medicine Center, Penza, Russia

Polyakov Andrey Pavlovich, MD, Associate Professor, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of Microsurgery Department, Moscow, Russia

Potupchik Tatiana Vitalyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Counseling with Course of Professional Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Rekhtina Irina Germanovna, MD, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution Hematology Science Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Sarkisyan Narine Grishaevna, MD, associate professor of the department of therapeutic dentistry and propaedeutics of dental diseases of the Ural State Medical University. Head doctor of dental clinics LLC «Denta OS», Yekaterinburg, Russia

Seliverstov Pavel Vasilievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Faculty of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Solopova Antonina Grigoryevna, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Stenina Marina Borisovna, MD, Leading Researcher, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Strukov Villory Ivanovich, MD, Professor, Honored Worker of Science and Technology, Penza Institute of Postgraduate Medical Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Penza, Russia

Sulima Dmitry Leonidovich, MD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Trofimova Svetlana Vladislavovna, MD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; General Director, Predictive Medicine Clinic «Tree of Life», Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Tsukanov Vladislav Vladimirovich, MD, Professor, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Separate Division «Research Institute of Medical Problems of the North», Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation), Krasnoyarsk; Head, Clinical Department of Digestive System Diseases in Adults and Children, Krasnoyarsk, Russia

Chilova Raisa Alekseevna, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology Department One, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Shestakova Marina Vladimirovna, Associate member of the Russian Academy of Science, MD, Professor; Director of the Diabetics University of the Federal State Budgetary Institution of Endocrinology Science Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Yakushin Sergey Stepanovich, MD, Professor, Federal State Budgetary Institution of Higher Vocational Education «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University», Ryazan, Russia

Editorial Board

Ivashkin Vladimir Trofimovich, Academician of the Russian Academy of Science, MD, Professor, Head of Faculty of Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology n/a V.H. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State

Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Yahno Nikolay Nikolayevich, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of Neurology Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gizinger Oksana Anatolievna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Immunology and allergology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Professor of the Faculty of Internal Medicine, Reaviz Medical University, Moscow, Russia

Содержание

Актуальная тема

Ю.В. Зыкова, Л.С. Эверт, Т.В. Потупчик
Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы 5

К.Р. Амлаев
Злоупотребление алкоголем: эпидемиологические, патофизиологические, терапевтические аспекты и стратегии профилактики 10

Лекция

А.П. Фраерман, А.В. Яриков, И.И. Смирнов и др.
Современные аспекты хирургии черепно-мозговой травмы 14

Проблема

О.В. Завьялов, И.В. Игнатко, И.Н. Пасечник и др.
Дыхательная недостаточность у глубоконедоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде 22

Фармакология

А.М. Чаулин, Н.А. Свечков, С.Л. Волкова
Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 2 31

М.М. Хабибулина, М.Д. Шамилов
Влияние глицина и лизиноприла на качество жизни женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом 38

Из практики

П.В. Белогубов, В.И. Рузов, В.В. Скворцов и др.
Доклиническая оценка электрического ремоделирования миокарда в общеврачебной практике 43

Р.И. Литвиненко, Т.С. Свеклина, А.Н. Кучмин и др.
Значение субъективного фактора в интерпретации эхокардиографических исследований (стресс-эхокардиографии) 47

Е.В. Склянная
Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска чрезмерного повышения артериального давления в ответ на стресс у лиц молодого возраста 52

Д.М. Рахматуллина, Г.М. Камалов, А.С. Галаявич
Оценка эффективности двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству 56

А.Г. Еремеев
Синусовая тахикардия как психосоматический феномен (клинический случай) 60

Е.А. Орлова, Ю.А. Кандрашкина
Применение энтеросорбента Алесорб гель в комплексной терапии атопического дерматита 66

О.Г. Комиссарова, В.А. Шорохова, Р.Ю. Абдуллаев и др.
Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких 71

Для диагноза

С.В. Ким, А.С. Пушкин, С.А. Рукавишников и др.
Разработка логистических регрессионных уравнений для оценки синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом 76

Здравоохранение

А.С. Беньян, Е.А. Бородулина, А.В. Калинин и др.
Call-центры как информационная и психологическая помощь населению в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 84

Решением Президиума ВАК журнал «Врач» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям 14.01.01 — Акушерство и гинекология, 14.01.02 — Эндокринология, 14.01.04 — Внутренние болезни, 14.01.05 — Кардиология, 14.01.08 — Педиатрия, 14.01.09 — Инфекционные болезни, 14.01.10 — Кожные и венерические болезни, 14.01.11 — Нервные болезни, 14.01.14 — Стоматология, 14.01.25 — Пульмонология, 14.01.28 — Гастроэнтерология, 14.01.30 — Геронтология и гериатрия, 14.03.06 — Фармакология, клиническая фармакология, 14.03.11 — Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал зарегистрирован
Министерством печати и информации РФ
Регистрационный номер 01110326 от 23.02.93
Выходит ежемесячно

Полное или частичное воспроизведение или размножение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения Издательского дома «Русский врач»
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет



Издатель: Издательский дом «Русский врач»
Генеральный директор Г. Зольникова

НОМЕР ПОДГОТОВЛЕН ИД «Русский врач»:

Директор по маркетингу и рекламе Н. Данилова
Выпускающий редактор В. Ионяникова
Редактор Л. Чучверя
Верстка Р. Саргсян

Дата выхода в свет 28.04.2021
Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м²
Печать офсетная. Печ.л. 11. Цена свободная
Тираж 14 000. Заказ 106.

Отпечатано в ИП «Пушкарёв С.В.»
127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

E-mail:

redvrach@rusvrach.ru
podpiska@rusvrach.ru
(499) 959-63-18, доб. 300
8 (915) 313-32-22
(499) 959-63-18, доб. 200

Редакция:

Отдел рекламы:

Отдел подписки:

Web-site:

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

Адрес Издателя и редакции для корреспонденции:
109559, Москва, ул. Маршала Кожедуба, д. 14

Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» П3011

Contents

Topical Subject	
Yu. Zykova, L. Evert, T. Potupchik Brain-derived neurotrophic factor as an indicator of central nervous system diseases	5
K. Amlaev Alcohol abuse: epidemiological, pathophysiological, therapeutic aspects and prevention strategies	10
Lecture	
A. Fraerman, A. Yarikov, I. Smirnov et al. Modern aspects of traumatic brain injury surgery	14
Problem	
O. Zavyalov, I. Ignatko, I. Pasechnik et al. Respiratory failure in extremely premature babies: anatomical and physiological features, risk factors, and clinical variants of the course in the early neonatal period	22
Pharmacology	
A. Chaulin, N. Svechkov, S. Volkova Main groups of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 2	31
M. Khabibulina, M. Shamilov The effect of glycine and lisinopril on quality of life in women with hypertension and estrogen deficiency	38
From Practice	
P. Belogubov, V. Ruzov, V. Skvortsov et al. Preclinical assessment of electric heterogeneity of myocardium in general medical practice	43
R. Litvinenko, T. Sveklina, A. Kuchmin et al. The significance of a subjective factor in interpreting echocardiographic studies (stress echocardiography)	47
E. Sklyannaya Vascular endothelial dysfunction as a risk factor for excessive blood pressure elevation in response to stress in young people	52
D. Rakhmatullina, G. Kamalov, A. Galyavich Evaluation of the efficiency of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention	56
A. Ereemeev Sinus tachycardia as a psychosomatic phenomenon (clinical case)	60
E. Orlova, Yu. Kandrashkina Use of the enterosorbent Alesorb gel in the combination therapy of atopic dermatitis	66
O. Komissarova, V. Shorokhova, R. Abdullaev et al. The gut microbiota in patients with new-onset pulmonary tuberculosis	71
For Diagnosis	
S. Kim, A. Pushkin, S. Rukavishnikova et al. Development of logistic regression equations for frailty assessing in patients with acute coronary syndrome	76
Health Care Service	
A. Benyan, E. Borodulina, A. Kalinkin Call centers as information and psychological assistance to the population during the spread of the novel coronavirus infection (COVID-19)	84

The journal «Vrach» is included by the Decision of the Presidium of the Higher Attestation Committee in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals that should publish the basic scientific results of dissertations for academic degrees of Doctor of Sciences and Candidate of Sciences in specialties 14.01.01 – Obstetrics and gynecology, 14.01.02 – Endocrinology, 14.01.04 – Internal medicine, 14.01.05 – Cardiology, 14.01.08 – Pediatrics, 14.01.09 – Infectious diseases, 14.01.10 – Skin and venereal diseases, 14.01.11 – Neurology, 14.01.14 – Stomatology, 14.01.25 – Pulmonology, 14.01.28 – Gastroenterology, 14.01.30 – Gerontology and geriatrics, 14.03.06 – Pharmacology, clinical pharmacology, 14.03.11 – Rehabilitation medicine, sports medicine, physiotherapy exercises, balneology and physiotherapy

The journal is included in the Russian Science Citation Index

The journal was registered by the Ministry of Press and Information of the Russian Federation on February 23, 1993 under No. 0110326. This is a monthly journal.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is permitted only with the written permission of the Russkiy Vrach Publishing House.

The Editorial Board has no way of returning manuscripts.

The Editorial Board is not responsible for the contents of advertising materials.

 Publisher: Russkiy Vrach Publishing House
Director General: G. Zolnikova

THE ISSUE HAS BEEN PREPARED BY:

Marketing and Advertising Director: N. Danilova
Commissioning Editor: V. Ikonnikova
Editor: L. Chuchvera
Maker-up: R. Sargsyan

Date of publication 28.04.2021
Format, 60x90/8. Coated paper, 80 g/m²
Offset printing. 11 sheets. Open price.
A run of 14,000 copies. Order 106.
Printed in the IE «Pushkarev S.V.»
39, Dmitrovskoe Sh., Build. 1, Moscow 127550

E-mail: redvrach@rusvrach.ru
podpiska@rusvrach.ru

Editorial Office: (499) 959-63-18

Advertising Department: 8 (915) 313-32-22

Subscription Department: (499) 959-63-18

Web-site: www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

Publisher and Editorial Office address for correspondence:
14, Marshal Kozhedub St., Moscow 109559

Podpisniye izdaniya index: П3011

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>

Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы

Ю.В. Зыкова¹,

Л.С. Эверт², доктор медицинских наук,

Т.В. Потупчик³, кандидат медицинских наук

¹ООО Лечебно-диагностическая клиника

«Медицина компьютерных технологий», Красноярск

²Красноярский научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера

³Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Приведен обзор литературы об участии нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в патогенезе многих заболеваний центральной нервной системы. Представлены результаты исследований, показывающие корреляционную связь между дефицитом в тканях мозга и крови BDNF и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, гипоксия, головные боли и мигрени, нарушения психоэмоционального статуса. Показано, что BDNF может служить маркером прогноза течения заболеваний и оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: неврология, нейротрофический фактор головного мозга, нейродегенеративные заболевания, гипоксия, головные боли, нарушения психоэмоционального статуса.

Для цитирования: Зыкова Ю.В., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. Нейротрофический фактор головного мозга как индикатор заболеваний центральной нервной системы. Врач. 2021; 32 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>

В последнее время исследователей все больше привлекает феномен нейропластичности головного мозга. Нейропластичность — адаптивная функция мозга, обеспечивающая возможность изменяться под влиянием приобретенного опыта и восстанавливать утраченные связи после повреждения или в качестве ответа на внешние воздействия. Большая роль в этом процессе отводится нейротрофическим факторам — белкам, ответственным за регуляцию роста, развитие и дифференцировку нейронов. Открытие нейропластических факторов стало следствием исследований Р. Леви-Монтальчини (1951), которая проводила эксперименты над куриными эмбрионами и отметила, что при воздействии экстракта опухоли на перерезанные симпатические нервные волокна происходит их бурный рост. Таким образом, был открыт фактор роста

нервов (NGF) — первый из семейства нейротрофических факторов. Вторым нейротрофином, который был выделен и секвенирован, стал нейротрофический фактор мозга (*brain-derived neurotrophic factor* — BDNF), в дальнейшем список нейротрофических факторов дополнен и другими родственными белками, такими как глиальный (GDNF), цилиарный (CNTF), инсулиноподобный фактор (IGF-1/2), нейротрофины-3 и -4 (NF-3, -4).

Параллельно с изучением самих нейротрофинов исследовались рецепторы, с которыми они взаимодействуют, в 1986 г. установлена их связь с рецептором p75NTR [25], а в 1991 г. — родство нейротрофинов и тропомиозин-чувствительных рецепторных киназ (Trks) [27]. Нейротрофические факторы синтезируются в основном нервной тканью в виде белков-предшественников, но обнаруживаются и в других клетках организма, например, в мышечной, жировой, печеночной тканях, в эндотелиальных клетках и клетках иммунной системы, таких как лимфоциты и моноциты [17].

BDNF играет важную роль в развитии мозга и обеспечении синаптической пластичности. Он регулирует нейромедиацию, нейронную регуляцию и морфологию, а также функциональную синаптическую пластичность нейронов, как периферической, так и центральной нервной системы (ЦНС) [17]. BDNF начинает воздействовать на организм еще в эмбриональном периоде, когда под воздействием нейротрофических факторов происходит пролиферация, рост и дифференцировка нервных клеток. В частности, у эмбриона в клетках зрительного пути обнаружен высокий уровень фосфорилирования рецепторов, чувствительных к BDNF [33].

Существует сложная координация взаимодействия нейротрофинов и их рецепторов, что обуславливает широкий спектр их биологической активности [3]. Результат воздействия зависит от времени контакта нейротрофина и рецептора: резкое повышение уровня BDNF сопровождается удлинением аксонов и набуханием дендритных шипиков, тогда как постепенное повышение приводит к ветвлению дендритов и образованию на них филоподий [31]. BDNF участвует в формировании нейронных сетей, ответственных за пищевое поведение, способствует выживанию окситоцинергических нейронов [39]. Однако главная функция BDNF во взрослом организме — обеспечение пластичности нервной системы путем внесения структурных и функциональных изменений в работу как возбуждающих, так и тормозящих синапсов. BDNF участвует в формировании синаптических связей в мозге, а сбои в этом процессе способствуют расстройствам когнитивной функции [12].

Все больше исследователей рассматривают уровень BDNF в сыворотке крови как потенциальный индикатор изменений ЦНС. Исследования показывают, что BDNF проникает через гематоэнцефалический барьер и существует корреляционная связь между содержи-

ем BDNF в тканях мозга и сыворотке крови [30]. Дефицит BDNF ассоциирован с шизофренией [7], болезнью Альцгеймера (БА) [9, 13], Хантингтона (БХ) [33], Паркинсона (БП) [35], рассеянным склерозом и другими нейродегенеративными заболеваниями [32].

Существует множество свидетельств того, что уровень BDNF снижается при переживании психологического стресса. Исследования на мышах показали, что депрессия может сопровождаться снижением BDNF и угнетением нейрогенеза в гиппокампе [41, 49], а при длительном приеме антидепрессантов происходит восстановление нормальной концентрации BDNF [23]. Снижение BDNF отмечается также при хронической головной боли и изменяется в зависимости от ее продолжительности и интенсивности [4]. Низкий уровень BDNF сопровождается снижением пластичности нейронов и нарушением когнитивных функций. При этом у молодых людей нарушение когнитивных функций коррелирует с повышением уровня BDNF, тогда как в группе представителей старшего возраста снижение когнитивных функций прослеживается на фоне пониженного уровня BDNF, что может объясняться более высокими регенеративными способностями молодого организма [2].

BDNF участвует в патогенезе многих заболеваний ЦНС, прежде всего нейродегенеративных, травматических и ишемических.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

БА — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое поражает гиппокамп и кортикальные нейроны, приводя к когнитивным нарушениям. Следует отметить, что BDNF имеет решающее значение для поддержания взрослых кортикальных нейронов энторинальной коры. Недостаточность BDNF может объяснять дефицит памяти, гибель нейрональных клеток и изменения синаптической пластичности, наблюдаемые при БА, а также может привести к дефициту нейрогенеза у взрослых в гиппокампе [45].

Данные ряда исследований свидетельствуют о снижении уровня циркулирующего BDNF у пациентов с БА и лиц с умеренными когнитивными нарушениями [42], а также у людей на раннем этапе развития БА еще до появления симптомов [47]. Кроме того, снижение уровня BDNF в сыворотке крови человека связано с уменьшением объема гиппокампа и образованием амилоидных бляшек [24]. Значительный объем данных указывает на то, что обеспечение повышенного уровня доставки BDNF в головной мозг может быть перспективным терапевтическим подходом при лечении БА [16, 26, 50]. С этой целью ряд авторов предлагают использовать астроциты, как клетки, способные стимулировать регенерацию поврежденных нейронов или защищать существующие клетки от дегенерации нейронных структур головного мозга и дисфункции ЦНС [6, 10]. Предло-

жены 3 основные стратегии терапии: трансплантация астроцитов, фармакологическая терапия их дисфункции, коррекция на генетическом уровне [22, 38].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

БП — идиопатическое нейродегенеративное расстройство, которое ежегодно поражает >2 млн человек во всем мире и является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после БА. Оно характеризуется прогрессирующей дегенерацией nigrostriальных дофаминергических нейронов и развитием внутриклеточных белковых агрегатов, что ухудшает как когнитивные, так и двигательные функции (тремор, ригидность и брадикинезия). Многочисленные доклинические и клинические исследования показали изменение уровня BDNF у пациентов с БП, что свидетельствует о его потенциальной роли в патогенезе этого расстройства. BDNF является критическим фактором жизнеспособности и созревания дофаминергических нейронов, потеря которых в черной субстанции *pars compacta* приводит к дофаминергическому дефициту в стриатуме [18]. Пониженная концентрация BDNF в мозговой ткани обнаружена посмертно в черной субстанции пациентов с БП [46].

Активно обсуждается вопрос о лечении пациентов с БП путем повышения уровня BDNF. На модели крыс продемонстрировано, что генная терапия BDNF nigralных дофаминовых нейронов предотвращает дегенерацию стриатума на ранней стадии БП [36]. Медикаментозное лечение затруднено в связи со сложностью транспортировки BDNF в мозг из кровотока вследствие ряда проблем, возникающих при его проникновении через гематоэнцефалический барьер [29]. Интересными являются исследования, предлагающие физическую нагрузку как альтернативное лечение, потенциально оказывающее положительное влияние на концентрацию BDNF [36].

БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА

БХ — это нейродегенеративное расстройство, которое наследуется в аутосомно-доминантном генетическом варианте. БХ вызывается расширенным повтором CAG в гене хантингтина, что приводит к выработке аномального белка. Клинически БХ проявляется характерной хореей, дистонией, нарушением координации, когнитивными и психическими нарушениями.

Роль BDNF в развитии БХ широко исследована. Поскольку стриатум не продуцирует BDNF, а основными его источниками являются кора и таламус, то снижение доставки BDNF приводит к снижению синаптической активности стриатума и, как следствие, к потере синапсов [8]. Трансплантация BDNF-сверхэкспрессирующих нервных стволовых клеток человека в стриатум крысы продемонстрировала значительные поведенческие улучшения, гистологически доказана дифференцировка трансплантатов в клетки ГАМКергических нейронов.

Вероятно, что такой метод в будущем может быть эффективной терапевтической стратегией для лечения пациентов с БХ [28].

ГИПОКСИЯ

BDNF обладает антигипоксическими и нейропротективными свойствами и способен активно изменять метаболизм клеток нервной ткани [2]. BDNF повышает устойчивость животных к действию острой гипобарической гипоксии и оказывает влияние на работу дыхательной цепи митохондрий. Антигипоксический эффект BDNF реализуется за счет сохранения активности NADH-зависимого пути окисления субстратов и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [1].

В процессе восстановления пациентов после инсульта большую роль играет явление нейропластичности, в частности, нейрогенез и восстановление синапсов перинфарктной зоны можно рассматривать как процессы самовосстановления. В недавно опубликованных исследованиях отмечено, что уровень BDNF в течение первых 24 ч после инсульта значительно выше у пациентов в возрасте моложе 65 лет по сравнению с пожилыми людьми, кроме того, дефицит BDNF связан с более тяжелой патофизиологией инсульта [14, 34]. Итальянские ученые предлагают использовать сывороточный BDNF как маркер благоприятного прогноза при восстановлении после перенесенного инфаркта [20].

ГОЛОВНЫЕ БОЛИ И МИГРЕНЬ

BDNF связан с модуляцией боли и центральной сенсibilизацией. Исследования М. Fischer и соавт. (2012) показали роль BDNF в патофизиологии мигрени и кластерной головной боли из-за его взаимодействия с пептидом, связанным с геном кальцитонина. В двухцентровое проспективное исследование были включены 4 диагностические группы: с эпизодической мигренью с аурой и без нее; с эпизодической кластерной головной болью; с частой эпизодической головной болью напряжения; здоровые люди (контрольная группа). У пациентов с мигренью выявлены достоверно более высокие уровни BDNF в сыворотке крови во время приступов мигрени по сравнению с интервалами без головной боли ($p < 0,01$), а также с пациентами с головной болью напряжения ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов с кластерной головной болью наблюдались достоверно более высокие концентрации BDNF внутри и вне кластерных приступов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$; $p < 0,05$). BDNF повышается во время приступов мигрени и при кластерной головной боли [19]. Результаты данного исследования коррелируют с работами других авторов [11, 44], что подтверждает участие BDNF в патофизиологии первичных головных болей. Таким образом, показатели уровня BDNF могут помочь в дифференциальной диагностике мигрени и головной боли.

В исследовании Л.С. Эверт и соавт. (2018) показано, что среди подростков с рецидивирующей головной болью меньше число пациентов с нормальным уровнем BDNF и больше – с повышенным уровнем BDNF по сравнению с контрольной группой [5].

Данные последних исследований у детей свидетельствуют о новых потенциальных факторах риска развития атеросклероза, которые могут быть связаны с головными болями. Так, результаты исследований J. Sordyl и соавт. (2019) показали, что дети с головными болями имеют более низкий уровень общего холестерина и более высокий уровень BDNF, чем контрольная группа [43].

НАРУШЕНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

В настоящее время активно изучается проблема интернет-зависимости, которая характеризуется чрезмерным использованием интернет-игр и концептуализируется как поведенческая зависимость. Поскольку выдвинуто предположение, что BDNF участвует в развитии и поддержании аддиктивных расстройств, проведено исследование (Geisel O. и соавт., 2013) экспрессии BDNF при интернет-зависимости. Авторами измерялся уровень BDNF в сыворотке крови у подростков мужского пола с интернет-зависимостью и индивидуально подобранных здоровых лиц контрольной группы [21]. В результате данного исследования не выявлено значимых различий в уровне BDNF сыворотки крови пациентов с интернет-зависимостью в сравнении с контролем, что, вероятно, может быть связано с малочисленностью обследованной авторами выборки ($n=20$). Тем не менее поиск метаболических маркеров и факторов риска формирования интернет-зависимости, безусловно, актуален и диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

При всех видах аддикции у подростков велика вероятность нарушений психоэмоционального статуса и развития большого числа пограничных психических расстройств. В свою очередь, данные расстройства сопряжены с изменениями уровня BDNF, что подтверждают многочисленные исследования.

В исследовании Л.С. Эверт и соавт. (2018) показано, что подростки с нарушением психоэмоционального статуса отличаются более низким содержанием BDNF в плазме крови по сравнению с контрольной группой, также в исследовании выявлена тенденция к снижению концентрации BDNF по мере нарастания степени выраженности дистресса, депрессии, тревоги, соматизации и астении [5].

R.F. Palma-Álvarez и соавт. (2017) доказали, что уровень BDNF связан с несколькими психическими заболеваниями и аддиктивными расстройствами. Его уровни в плазме и сыворотке крови могут отражать концентрацию BDNF в ЦНС и, косвенно, процессы в ЦНС. По мнению авторов, периферический BDNF

может быть биомаркером в клинической практике данных заболеваний и расстройств [37].

М.Р. Zaman Eton и соавт. (2020) считают, что низкие уровни BDNF в сыворотке крови могут быть вовлечены в патофизиологию депрессивных расстройств, а снижение уровня BDNF в сыворотке крови можно использовать в качестве маркера ранней оценки риска развития депрессии [48].

Известно, что уровень BDNF понижен у пациентов с психическими расстройствами, что требует его своевременной коррекции. F.C. De Almeida Claudino и соавт. (2020) провели исследование о влиянии индивидуальной психотерапии на уровень BDNF у пациентов с психическими расстройствами (n=293). У пациентов с депрессией при сочетании психотерапии с медикаментозным лечением наблюдалось повышение уровня BDNF. Также отмечалось повышение уровня BDNF на фоне психотерапии у пациентов с булимией, пограничными состояниями и депривацией сна. Таким образом, BDNF может быть дополнительным инструментом и для оценки эффективности психотерапии [15].

Согласно нейротрофической теории депрессии, развитие последней связано со снижением уровня BDNF, а терапия антидепрессантами уменьшает выраженность депрессивного поведения и повышает содержание BDNF. Таким образом, BDNF может выступать в роли биологического маркера симптомов тревоги у лиц с депрессивными расстройствами, получающих терапию антидепрессантами. Этот показатель может служить маркером клинического ответа на лечение депрессивных расстройств [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия наука накопила огромное количество знаний о роли BDNF как важном факторе, необходимом для развития нервной системы, а также как о нейромодуляторе, обеспечивающем синаптическую пластичность во взрослом организме. BDNF вовлечен в патогенетические механизмы неврологических и психических заболеваний. Дисфункция нейропластичности обуславливает развитие нейродеструктивных заболеваний и психических расстройств. При инсульте и психических расстройствах наблюдается увеличение нейрогенеза, а при нейродегенеративных заболеваниях — замедление этого процесса. Понимание роли нейротрофических факторов в формировании неврологических и психических заболеваний может помочь усовершенствовать их диагностику и обеспечить создание нового класса лекарственных средств.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Астраханова Т.А., Уразов М.Д., Усенко А.В. и др. BDNF-опосредованная регуляция функционального состояния митохондрий клеток головного мозга в условиях гипоксии. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10 (3): 88–94 [Astrakhanova T.A., Urazov M.D., Usenko A.V. et al. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia. *Modern technologies in medicine*. 2018; 10 (3): 88–94 (in Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2018.10.3.10
2. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г. и др. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16 (4): 39–43 [Belousova N.P., Gromova O.A., Pepelyaev E.G. et al. The relationship between cognitive impairment and the level of BDNF in young people. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16 (4): 39–43 (in Russ.)].
3. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Московского Университета. Серия 16: Биология*. 2016; 4: 72–82 [Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Brain neurotrophic supplementation in onthogenesis and during development of neurodegenerative diseases. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016; 4: 72–82 (in Russ.)].
4. Тянь К.В., Калинин П.П., Ракитова А.В. Тревожно-депрессивная симптоматика и уровень нейротрофического фактора головного мозга у пациентов с головной болью напряжения. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34 (6): 34–9 [Tyan K.V., Kalinsky P.P., Rakitova A.V. Anxious-depressive symptomatology and brain-derived neurotrophic factor level in patients with tension headache. *Perm Med J*. 2017; 34 (6): 34–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj34634-39
5. Эвэрт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В. и др. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани и различными психосоматическими синдромами. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 5: 61 [Evert L.S., Potupchik T.V., Reusheva S.V. et al. The level of brain neurotrophic factor BDNF in adolescents with connective tissue dysplasia and various psychosomatic syndromes. *Modern problems of science and education*. 2018; 5: 61 (in Russ.)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28072>
6. Anderson M.A., Burda J.E., Ren Y. et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature*. 2016; 532 (7598): 195–200. DOI: 10.1038/nature17623
7. Badrlou E., Ghafouri-Fard S., Omrani M.D. et al. Expression of BDNF-Associated lncRNAs in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients. *Mol Neurosci*. 2021; 5. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s12031-020-01772-9
8. Bawari S., Sandro T., Archana A. et al. Targeting BDNF signaling by natural products: novel synaptic repair therapeutics for neurodegeneration and behavior disorders. *Pharmacol Res*. 2019; 148: 104458. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104458.
9. Beeri M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2016; 86 (8): 702–3. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002389
10. Blanco-Suárez E., Caldwell A.L., Allen N.J. Role of astrocyte-synapse interactions in CNS disorders. *J Physiol*. 2017; 595 (6): 1903–16. DOI: 10.1113/JP270988
11. Blandini F., Rinaldi L., Tassorelli C. et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalgia*. 2006; 26 (2): 136–42. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01006.x
12. Boschen K.E., Klintsova A.Y. Neurotrophins in the brain: interaction with alcohol exposure during development. *Vitamins and hormones*. 2017; 104: 197–242. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.008
13. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2015; 6 (5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825
14. Chan A., Yan J., Csurhes P. et al. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: effect on outcome. *J Neuroimmunol*. 2015; 286: 42–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.013
15. De Almeida Claudino F.C., Gonçalves L., Felipe Barreto Schuch F.B. et al. The Effects of Individual Psychotherapy in BDNF Levels of Patients With Mental Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 445. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00445
16. Devi L., Ohno M. TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting beta-amyloidosis in 5XFAD mice. *Transl Psychiatry*. 2015; 5 (5): e562. DOI: 10.1038/tp.2015.55

17. Eyileten C., Kaplon-Cieslicka A., Mirowska-Guzel D. et al. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 1–14. DOI: 10.1155/2017/2823671
18. Ferreira R.N., de Miranda A.S., Rocha N.P. et al. Neurotrophic factors in Parkinson's disease: what have we learned from pre-clinical and clinical studies? *Curr Med Chem.* 2018; 25: 3682–702. DOI: 10.2174/0929867325666180313101536
19. Fischer M., Wille G., Klien S. et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain.* 2012; 13 (6): 469–75. DOI: 10.1007/s10194-012-0454-5
20. Gandolfi M., Smania N., Vella A. et al. Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art. *Neural Plast.* 2017; 2017: 1389475. DOI: 10.1155/2017/1389475
21. Geisel O., Banas R., Schneider M. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with internet use disorder. *Psychiatry Res.* 2013; 209 (3): 525–8. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.12.020
22. Gorshkov K., Aguisanda F., Thorne N. et al. Astrocytes as targets for drug discovery. *Drug Discov Today.* 2018; 23 (3): 673–80. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.01.011
23. Hing B., Sathyapuri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177 (2): 143–67. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616
24. Hwang K.S., Lazaris A.S., Eastman J.A. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Plasma BDNF levels associate with Pittsburgh compound B binding in the brain. *Alzheimers Dement.* 2015; 1: 187–93. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.005
25. Johnson D., Lanahan A., Buck C.R. et al. Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell.* 1986; 47 (4): 545–54. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90619-7
26. Kaminari A., Giannakas N., Tzinia A. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) rescues insulin-mediated impairment in the 5XFAD model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 683. DOI: 10.1038/s41598-017-00794-5
27. Kaplan D.R., Hempstead B.L., Martin-Zanca D. et al. The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science.* 1991; 252 (5005): 554–8. DOI: 10.1126/science.1850549
28. Kim H.S., Jeon I., Noh J.E. et al. Intracerebral Transplantation of BDNF-overexpressing Human Neural Stem Cells (HB1.F3.BDNF) Promotes Migration, Differentiation and Functional Recovery in a Rodent Model of Huntington's Disease. *Exp Neurol.* 2020; 29 (2): 130–7. DOI: 10.5607/en20011
29. Kopec B.M., Zhao L., Rosa-Molinari E. et al. Non-invasive Brain Delivery and Efficacy of BDNF in APP/PS1 Transgenic Mice as a Model of Alzheimer's Disease. *Med Res Arch.* 2020; 8 (2): 2043. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2043
30. Lesniak A., Poznański P., Religa P. et al. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Resulting From Congenital- Or Mild Traumatic Brain Injury-Induced Blood-Brain Barrier Disruption Correlates With Depressive-Like Behaviour. *Neuroscience.* 2021; 17: S0306-4522(21)00020-8. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.01.013
31. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 223–50. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_9
32. Naegelin Y., Saeuberli K., Schaedelin S. et al. Levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7 (11): 2251–61. DOI: 10.1002/acn3.51215
33. Nguyen K.Q., Rymar V.V., Sadiqot A.F. Impaired TrkB Signaling Underlies Reduced BDNF-Mediated Trophic Support of Striatal Neurons in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 37. DOI: 10.3389/fncel.2016.00037
34. Miranda M., Morici J.F., Zanon M.B. et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 363. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363
35. Paillard T., Rolland Y., de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol.* 2015; 11 (3): 212–9. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.3.212
36. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A. et al. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 1170. DOI: 10.3390/ijms21031170
37. Palma-Álvarez R.F., Ros-Cucurull E., Amaro-Hosey K. et al. Peripheral levels of BDNF and opiate-use disorder: literature review and update. *Rev Neurosci.* 2017; 28 (5): 499–508.
38. Pins B., Cifuentes-Diaz C., Farah A.T. et al. Conditional BDNF Delivery from Astrocytes Rescues Memory Deficits, Spine Density, and Synaptic Properties in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer Disease. *J Neurosci.* 2019; 39 (13): 2441–58. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019
39. Rios M. Neurotrophins and the regulation of energy balance and body weight. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 283–307. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_11
40. Satomura E., Baba H., Nakano Y. et al. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. *J Affect Disord.* 2011; 135 (1-3): 332–5. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.041
41. Sheeler C., Rosa J.G., Borgenheimer E. et al. Post-symptomatic Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Ameliorates Spinocerebellar Ataxia Type 1 (SCA1) Pathogenesis. *Cerebellum.* 2021; Online ahead of print. DOI: 10.1007/s12311-020-01226-3
42. Song J.H., Yu J.T., Tan L. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy. *Mol Neurobiol.* 2015; 52: 1477–93. DOI: 10.1007/s12035-014-8958-4
43. Sordyl J., Kopyta I., Sarecka-Hujar B. et al. Lipid levels and selected biomarkers of vascular changes in children with idiopathic headaches – a preliminary report. *Arch Med Sci.* 2019; 15 (1): 120–5. DOI: 10.5114/aoms.2018.73983
44. Tanure M.T., Gomez R.S., Hurtado R.C. et al. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain.* 2010; 11 (5): 427–30. DOI: 10.1007/s10194-010-0233-0
45. Toda T., Gage F.H. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell Tissue Res.* 2017; 373: 693–709. DOI: 10.1007/s00441-017-2735-4
46. Ventriglia M., Zanardini R., Bonomini C. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 901082. DOI: 10.1155/2013/901082
47. Weinstein G., Preis S.R., Beiser A.S. et al. Clinical and environmental correlates of serum BDNF: a descriptive study with plausible implications for AD research. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14: 722–30. DOI: 10.2174/1567205014666170203094520
48. Zaman Emon M.P., Das R., Nishuty N.L. et al. Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy. *Res Notes.* 2021; 13 (1): 83. DOI: 10.1186/s13104-020-04952-3
49. Zhang X., Xue Y., Li J. et al. The involvement of ADAR1 in antidepressant action by regulating BDNF via miR-432. *Behav Brain Res.* 2021; 402: 113087. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113087
50. Zhang Z., Liu X., Schroeder J.P. et al. 7,8-Dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (3): 638–50. DOI: 10.1038/npp.2013.243

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AS AN INDICATOR OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Yu. Zykova¹, L. Evert², MD; T. Potupchik³, Candidate of Medical Sciences
¹OOO «Medicine of Computer Technologies» Medical and Diagnostic Clinic, Krasnoyarsk

²Research Institute for Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

³Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper reviews the literature on the involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of many diseases of the central nervous system. It presents data of the studies showing a correlation between BDNF deficiency in the brain and blood tissues and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's diseases, hypoxia, headaches and migraines, and psychoemotional disorders. It is shown that BDNF can serve as a marker for predicting the course of diseases and evaluating the efficiency of treatment.

Key words: neurology, brain-derived neurotrophic factor, neurodegenerative diseases, hypoxia, headaches, psychoemotional disorders.

For citation: Zykova Yu., Evert L., Potupchik T. Brain-derived neurotrophic factor as an indicator of central nervous system diseases. *Vrach.* 2021; 32 (4): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-01>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-02>

Злоупотребление алкоголем: эпидемиологические, патофизиологические, терапевтические аспекты и стратегии профилактики

К.Р. Амлаев, доктор медицинских наук, профессор
Ставропольский государственный медицинский университет
Минздрава России
E-mail: kum672002@mail.ru

В статье рассматривается проблема злоупотребления алкоголем с позиций медицинской профилактики. Актуальность данной проблемы обусловлена широкой распространенностью (283 млн человек в мире), высокой смертностью и негативными социальными последствиями. Приведена современная классификация расстройств в соответствии с Международной классификацией болезней 11-го пересмотра, рассмотрены патофизиологические механизмы формирования алкоголизма, описаны группы риска и последствия хронического употребления алкоголя. Представлены меры профилактики алкоголизма, реализуемые в том числе на государственном уровне.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, медицинская профилактика алкоголизма.

Для цитирования: Амлаев К.Р. Злоупотребление алкоголем: эпидемиологические, патофизиологические, терапевтические аспекты и стратегии профилактики. *Врач.* 2021; 32 (4): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-02>

Среди факторов риска неинфекционных заболеваний особое место занимает злоупотребление алкоголем [1]. При имеющихся тенденциях его потребления в расчете на душу населения в 2025 г. оно достигнет 7 л. Смертность в результате злоупотребления алкоголем обогнала таковую при туберкулезе, инфицировании вирусом иммунодефицита человека / синдроме приобретенного иммунодефицита и диабета. Во всем мире 237 млн мужчин и 46 млн женщин страдают расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, причем самая высокая их распространенность среди мужчин и женщин наблюдается в европейском регионе (соответственно 14,8 и 3,5%) и регионе Северной и Южной Америки (соответственно 11,5 и 5,1%). Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, более распространены в развитых странах. Ущерб, наносимый алкоголем человеку, зависит от объема и качества, а также характера его приема [2]. Приблизительно 14 млн американцев (7,4% населения США) удовлетворяют диагностическим критериям злоупотребления алкоголем или алкоголизма [3].

Алкоголь является психоактивным веществом с вызывающими зависимость свойствами. Размер наносимого индивиду вреда определяется объемом потребляемого алкоголя, характером употребления алкоголя и, в редких

случаях, качеством потребляемого алкоголя. Сильное эпизодическое употребление алкоголя определяется как одномоментное потребление ≥ 60 г чистого алкоголя (>6 стандартных напитков в большинстве стран). В США алкогольным считается напиток, содержащий 15 г спирта (355 мл пива, 148 мл вина или 44 мл крепких напитков) [3]. Вред от употребления алкоголя определяется как ущерб физическому или психическому здоровью. Алкогольная зависимость, как правило, включает сильное желание употреблять алкоголь, трудности при контроле и настойчивость его употребления, несмотря на вредные последствия при употреблении, повышенную переносимость алкоголя, физиологическое состояние отмены [4].

Алкоголизм – сложная болезнь мозга, характеризующаяся тремя различными этапами цикла зависимости, которые проявляются как нейроадаптивные изменения в мозге. Одним из таких этапов являются негативные аффективные состояния, которые появляются при его отмене, способствуют употреблению алкоголя и поддерживают зависимость. Повторное употребление алкоголя, генетическая предрасположенность к алкоголизму и тревоге, а также воздействие алкоголя в критические периоды развития способствуют развитию алкогольной абстиненции и негативных аффективных симптомов. В соответствии с Международной классификацией болезней 11-го пересмотра психические, поведенческие и другие расстройства, вызванные алкоголизмом, кодируются следующим образом:

- 6C40.0 – единичный эпизод вредного употребления алкоголя;
- 6C40.1 – гармоничная картина употребления алкоголя;
- 6C40.2 – алкогольная зависимость;
- 6C40.3 – алкогольная интоксикация;
- 6C40.4 – алкогольная ломка;
- 6C40.5 – алкогольный бред;
- 6C40.6 – алкогольное психотическое расстройство;
- 6C40.7 – другие алкогольные расстройства;
- 6C40.70 – алкогольное расстройство настроения;
- 6C40.71 – алкоголь-индуцированное тревожное расстройство;
- 6D84.0 – деменция из-за употребления алкоголя и еще ряд других расстройств.

Алкоголь, начиная всасываться уже в желудке и метаболизируясь в печени, оказывает системное действие на организм [1].

Потребление алкоголя варьирует в зависимости от пола и расы/этнической принадлежности. Во всем мире мужчины потребляют больше алкоголя, чем женщины, а женщины в более развитых странах пьют больше, чем женщины в развивающихся странах. Американские мужчины гораздо чаще, чем женщины, употребляют алкоголь (соответственно 56,5 и 47,9%), сообщают о сильном употреблении алкоголя (соответственно 9,9 и 3,4%). К факторам, способствующим возникновению этих диспропорций, относятся показатели социально-

экономического статуса (СЭС) — образование, доход и профессия. Они обычно являются сильными предикторами алкогольного поведения и, как правило, положительно связаны со здоровьем. Люди с более высоким уровнем СЭС, как правило, пьют чаще, чем другие. Среди пьющих людей лица из группы с низким уровнем СЭС, как правило, пьют больше алкоголя. При этом изучение близнецов, историй семей и усыновлений убедительно показали, что генетические факторы на 50–60% определяют predisпозицию к алкоголизму [5].

Установлены 5 стран с самой высокой частотой приема алкоголя во время беременности: Ирландия (60,4%), Беларусь (46,6%), Дания (45,8%), Великобритания (41,3%) и Россия (36,5%). Средняя распространенность потребления алкоголя во время беременности была самой высокой в европейском регионе (25,2%), а самой низкой — в регионе Восточного Средиземноморья (0,2%) [6].

Воздействие алкоголя в критические периоды развития может вызвать долговременные последствия для здоровья. Признано, что воздействие алкоголя в утробе матери приводит к расстройствам алкогольного спектра плода (РАСП), но по результатам более поздних исследований сделан вывод, что воздействие алкоголя в подростковом возрасте также вызывает длительные изменения в мозге и поведении. РАСП определяется как группа расстройств, возникающих в результате воздействия алкоголя в утробе матери, характеризующихся изменением внешнего вида лица, микроцефалией, умственными нарушениями, поведенческими проблемами и повышенной склонностью к злоупотреблению алкоголем. Подростковый возраст также является критическим периодом для развития мозга [4, 7, 8].

Определены некоторые агенты и процессы, посредством которых запускаются патофизиологические механизмы при чрезмерном потреблении алкоголя — это митохондриальное повреждение клеточных мембран, иммунная модуляция и окислительный стресс. Хотя этанол усиливает активацию дофаминовых нейронов мозга, он в то же время ингибирует активацию ГАМКергических нейронов среднего мозга [9–11].

Влияние стресса на употребление алкоголя — сложный и не до конца изученный процесс. С одной стороны, алкоголь обладает анксиолитическими свойствами, что мотивирует людей на его употребление для снятия стресса, в том числе связанного с периодами абстиненции. Однако алкоголь сам по себе является самостоятельным стрессовым фактором. Острое воздействие алкоголя активирует гипоталамо-гипофизарно-адренортикальную ось — главный компонент нейроэндокринной реакции на стресс посредством прямой стимуляции нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, что приводит к высвобождению кортикотропин-релизинг-фактора, который индуцирует секрецию адренортикотропного гормона из гипофиза, в свою очередь воздействующего на надпочечники, приводя к попаданию глюкокортикоидов в русло крови. Параметры данного процесса

зависят от истории, уровня и характера употребления алкоголя, его доступности, а также типа, хроничности, прерывистости, предсказуемости и управляемости стресса, которые пересекаются с рядом биологических переменных, таких как генетика, возраст и пол. Периоды отмены алкоголя сопровождаются повышением уровня глюкокортикоидов в крови и вегетативными реакциями по симпатическому типу. Физиологически это проявляется симптомами острой алкогольной абстиненции — тахикардией, повышенным АД, потливостью, нарушением терморегуляции [12].

Злоупотребление алкоголем может ухудшить всасывание различных питательных веществ и их использование. Первичная недостаточность питания возникает в случае, когда алкоголь заменяет другие питательные вещества в рационе питания, а вторичная — при потреблении достаточного количества питательных веществ, которые не усваиваются из кишечника из-за воздействия алкоголя. Он препятствует поглощению основных аминокислот и витаминов, в частности В₁ (тиамина), В₂ (рибофлавина), В₆ (пиридоксина), витамина С и фолиевой кислоты [4].

Наибольшая нагрузка из-за непосредственного воздействия алкоголя приходится на кишечник. Основу патологических механизмов негативного воздействия на него составляет нарушение целостности кишечного барьера, что способствует попаданию бактерий и токсинов в кровотоки, а также дисбиоз (дисбаланс в типах микробов) и последующий усиленный рост патогенной микрофлоры. Злоупотребление алкоголем (>40 г в день) оказывает значительное влияние на возникновение панкреатита, что сопровождается отеком ткани поджелудочной железы, ее воспалением, ацинарной атрофией и умеренным фиброзом, а также апоптозом клеток и некрозом ткани железы [1, 13].

В свою очередь, алкогольные подтипы заболеваний печени включают алкогольный гепатит, стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз (ЦП). Острый алкогольный гепатит и ЦП ассоциируются с высокой смертностью (которая может достигать 50% при остром алкогольном гепатите), а медиана выживаемости пациентов с прогрессирующим ЦП может достигать 1–2 лет [14].

Злоупотребление алкоголем сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая гипертонию, инсульт, инфаркт миокарда и внезапную смерть [1]. В то же время при уменьшении потребления алкоголя снижается АД [15].

Алкогольная интоксикация может усиливать дисфорию, когнитивную дисфункцию, импульсивность и интенсивность суицидальных мыслей. После употребления алкоголя риск суицида возрастает примерно в 7 раз и в 37 раз — после интенсивного употребления алкоголя. Доля самоубийств, связанных с употреблением алкоголя, достигает 18% [16, 17].

Употребление алкоголя является также сильным фактором риска развития туберкулеза из-за подавления им иммунной системы. Люди с алкогольными расстройствами, как правило, имеют плохую привер-

женность лечению, худшую эффективность лечения и лекарственную резистентность туберкулезной инфекции. Злоупотребление алкоголем значительно повышает риск возникновения онкопатологии пищеварительного тракта и молочной железы.

Зачастую самостоятельное прекращение употребления алкоголя сопровождается легкими симптомами отмены — бессонницей и дрожью, а в тяжелых случаях — судорогами, галлюцинациями и «белой горячкой» (делирий). Лицам с острым соматическим или психическим заболеванием может потребоваться стационарное лечение, чтобы избежать осложнения этих сопутствующих расстройств. В этом случае самую большую и лучшую доказательную базу для лечения признаков и симптомов острой отмены алкоголя имеют бензодиазепины и противосудорожные препараты. Для лечения расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголя, чаще всего используются дисульфирам, налтрексон и акампролат [18]. Кроме того, изучается ряд других лекарственных средств для лечения алкоголизма, включая варениклин, габапентин, топирамат, зонисамид, баклофен, ондансетрон, леветирацетам, кветиапин, арипипразол и ингибиторы обратного захвата серотонина.

В качестве дополнительной терапии или альтернативы синтетическим транквилизаторам в лечении алкоголизма могут применяться фитопрепараты, такие как Нерво-Вит и Леветон П (Парафарм, Пенза). В состав препарата Нерво-Вит входят порошок корневищ с корнями валерианы — 25 мг, порошок корневищ с корнями синюхи — 10 мг, экстракт пустырника — 10 мг, экстракт мелиссы — 10 мг, аскорбиновая кислота (витамин С) — 8 мг [19]. Валериана способствует снижению нервного напряжения и возбужденности, нормализации сна; корневища синюхи голубой содержат 20–30% тритерпеновых гликозидов, что позволяет применять ее при неврозах, бессоннице, упадке сил; экстракт пустырника обеспечивает быстрый успокоительный эффект; мелисса обладает седативными свойствами, снимает чувство тревоги и страха; витамин С участвует в выработке норадреналина, а также снижает действие свободных радикалов, образующихся во время стресса. Клинические исследования [19, 20] показали эффективность препарата Нерво-Вит в терапии тревожных и стресс-индуцированных расстройств, достоверное снижение уровней депрессии и тревоги, вегетотропный эффект, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (стабильность пульса и АД, отсутствие кардиалгии, снижение патологических вазомоторных реакций) по сравнению с группой контроля.

Препарат Леветон П, в состав которого входят порошок корней левзеи — 50 мг, витамин С — 30 мг, витамин Е — 3 мг, пчелиная обножка — 100 мг, стимулирует центральную нервную систему, повышает умственную и физическую работоспособность особенно при астенических состояниях и переутомлении. Курсовое применение препарата Леветон П оказывает тонизирующее, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие

на организм, ускоряет процессы восстановления и адаптации физическим нагрузкам, повышает иммунитет [21].

В качестве немедикаментозных технологий для контроля алкогольных расстройств в последнее время используются смартфоны, которые оказались эффективными при отслеживании местоположения лиц с высоким риском, а также в роли платформы для образовательных ресурсов, социальной поддержки зависимых, предоставляя возможность использования «кнопки паники» (которая запускает автоматические напоминания о личных побуждениях к тому, чтобы не пить, обеспечивает оповещения людей, которые могут связаться с пользователем, предлагает инструменты для решения проблем), регулярные оценки и средства релаксации [22, 23].

В качестве базовых профилактических мер в отношении расстройств алкогольного спектра должны использоваться так называемые табу, налагаемые на некоторые категории граждан. К ним относятся:

- лица моложе 21 года;
- беременные женщины;
- водители;
- пациенты, которые употребляют препараты, взаимодействующие с алкоголем;
- пациенты, страдающие некоторыми заболеваниями;
- лица, выздоравливающие от алкоголизма или неспособные контролировать количество выпитого [22].

Однако в борьбе со злоупотреблением алкоголем главная роль отводится национальным стратегиям в этой области. В 2016 г. 80 стран сообщили о разработке национальной политики в области алкоголя, в то время как еще 8 стран разработали субнациональную политику, а 11 стран ввели полный запрет на алкоголь. Процент государств, имеющих национальную алкогольную политику, среди стран с высоким уровнем дохода достигает 67%, в то время как среди стран с низким уровнем дохода он не превышает 15%. Уровни охвата лечением алкогольной зависимости в 2016 г. соответственно колебались от 0% в развивающихся странах до 40% — в развитых. Ограничение доступности алкоголя достигается повышением цены на алкоголь в основном за счет налогообложения, что сдерживает потребление из-за возросших затрат. Другие формы регулирования потребления алкоголя включают установление минимального возраста покупателя, ограничение дней и часов продажи, регулирование мест, где можно продавать алкоголь. Однако некоторые стратегии алкогольной промышленности могут снижать эффективность политики и программ в области здравоохранения [22, 24–28].

В России функционируют первичный, вторичный и третичный уровни медико-социальной профилактики. Задача первичной профилактики — предупредить возникновение алкогольных расстройств. В ее решении должны принимать участие как медицинские организации, так и те, кто оказывает влияние на жизнь человека и общества. Значительная роль в этом отводится системе образования и институту семьи. Вторичная

профилактика адресована тем, кто уже имеет расстройства алкогольного спектра. В ней принимают участие психиатры, наркологи, клинические психологи, социальные работники и др. В последние годы вторичной профилактикой активно занимаются общественные организации, в том числе религиозные. На данном этапе важна реализация принципа раннего вмешательства. Третичный уровень профилактики ставит своей задачей восстановление и сохранение социально значимых функций человека. Говоря о государственных моделях профилактики, следует выделить 3 основные — медико-социальную, образовательную и психосоциальную [29].

Представляется важным создание национальных стратегий по алкоголю, направленных на реализацию эффективных мер профилактики. Осуществлять данные меры должна широкая коалиция медицинских, государственных, общественных организаций с одновременным использованием всех моделей профилактики с возрастанием усилий по градиенту потребности в них.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

- Molina P.E., Nelson S. Binge Drinking's Effects on the Body. *Alcohol Res.* 2018; 39 (1): 99–109.
- Global status report on alcohol and health. WHO. 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>
- Rehm J., Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2016; 11 (1): 37. DOI: 10.1186/s13011-016-0081-2
- Sebastiani G., Borrás-Novell C., Alsina M. et al. The Effects of Alcohol and Drugs of Abuse on Maternal Nutritional Profile during Pregnancy. *Nutrients.* 2018; 10 (8): 1008. DOI: 10.3390/nu10081008.
- Kendler K.S., Edwards A., Myers J. et al. The predictive power of family history measures of alcohol and drug problems and internalizing disorders in a college population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015; 168B (5): 337–46. DOI: 10.1002/ajmg.b.32320.
- Delker E., Brown Q., Hasin D. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res Curr Rev.* 2016; 38: 7–14.
- Windle M. Drinking Over the Lifespan: Focus on Early Adolescents and Youth. *Alcohol Res.* 2016; 38 (1): 95–101.
- Grigsby T.J., Forster M., Unger J.B. et al. Predictors of alcohol-related negative consequences in adolescents: A systematic review of the literature and implications for future research. *J Adolesc.* 2016; 48: 18–35. DOI: 10.1016/j.adolescence.2016.01.006
- Abraham K.P., Salinas A.G., Lovinger D.M. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron.* 2017; 96 (6): 1223–38. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.10.032
- Edenberg H.J., McClintick J.N. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018; 42 (12): 2281–97. DOI: 10.1111/acer.13904
- Costardi J.V., Nampo R.A., Silva G.L. et al. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2015; 61 (4): 381–7. DOI: 10.1590/1806-9282.61.04.381
- Howard C. Becker Influence of Stress Associated with Chronic Alcohol Exposure on Drinking. *Neuropharmacology.* 2017; 122: 115–26. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028
- Patel S., Behara R., Swanson G.R. et al. Alcohol and the Intestine. *Biomolecules.* 2015; 5 (4): 2573–88. DOI: 10.3390/biom5042573
- Campollo O. Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Ann Hepatol.* 2019; 18 (1): 6–10. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7854
- Roerecke M., Kaczorowski J., Tobe S.W. et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017; 2 (2): e108–e120. DOI: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8
- McHugh R.K., Weiss R.D. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res.* 2019; 40 (1): arcr.v40.1.01. DOI: 10.35946/arcr.v40.1.01
- Borges G., Baggio C.L., Cherpitel C.J. et al. A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol Med.* 2017; 47 (5): 949–57. DOI: 10.1017/S0033291716002841
- Cannella N., Ubaldi M., Masi A. et al. Building better strategies to develop new medications in Alcohol Use Disorder: Learning from past success and failure to shape a brighter future. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 103: 384–98. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.014
- Кукушкин А.В. Применение фитопрепарата «Нерво-Вит» в лечении пациентов с психоvegetативным синдромом. *Поликлиника.* 2017; 1–1: 29–32 [Kukushkin A.V. Primenenie fitopreparata «Nervo-Vit» v lechenii patsientov s psikhovegetativnym sindromom. *Poliklinika.* 2017; 1–1: 29–32 (in Russ.).]
- Петрова Е.В., Полубояринов П.А., Струков В.И. и др. Фитопрепарат «Нерво-Вит» как альтернатива синтетическим транквилизаторам. В сб.: Современные проблемы фитотерапии и травничества. Мат-лы 5-го междунар. съезда фитотерапевтов и травников, посвящ. 100-летию патриарха отечественной фитотерапии К.А. Трескунова, Черноголовка, 28–29 января 2019 г. М.: Русские, 2019 [Petrova E.V., Poluboyarinov P.A., Strukov V.I. et al. Fitopreparat «Nervo-Vit» kak al'ternativa sinteticheskim trunkvilizatoram. V sb.: Sovremennyye problemy fitoterapii i travnichestva. Mat-ly 5-go mezhdunar. s'ezda fitoterapevtov i travnikov, posvyashch. 100-letiyu patriarkha otechestvennoy fitoterapii K.A. Treskunova, Chernogolovka, 28–29 yanvarya 2019 g. M.: Russkie, 2019 (in Russ.).]
- Сейфулла Р., Потупчик Т., Полубояринов П. и др. Возможности применения комбинированного адаптогена Леветон П. Врч. 2018; 29 (10): 37–44 [Seifulla R., Potupchik T., Poluboyarinov P. et al. Possibilities of using the combined adaptogen Leveton P. *Vrach.* 2018; 29 (10): 37–44 (in Russ.).] DOI: 10.29296/25877305-2018-10-10
- Knox J., Hasin D.S., Larson F.R.R. et al. Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6 (12): 1054–67. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30213-5
- Mason B.J. Emerging pharmacotherapies for alcohol use disorder. *Neuropharmacology.* 2017; 122: 244–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.032
- Pradhan A.M., Park L., Shaya F.T. et al. Consumer Health Information Technology in the Prevention of Substance Abuse: Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2019; 21 (1): e11297. DOI: 10.2196/11297
- Gomes T.B., Vecchia M.D. Harm reduction strategies regarding the misuse of alcohol and other drugs: a review of the literature. *Cien Saude Colet.* 2018; 23 (7): 2327–38. DOI: 10.1590/1413-81232018237.21152016
- Suffoletto B., Scaglione S. Using Digital Interventions to Support Individuals with Alcohol Use Disorder and Advanced Liver Disease: A Bridge Over Troubled Waters. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018; 42 (7): 1160–5. DOI: 10.1111/acer.13771
- Derges J., Kidger J., Fox F. et al. Alcohol screening and brief interventions for adults and young people in health and community-based settings: a qualitative systematic literature review. *BMC Public Health.* 2017; 17 (1): 562. DOI: 10.1186/s12889-017-4476-4
- Burton R., Henn C., Lavoie D. et al. A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: an English perspective. *Lancet.* 2017; 389 (10078): 1558–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32420-5
- Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю., Евдаков В.А. Организационные аспекты профилактики злоупотребления алкоголем. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2017; 3: 52–61 [Smushlyayev A.V., Melnikov Y.Y., Evdakov V.A. Issues in the management of the prevention of alcohol addiction. *Current problems of health care and medical statistics.* 2017; 3: 52–61 (in Russ.).]

ALCOHOL ABUSE: EPIDEMIOLOGICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL, THERAPEUTIC ASPECTS AND PREVENTION STRATEGIES

Professor **K. Amlaev, MD**
Stavropol State Medical University

The article deals with the problem of alcohol abuse from the perspective of medical prevention. The relevance of this problem is due to the wide spread of 283 million people in a world with high mortality and negative social consequences. Modern classification of disorders in accordance with ICD-11 is given, pathophysiological mechanisms of alcoholism formation are considered, risk groups and negative consequences of chronic alcohol use are described. Measures to prevent alcoholism, including those implemented at the state level, are described.

Key words: alcohol, alcoholism, medical prevention of alcoholism.

For citation: Amlaev K. Alcohol abuse: epidemiological, pathophysiological, therapeutic aspects and prevention strategies. *Vrach.* 2021; 32 (4): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-02>

Об авторе/About the author: Amlaev K.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-4720>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-03>

Современные аспекты хирургии черепно-мозговой травмы

А.П. Фраерман¹, доктор медицинских наук, профессор,

А.В. Яриков^{2,3}, кандидат медицинских наук,

И.И. Смирнов¹,

М.С. Матросова^{1,4},

В.А. Фокеев¹,

А.Ю. Ермолаев^{1,4},

Ю.В. Руднев¹,

П.В. Смирнов¹, кандидат медицинских наук,

И.В. Гунькин⁵, кандидат медицинских наук,

А.А. Калинин⁶, кандидат медицинских наук

¹Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород

²Приволжский окружной медицинский центр

Федерального медико-биологического агентства России,

Нижний Новгород

³Городская клиническая больница №13, Нижний Новгород

⁴Приволжский исследовательский медицинский университет

Минздрава России, Нижний Новгород

⁵Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,

Саранск

⁶Федеральный научно-клинический центр

Федерального медико-биологического агентства России, Москва

E-mail: anton-yarikov@mail.ru

В России ежегодно черепно-мозговые травмы (ЧМТ) получают около 600 тыс. человек, из них 50 тыс. погибают, а еще 50 тыс. остаются инвалидами. Смертность от ЧМТ превышает таковую от болезней сердечно-сосудистой системы. В данной публикации подробно описаны принципы хирургического лечения ЧМТ. Описаны показания к хирургическому лечению эпидуральных и субдуральных гематом, очаговых ушибов, множественных гематом, внутрижелудочковых кровоизлияний, вдавленных переломов, краниофациальных повреждений. Описаны факторы риска неблагоприятного исхода у пострадавших с тяжелой ЧМТ. Применение новых технологий в диагностике и лечении пациентов с ЧМТ, а также внедрение новых видов хирургических вмешательств в отделениях неотложной нейрохирургии позволит значительно улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: хирургия, неврология, эпидуральная гематома, субдуральная гематома, черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, декомпрессия трепанация черепа, внутрижелудочковое кровоизлияние.

Для цитирования: Фраерман А.П., Яриков А.В., Смирнов И.И. и др. Современные аспекты хирургии черепно-мозговой травмы. Врач. 2021; 32 (4): 14–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-03>

Вопросы тактики лечения тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) остаются актуальным в современной нейротравматологии [1–5]. Среди факторов смерти в России травматизм занимает 2-ю позицию, а у трудоспособной части населения – 1-ю [6–8]. В структуре всех повреждений ЧМТ составляет 36–40% [9]. В России ежегодно ЧМТ получают около 600 тыс.

человек, из них 50 тыс. погибают, а еще 50 тыс. становятся официальными инвалидами [10–12]. Летальность при ЧМТ составляет 1,5–3,5%, при тяжелых ее формах – 15–25%, а при крайне тяжелых достигает 60% [13, 14]. Важной экономически значимой проблемой составляет высокая частота инвалидизации (100–150 на 100 тыс. населения) [6, 15–17]. По данным Национального института общественного здоровья, ущерб от ЧМТ оценивается в 500 млрд руб. ежегодно [18, 19]. Стандарты и рекомендации по лечению лиц с ЧМТ формируют Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE – National Institute for Clinical Excellence), Фонд ЧМТ (BTF – Brain Trauma Foundation), Международная миссия по прогнозированию и анализу клинических испытаний при ЧМТ (IMPACT – International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) и Американская ассоциация нейрохирургов (AANS – American Association of Neurological Surgeons) [20–22]. Эти протоколы разработаны на основе результатов многоцентровых проспективных рандомизированных исследований и соответствуют критериям доказательной медицины [23–25].

Несвоевременное и неквалифицированное хирургическое лечение внутричерепных объемных кровоизлияний ухудшают прогноз от благоприятного до инвалидизации и даже летальности [26–33].

Цель работы – осветить тактику лечения и технические аспекты оперативных вмешательств при различных внутричерепных объемных кровоизлияниях.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЧМТ

Эпидуральные гематомы (ЭДГ) составляют от 2 до 5% всех ЧМТ [34]. ЭДГ чаще всего располагаются в височных и височно-теменных областях. Частота встречаемости ЭДГ с двух сторон составляет ≤5% [22, 34].

Показания к оперативному лечению при ЭДГ [1, 6, 34]:

- ЭДГ объемом >30 мл;
- ЭДГ, приводящая к смещению срединных структур головного мозга (ГМ) на ≥5 мм;
- ЭДГ любого объема, сочетающаяся с клинической картиной дислокации ГМ;
- ЭДГ в объеме 20 мл, располагающиеся в области средней черепной ямки.

Все остальные ЭДГ с уровнем сознания 10–15 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) и при отсутствии очаговой неврологической симптоматики могут лечиться консервативно (при неврологическом и компьютерно-томографическом [КТ] контроле) [34].

Техника оперативного вмешательства. При хирургическом лечении ЭДГ следует производить костнопластическую трепанацию черепа (КПТЧ). Размер краниотомии должен быть достаточным для тотального удаления ЭДГ. После удаления ЭДГ обязательно нужно подшивать твердую мозговую оболочку (ТМО) по краям трепанационного окна и в центре костного лоскута,

промазывать трепанационное окно костным воском [35, 36]. ТМО не нужно вскрывать при отсутствии сочетанных субдуральных гематом (СДГ), внутримозговых гематом (ВМГ), очагов ушиба. При повреждении ТМО следует ее герметично закрыть для профилактики ликвореи и гнойно-воспалительных осложнений. В случае многооскольчатых переломов в сочетании с ЭДГ после ее удаления целесообразно произвести остеосинтез фрагментов костей черепа краниофиксами, титановыми пластинами или костными швами [6]. При невозможности сохранить или собрать воедино костный лоскут нужно провести первичную пластику дефекта пластиной (КОНМЕТ, Медбиотех, РЕПЕРЕН и др.).

Исходы и результаты лечения. Неблагоприятными прогностическими факторами являются возраст, угнетение сознания, наличие анизокории или мидриаса, внутричерепная гипертензия (ВЧГ), объем ЭДГ >30 мл, смещение срединных структур ГМ >10 мм [34]. Летальность пострадавших, находившихся без снижения уровня сознания, составляет 15%, при снижении до сопора и комы – 80%. При ЭДГ малого объема (<50 мл) летальность достигает 7%, а при большем объеме (>100 мл) – 45% [6].

Хирургическое лечение СДГ. Показания к оперативному лечению при СДГ [1, 6, 34]:

- объем СДГ >40 мл;
- толщина СДГ >10 мм и смещение срединных структур ГМ >5 мм вне зависимости от уровня снижения сознания;
- СДГ толщиной <10 мм и смещением срединных структур ГМ <5 мм, при снижении сознания до комы или угнетения уровня сознания на ≥ 2 балла по ШКГ с момента получения ЧМТ или госпитализации.

Техника оперативного вмешательства. При удалении острых СДГ не обнаружено преимуществ декомпрессионной трепанации черепа (ДТЧ) перед КПТЧ [34, 36]. Необходимо уделять пристальное внимание гемостазу с целью профилактики рецидивов СДГ. Применение современных гемостатических материалов (Гемоблок, Желпластан, Surgicel, Gelfoam, Spongostan и др.) позволит добиться надежного гемостаза, снизить риск рецидива СДГ, сократить время хирургического вмешательства и нахождения в операционной. При проведении ДТЧ с целью профилактики послеоперационной ликвореи необходимо применение протезов ТМО (xenoDURA, Реперен, Dura Armor, Лиопласт, Dura Soft, Neuro-Patch, Durasheet, Biomesh и др.) для расширяющей ее пластики и тканевых клеевых герметизирующих композиций (Криофит, Силакрилат, Сульфакрилат, Неосульфакрилат, SURGIFLO, Tissucol Kit и др.).

При формировании отека ГМ, ВЧГ и прогрессивно нарастающем дислокационном синдроме, сочетающимися с вклиниванием медиобазальных участков височной доли в отверстие мозжечкового намета, выполнение ДТЧ с целью образования декомпрессии ствола ГМ может быть недостаточным [37]. Главной задачей ДТЧ представляется увеличение внутричерепного объема, уменьшение ВЧГ и снижение эффекта компрессии ствола ГМ [38–41]. Высвободить ущемленные в тенториальном отверстии области ГМ и уменьшение эффекта компрессии ствола достигается путем проведения ДТЧ в сочетании с методом внутренней декомпрессии – резекции вещества ГМ, локализованного вблизи ствольных структур. Один из способов оперативного лечения дислокаций ГМ в тенториальное отверстие, позволяющий снизить компримирующее воздействие на ствол, заключается в парциальной или тотальной резекции височной доли [1, 5, 9]. Под микроскопом резецируются средняя и нижняя височные извилины на протяжении 3,5 см от полюса височной доли недоминантного полушария и на протяжении 2,5 см от полюса – доминантного [42]. Вскрывается нижний рог бокового желудочка, сосудистое сплетение нижнего рога коагулируется. Затем осуществляется субпиальная резекция гиппокампа и парагиппокампальной извилины до визуализации свободного края вырезки намета мозжечка (рис. 1). Выполняется диссекция охватывающей цистерны, визуализируется глазодвигательный нерв, задняя мозговая и верхняя мозжечковая артерии, ствол ГМ. Показателем разрешения височнотенториального вклинения в момент операции является свободное подтекание ликвора из охватывающей цистерны [1, 9, 43].

Доказано, что результаты селективной микрохирургической резекции более эффективны у лиц молодого возраста (до 45 лет). Увеличение времени >6 ч с момента ЧМТ у лиц с ВЧГ ведет к формированию необратимых изменений в ГМ, его ишемии, усугублению отека и дальнейшей генерализации дислокационного процесса на каудальные отделы ствола ГМ, снижая вероятность благоприятного исхода [43–45].

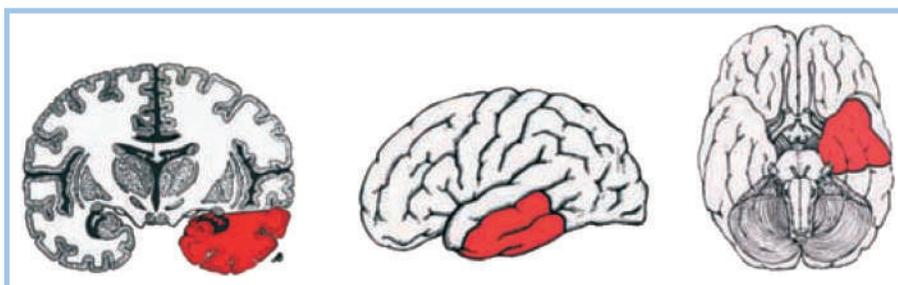


Рис. 1. Схема селективной микрохирургической резекции височной доли. Заштрихованные области – границы проведения резекции (Пурас Ю.В. и соавт., 2012)
Fig. 1. Scheme of selective microsurgical resection of the temporal lobe. The boundaries of resection (shaded areas) (Puras Yu.V. et al., 2012)

Исходы и результаты лечения. Хирургическая летальность может составлять >60%. Возраст пострадавшего старше 60 лет, снижение уровня сознания до комы, наличие анизокории или мидриаза с двух сторон, ВЧГ >20 мм рт. ст., смещение срединных структур ГМ >10 мм представляются неблагоприятными предикторами исхода хирургического лечения острых СДГ [34]. Объем СДГ является прогностическим признаком — при больших объемах (>100 мл) хорошие и удовлетворительные исходы наблюдают у 17% лиц, а летальность достигает 83%. При величине острой СДГ ≥ 150 мл летальность составляет >90%. При подострых СДГ объемом >100 мл благоприятный исход фиксируется у 35%, летальный — у 45% [6, 46].

Хирургическое лечение повреждений структур задней черепной ямки (ЗЧЯ). Повреждения структур ЗЧЯ составляют 0,1% от всех ЧМТ и 2% от числа всех лиц, оперированных по поводу ЧМТ. Среди травм ЗЧЯ чаще встречаются ЭДГ (до 64%) и ВМГ или ушиб мозжечка (до 26%).

Показания к оперативному лечению повреждений ЗЧЯ [1, 6, 47, 48]:

- объем ЭДГ ЗЧЯ >25 мл;
- очаговые ушибы полушарий мозжечка объемом >20 мл;
- компрессия и латеральная дислокация IV желудочка, формирование окклюзионной гидроцефалии.

Консервативное лечение лиц с повреждением структур ЗЧЯ можно проводить при объеме ЭДГ <10 мл, ушибах мозжечка <10 мл. Выжидательная тактика возможна при ЭДГ объемом от 10 до 20 мл, ушибах мозжечка от 10 до 20 мл. В определении тактики лечения нужно учитывать уровень сознания, состояние глазного дна, неврологическую симптоматику [1, 16].

Техника оперативного вмешательства. Существуют 3 вида доступов к субстратам сдавления, расположенных в ЗЧЯ. Виды доступов определяются локализацией зоны повреждения и подразделяются на парамедианный, срединный, комбинированный. Парамедианный доступ показан для удаления ЭДГ или ВМГ в одном из полушарий мозжечка, чаще — в проекции перелома затылочной кости [29]. Срединный доступ применяется при многофакторном сдавлении и тяжелом состоянии пациента, когда необходимо обеспечить декомпрессию ствола ГМ и (или) ликворопроводящих путей.

Хирургическое лечение очаговых ушибов ГМ (УГМ). УГМ — повреждение в виде макроструктурной деструкции вещества ГМ, в основном с геморрагическим компонентом [22, 49–52]. В зарубежной литературе используется термин «травматическое паренхиматозное повреждение ГМ» [53]. Доля пациентов с УГМ среди пострадавших с ЧМТ составляет около 15% [54, 55].

Большинство УГМ располагается в парабазально-базальных отделах лобных (>50% случаев) и височных

долей (35–45%), а также в проекции вдавленных и линейных переломов черепа [56]. Нередко они формируются по механизму противоудара, в 20% сочетаются с оболочечными гематомами и ВМГ [22, 56].

Оперативному лечению подвергаются 10–15% лиц с УГМ [39]. **Показания к хирургическому лечению очаговых УГМ следующие** [1, 6, 48]:

- наличие очагов УГМ, влекущих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, нарастание ВЧГ, отсутствие эффекта от интенсивной терапии или присутствие признаков масс-эффекта;
- снижение уровня сознания до сопора или комы при величине очага УГМ в лобной или височной доле >20 мл, если имеется смещение срединных структур ГМ >5 мм и выявляется деформация охватывающей цистерны;
- объем очага УГМ >30 мл или диаметр ВМГ >4 см.

Техника оперативного вмешательства. Удаление очага кровоизлияния снижает степень дислокации ГМ и ВЧГ [34]. КППЧ выполняется в случае отсутствия признаков ВЧГ и факторов вторичного травматического повреждения ГМ, способствующих его повышению. ДТЧ может быть выполнена при выраженной латеральной дислокации, стойкой ВЧГ у людей с клиническими и КТ-признаками тенториального вклинения [34].

Исходы и результаты лечения. Факторы неблагоприятного результата лечения у людей с УГМ и травматическими ВМГ:

- возраст старше 60 лет;
- ≤ 8 баллов по ШКГ;
- ВЧГ;
- нарушения фотореакции;
- анизокория;
- объем кровоизлияния >30 мл;
- артериальная гипоксия;
- множественные интракраниальные гематомы.

Тип ушиба/размозжения ГМ и его локализация не представляют собой самостоятельные прогностические факторы [34].

Хирургическое лечение множественных гематом (МГ). Частота МГ составляет 15–20%. Топографически МГ могут располагаться в одном полушарии — «по соседству», в том числе «поэтажно», когда одна гематома располагается над другой, а также быть двусторонними. Оперативное лечение лиц с МГ выполняют при ухудшении неврологического статуса, стойкой ВЧГ, отсутствии положительного ответа от интенсивной терапии и присутствии КТ-признаков масс-эффекта [1, 6, 57]. Тактика хирургического лечения определяется локализацией, объемом повреждений, степенью их воздействия на ГМ. При хирургическом лечении больных с МГ чаще производят КППЧ и санацию очагов УГМ. При «поэтажных» МГ очаги удаляют из одного доступа. При локализации очагов УГМ в разных отделах ГМ удаление проводят из разных доступов [1, 6]. При МГ у пациентов со сниже-

нием уровня сознания ≤ 9 баллов по ШКГ, величине вентрикулокраниального коэффициента-2 $< 10\%$ целесообразно выполнение ДТЧ для предотвращения развития послеоперационного отека ГМ и ВЧГ [46]. Размер лобно-височно-теменной ДТЧ черепа $\geq 12 \times 15$ см при тяжелой ЧМТ ассоциирован с меньшей смертностью и лучшими функциональными исходами у пациентов с тяжелой ЧМТ [58].

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) встречаются у 0,1–3,0% пострадавших с ЧМТ [29]. ВЖК вызывается непосредственным повреждением эндимы желудочков, сосудистых сплетений, перивентрикулярной области и некроза стенки желудочков при УГМ. ВЖК может также появиться из-за рефлюкса крови из базальных цистерн через вывороты IV желудочка при субарахноидальном кровоизлиянии [59].

Хирургическое лечение ВЖК производят в случае нарушении проходимости ликворопроводящих путей и формирования окклюзионной гидроцефалии [60]. Проводятся следующие оперативные вмешательства:

- дренирование переднего рога бокового желудочка;
- эндоскопическая ревизия и удаление ВЖК с перфорацией дна III желудочка или без таковой и др.

Исходы и результаты лечения. При наличии травматического ВЖК летальность составляет 77% [59].

Вдавленные переломы черепа. При вдавленных переломах на глубину более толщины кости необходимо оперативное вмешательство [34]. Пациенты с открытым вдавленным переломом могут лечиться без операции, если отсутствуют признаки повреждения ТМО, клинически значимая внутричерепная гематома, повреждение воздухоносных пазух, косметический дефект, раневая инфекция, обильное загрязнение раны [34].

Техника оперативного вмешательства. Целями операции при данной патологии являются профилактика инфицирования и создания декомпрессии ГМ (при открытых) и создание декомпрессии ГМ (при закрытых) [16, 29]. При локальном сдавлении ГМ костными отломками в месте их давления на мозговую ткань возникают как механическое его разрушение, так и нарушение местного кровообращения и метаболизма, что приводит к развитию перифокального отека ГМ с дальнейшей его генерализацией. Кроме того, давление костных отломков на кору полушарий ГМ создает предпосылки для развития судорожного синдрома, а в отдаленном периоде ЧМТ — посттравматической эпилепсии.

Устранение вдавленного перелома начинают с наложения фрезевого отверстия рядом с его краем. Из наложенного фрезевого отверстия по краю перелома производится резекционная трепанация и устранение перелома. Вопрос о первичной костной пластике решается индивидуально. Она может быть выполнена в первые часы после ЧМТ при незагрязненной ране, компенсированном состоянии пациента, отсутствии интраоперационных осложнений [29].

Хирургическое лечение краниофациальных повреждений (КФП). В последние 15–20 лет отмечается тенденция к повышению доли КФП в структуре ЧМТ (из-за совершенствования нейровизуализации, техники оперативного вмешательства и внедрения новых имплантатов) [1, 15, 61]. КФП в структуре ЧМТ составляют 6–7%, а от всех видов сочетанной ЧМТ — 34% [6, 16]. К настоящему времени достаточно хорошо исследованы ее частные формы — краниоорбитальные, краниофациальные со сдавлением зрительного нерва, КФП с повреждениями придаточных пазух (рис. 2) [44, 45].

КФП могут приводить к тяжелым функциональным, косметическим, неврологическим, гнойно-воспалительным осложнениям [53, 56]. Рассматриваемая проблема традиционно относится к категории междисциплинарных, затрагивающих сферу профессиональных компетенций врачей различных специальностей — нейрохирургии, оториноларингологии, офтальмологии, челюстно-лицевой, пластической и реконструктивной хирургии [37, 38]

Трудности, возникающие при выборе лечебной тактики в отношении пациентов с КФП, во многом обусловлены высоким структурным разнообразием подобных повреждений. Некоторым формам КФП нередко сопутствуют повреждения структур основания черепа, при множественных переломах лицевого скелета у 88,49% пострадавших выявляются сопутствующие переломы основания черепа, ликворея обнаруживаются в 63,11% случаев переломов лобной кости и стенок лобной пазухи, а при переломах верхней челюсти и нозоэтмоидального комплекса их частота достигает 87,77%. Основными целями в хирургическом лечении КФП является коррекция эстетически значимой деформации челюстно-лицевой области за счет восстановления взаимоотношений костных структур, а при сопутствующих повреждениях основания черепа — защита интракраниальных компартментов и герметизация полости черепа.



Рис. 2. КТ в режиме 3D. Перелом нижней стенки левой орбиты со смещением
Fig. 2. 3D CT. Left inferior orbital wall fracture with displacement

Хирургическое лечение лиц с КФП в сочетании с ЧМТ легкой и средней тяжести нужно выполнить в 1-е сутки после травмы [40, 41, 44]. Проведение операций у лиц с тяжелой сочетанной или ЧМТ нужно отложить до стабилизации состояния [45]. Доступ к костным структурам при КФП производят бикоронарным разрезом для подхода к верхней зоне лицевого скелета, а также из субцилиарного (транспальпебрального или трансконъюнктивального) доступа и внутриротового разрезом по переходной складке для доступа к средней зоне [45, 46, 59]. При поверхностных повреждениях лицевого скелета (наружная стенка лобной пазухи, скулоорбитальный комплекс, передние отделы назотомоидального комплекса) доступ может быть ограничен только разрезом мягких тканей (рис. 3) [35, 53].

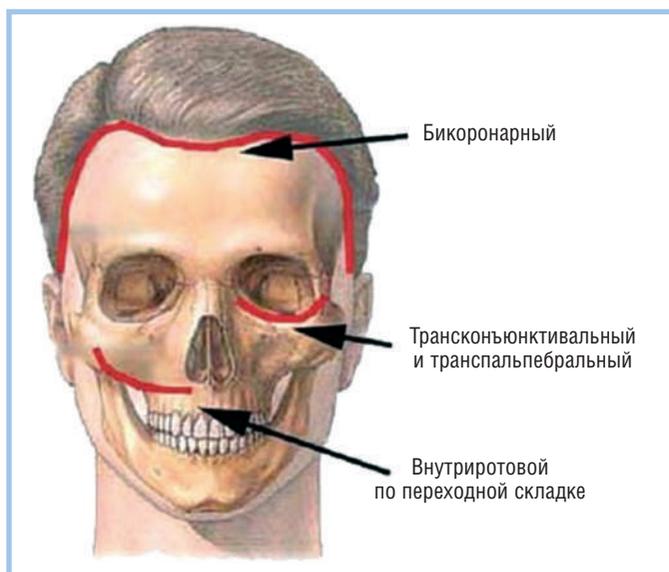


Рис. 3. Доступы при КФП
Fig. 3. Surgical approaches for craniofacial injuries

Доступ к более глубинным структурам требует краниотомии – к верхней стенке глазницы и каналу зрительного нерва применяют разнообразные варианты фронтолатеральных и орбитозигматических краниотомий [48]. Для подхода к медиальным отделам передней черепной ямки предпочтительны субфронтальный, супраорбитальный или трансфронтосинусный подход [53, 56]. Показаниями для проведения реконструктивной операции при переломах орбиты и верхнечелюстной пазухи являются сохраняющаяся диплопия; перелом с дефектом стенок орбиты >2 мм по протяженности, с нарушением бинокулярного зрения и признаками ущемления или травмирования глазодвигательных мышц; энофтальм; дефект нижней стенки орбиты, превышающий половину ее площади; нарушение чувствительности средней зоны лица соответствующей стороны; нарушение функции открывания рта; эстетический дефект, связанный с деформацией средней зоны лица из-за смещения опорных тканей скулоорбитального комплекса и верхней челюсти. Показания к динамическому наблюдению – нежелание больного оперироваться; перелом стенки орбиты, если есть предположение, что нарушения связаны с гематомой.

Современные методы лечения КФП дает возможность обеспечить доступ ко всем отделам лицевого скелета, точную репозицию отломков, надежную фиксацию с применением современных имплантов. При КФП часто требуется проведение открытой репозиции с жесткой фиксацией (рис. 4).

В настоящее время имеется широкий выбор качественных имплантов для хирургического лечения КФП – КОНМЕТ, Медин-Урал, Титанмед, Медбиотех, Stryker, V. Braun и т.д. (рис. 5).

Для улучшения эстетических результатов хирургического лечения КФП необходимо применение технологий 3D-моделирования и 3D-печати [36, 44, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики лечения при ЧМТ на протяжении уже более 200 лет востребован для изучения. Хирургические методы при лечении ЧМТ могут быть направлены на устранение субстрата сдавления ГМ, декомпрессию функциональных структур, коррекцию ВЧГ, профилактику гнойно-воспалительных осложнений, а также дренирование спинномозговой жидкости при окклюзионной гидроцефалии. Своевременное квалифицированное хирургическое пособие при ЧМТ позволит снизить летальность и улучшить



Рис. 4. Репозиция перелома нижней стенки левой орбиты со смещением
Fig. 4. Reposition of left inferior orbital wall fracture with displacement

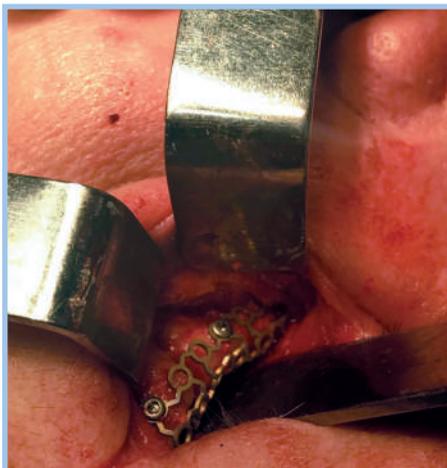


Рис. 5. Субцилиарный доступ; реконструкция нижней стенки орбиты пластиной КОНМЕТ
Fig. 5. Subciliary approach; inferior orbital wall reconstruction with a CONMET plate

функциональный исход при данной патологии. Также проделан серьезный прогресс в лечении пациентов с КФП. Эта научная работа адресована прежде всего нейрохирургам, челюстно-лицевым хирургам, окулистам и анестезиологам-реаниматологам, постоянно участвующим в лечении пациентов с ЧМТ и КФП.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э. и др. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2013; 4: 39–47 [Krylov V.V., Petrikov S.S., Talypov A.E. et al. Modern principles of surgery severe craniocerebral trauma. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2013; 4: 39–47 (in Russ.)]
2. Пурас Ю.В., Кордонский А.Ю., Талыпов А.Э. Механизмы эволюции очагов ушиба головного мозга. *Нейрохирургия*. 2013; 4: 91–6 [Puras J.V., Kordonsky A.J., Talypov A.E. Mechanisms of brain contusion foci progression. *Russian journal of neurosurgery*. 2013; 4: 91–6 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2013-0-4-91-96
3. Талыпов А.Э., Мятчин М.Ю., Кукова Н.С. и др. Медикаментозная нейропротекция в остром периоде черепно-мозговой травмы средней степени тяжести. *Медицинский совет*. 2015; 10: 82–92 [Talypov A.E., Myatchin M.Y., Kuksova N.S. et al. Drug-based neuroprotection in acute phase of traumatic brain injury of moderate severity. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2015; 10: 82–92 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-10-82-92
4. Семенов А.В., Крылов В.В., Сороковиков В.А. О факторах риска образования хирургически значимых отсроченных травматических внутримозговых гематом при сочетанной травме. *Политравма*. 2019; 2: 40–7 [Semenov A.V., Krylov V.V., Sorokovikov V.A. About risk-factors of development of surgically significant delayed traumatic intracranial hematomas after associated injury. *Polytrauma*. 2019; 2: 40–7 (in Russ.)].
5. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012; 2–3 (32–33): 91–104 [Krylov V.V., Talypov A.E., Puras Yu.V. Surgical treatment of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery and neurology of children*. 2012; 2–3 (32–33): 91–104 (in Russ.)].
6. Тихомиров С.Е. Пластика костей свода черепа материалом «РЕПЕРЕН». *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2010; 3 (2): 52–6 [Tikhomirov S.E. Plasty of defects of calvarium with «REPEREN» material (experimental and clinical results). *Russian neurosurgical journal named after prof. A.L. Polenov*. 2010; 3 (2): 52–6 (in Russ.)].
7. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Влияние артериальной гипотензии в догоспитальном периоде на исход хирургического лечения пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина катастроф*. 2010; 3: 27–31 [Puras Yu.V., Talypov A.E. Impact of prehospital stage arterial hypotensia on surgical results of management of casualties with severe craniocerebral traumas. *Medicine of catastrophes*. 2010; 3: 27–31 (in Russ.)]
8. Каримов Р.Х., Данилов В.И. Черепно-мозговой травматизм в г. Казани. *Казанский медицинский журнал*. 2006; 87 (3): 229–32 [Karimov R.Kh., Danilov V.I. Traumatic brain injury in Kazan. *Kazan Medical Journal*. 2006; 87 (3): 229–32 (in Russ.)].
9. Фраерман А.П., Сыркина Н.В., Железин О.В., и др. Сочетанная черепно-мозговая травма. Поволжье, 2015; 204 с. [Fraerman A.P., Syrkina N.V., Zhelezin O.V., Gomozov G.I., Akulov M.S., Aleinikov A.V. Combined traumatic brain injury. Volga region, 2015; 204 p. (in Russ.)].
10. Пошатаев К.Е., Королев В.М. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы у взрослого населения Хабаровского края. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010; 2 (44): 32–5 [Poshataev K.E., Korolev V.M. Clinical and epidemiological aspects of craniocerebral trauma in adult population of the Khabarovsk territory. *Healthcare of the Far East*. 2010; 2 (44): 32–5 (in Russ.)].
11. Пошатаев К.Е. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор литературы). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010; 9: 57–62 [Poshataev K.E. Epidemiological and clinical aspects of traumatic brain injury (literature review). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2010; 9: 57–62 (in Russ.)].
12. Пошатаев К.Е., Королев В.М. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы у взрослого населения Хабаровского края. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010; 2 (44): 32–5 [Poshataev K.E., Korolev V.M. Clinical and epidemiological aspects of craniocerebral trauma in adult population of the Khabarovsk territory. *Healthcare of the Far East*. 2010; 2 (44): 32–5 (in Russ.)].
13. Кондаков Е.Н., Пирская Т.Н., Закондырин Д.Е. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова: история, традиции, перспективы послевузовского образования. *Трансляционная медицина*. 2016; 3 (1): 82–8 [Kondakov E.N., Pirskaia T.N., Zakondyrin D.E. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute: history, traditions, perspectives of postgraduate education. *Translational Medicine*. 2016; 3 (1): 82–8 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-82-88
14. Королев В.М., Пошатаев К.Е. Эффективность реализации программы по безопасности дорожного движения и предупреждение травматизма в Хабаровском крае. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014; 11: 62–5 [Korolev V.M., Poshataev K.E. Efficiency of implementation of the program for traffic safety in Khabarovsk territory. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2014; 11: 62–5 (in Russ.)].
15. Данилевич М.О., Киселев А.С., Яковенко И.В. Ликворея при тяжелой черепно-лицевой травме. *Российская оториноларингология*. 2013; 4 (65): 10–5 [Danilevich M.O., Kiselev A.S., Yakovenko I.V. Cerebrospinal fluid leak associated with severe craniomaxillofacial trauma. *Russian otorhinolaryngology*. 2013; 4 (65): 10–5 (in Russ.)].
16. Берснев В.П., Яковенко И.В., Красношлык П.В. и др. Опыт оказания высокотехнологичной медицинской помощи нейрохирургической службой Санкт-Петербурга. *Казанский медицинский журнал*. 2011; 92 (3): 441–4 [Bersnev V.P., Yakovenko I.V., Krasnoslyk P.V., Shcherbuk A.Yu. Experience in providing high-technological medical care by the neurosurgical service of St. Petersburg. *Kazan Medical Journal*. 2011; 92 (3): 441–4 (in Russ.)].
17. Крылов В.В., Иоффе Ю.С., Талыпов А.Э. 50 лет отделению неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Нейрохирургия*. 2010; 4: 3–14 [Krylov V.V., Ioffe Yu.S., Talypov A.E. 50th Anniversary of the Department of Emergency Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky. *Neurosurgery*. 2010; 4: 3–14 (in Russ.)].
18. Пошатаев К.Е. Эпидемиологические и клинические аспекты черепно-мозговой травмы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; 4: 125–8 [Poshataev K.E. Epidemiological and clinical aspects of the craniocerebral trauma. *Far Eastern medical journal*. 2010; 4: 125–8 (in Russ.)].
19. Пошатаев К.Е., Королев В.М., Гончаров И.Н. и др. Научное обоснование организации нейрохирургической помощи больным с черепно-мозговой травмой на уровне субъекта федерации (на примере Хабаровского края). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009; 3: 20–3 [Poshataev K.E., Korolev V.M., Goncharov I.N. et al. Scientific substantiation of organization of neurosurgical services to patients with a craniocerebral trauma at a federal territory level. (on the example of the Khabarovsk territory). *Far Eastern medical journal*. 2009; 3: 20–3 (in Russ.)].
20. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. и др. Проблема ресурсного обеспечения медицинской помощи раненым и пострадавшим нейрохирургического профиля. *Военно-медицинский журнал*. 2010; 331 (3): 11–5 [Gaidar B.V., Parfenov V.E., Svistov D.V. et al. Problem of resource supply of medical aid to wounded and damaged persons of neurosurgical profile. *Military Medical Journal*. 2010; 331 (3): 11–5 (in Russ.)].
21. Парфенов В.Е., Мануковский В.А., Савелло В.Е. и др. Гнойно-воспалительные осложнения огнестрельных ранений черепа и головного мозга. Под ред. В.Е. Парфенова. СПб, 2016; с. 40 [Parfenov V.E., Manukovsky V.A., Savello V.E. et al. Purulent-inflammatory complications of gunshot wounds to the skull and brain. Ed. by V.E. Parfyonov. St. Petersburg, 2016; 40 (in Russ.)].
22. Яковенко И.В., Кондаков Е.Н. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – 90 лет служения отечеству. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016; 80 (3): 5–12 [Iakovenko I.V., Kondakov E.N. A.L. Polenov Research Neurosurgical Institute – 90 years of service to the homeland. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2016; 80 (3): 5–12 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro20168035-12

23. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декомпрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2011; 3: 19–26 [Puras Yu.V., Talypov A.E., Krylov V.V. Decompressive craniotomy in acute period of severe head injury. *Neurosurgery*. 2011; 3: 19–26 (in Russ.)].
24. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патофизиологические механизмы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. *Неврологический журнал*. 2013; 18 (4): 4–7 [Krylov V.V., Puras Yu.V. Pathophysiological mechanisms of secondary brain damage in traumatic brain injury. *Neurological journal*. 2013; 18 (4): 4–7 (in Russ.)].
25. Мидори И.М., Берснев В.П., Рябуха Н.П. Синдром сдавления головного мозга при черепно-мозговой травме. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171 (6): 66–8 [Midori I.M., Bersnev V.P., Ryabukha N.P. Syndrome of brain compression in craniocerebral trauma. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012; 171 (6): 66–8 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2012-171-6-066-068
26. Лебедев В.В., Крылов В.В. Дислокационный синдром при острой нейрохирургической патологии. *Нейрохирургия*. 2000; 1–2: 4–11 [Lebedev V.V., Krylov V.V. Dislocation syndrome in acute neurosurgical pathology. *Neurosurgery*. 2000; 1–2: 4–11 (in Russ.)].
27. Новокшонов А.В., Агаджанян В.В. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы. *Политравма*. 2007; 1: 25–32 [Novokshonov A.V., Agadzhanyan V.V. Surgical treatment of severe traumatic brain injury. *Polytrauma*. 2007; 1: 25–32 (in Russ.)].
28. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Клиническая оценка тяжести острого дислокационного синдрома при тяжелой черепно-мозговой травме. *Неврологический журнал*. 2014; 19 (2): 18–22 [Krylov V.V., Puras Yu.V. Clinical assessment of the severity of acute dislocation syndrome in severe traumatic brain injury. *Neurological journal*. 2014; 19 (2): 18–22 (in Russ.)].
29. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017; 80 (1): 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432
30. Мошетева Л.К., Кочергин С.А., Кутровская Н.Ю. и др. Офтальмологическая диагностика и лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009; 3: 89–93 [Moshetova L.K., Kochergin S.A., Kutrovskaya N.Yu., et al. Ophthalmologic diagnostics and treatment of cranial and orbital injuries in the acute period after craniocerebral trauma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2009; 3: 89–93 (in Russ.)].
31. Пошатаев К.Е. Организация медицинской помощи пострадавшим при черепно-мозговой травме. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2011; 1: 107–10 [Poshataev K.E. Organization of medical care for victims of traumatic brain injury. *Far Eastern medical journal*. 2011; 1: 107–10 (in Russ.)].
32. Варнавский В.Е., Пошатаев К.Е., Кораблев В.Н. Организация догоспитальной и госпитальной помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в условиях отдаленного сельского муниципального образования (на примере Вяземского муниципального района Хабаровского края). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2011; 1 (27): 64–9 [Varnavsky V.E., Poshataev K.E., Korablev V.N. Organization of prehospital and hospital care for victims of road accidents in a remote rural municipality (by the example of the Vyazemsky municipal district of the Khabarovsk Territory). *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2011; 1 (27): 64–9 (in Russ.)].
33. Витько А.В., Королев В.М., Пошатаев К.Е. и др. Эффективность травматологической помощи населению Хабаровского края. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2015; 3 (65): 27–31 [Vitko A.V., Korolev V.M., Poshataev K.E., et al. The effectiveness of traumatological care to the population of Khabarovsk region. *Healthcare of the Far East*. 2015; 3 (65): 27–31 (in Russ.)].
34. Трофимов А.О., Тишкова С.К., Калентьев Г.В. и др. Особенности лечения сочетанной черепно-лицевой травмы, осложненной назальной ликвореей. *Современные технологии в медицине*. 2013; 5 (3): 74–8 [Trofimov A.O., Tishkova S.K., Kalentyev G.V. et al. Features of the treatment of concomitant craniofacial trauma complicated by nasal liquororrhea. *Modern technologies in medicine*. 2013; 5 (3): 74–8 (in Russ.)].
35. Яковенко И.В., Данилевич М.О., Киселев А.С. и др. Травма назо-этиmoidального комплекса: нейрохирургические и эстетические аспекты проблемы. *Нейрохирургия*. 2013; 4: 33–7 [Yakovenko I.V., Danilevich M.O., Kiselev A.S. et al. The trauma of nasosethmoid complex: neurosurgical and esthetic aspects of the problem. *Russian journal of neurosurgery*. 2013; 4: 33–7 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2013-0-4-33-377
36. Еолчиан С.А. Хирургическая тактика при переломах лобной кости, распространяющихся на лобную пазуху. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011; 3: 72–82 [Eolchiyan S.A. Surgical tactics for fractures of the frontal bone, extending to the frontal sinus. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2011; 3: 72–82 (in Russ.)].
37. Мадай Д.Ю., Щербук Ю.А., Абсава К.А. и др. Проблемы оказания специализированной помощи пострадавшим с черепно-лицевой травмой. *Институт стоматологии*. 2013; 4 (61): 68–9 [Madai D.Yu., Shcherbuk Yu.A., Absava K.A. et al. Problems of specialized care given to casualties with craniofacial trauma. *Institute of Dentistry*. 2013; 4 (61): 68–9 (in Russ.)].
38. Давыдов Д.В., Левченко О.В., Михайлюков В.М. Реконструктивная хирургия посттравматических дефектов и деформаций глазницы с использованием интраоперационной безрамной навигации. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (2): 20–6 [Davydov D.V., Levchenko O.V., Mikhailukov V.M. Surgical reconstruction of posttraumatic defects and deformities of the orbit using frameless navigation. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014; 130 (2): 20–6 (in Russ.)].
39. Данилевич М.О., Яковенко И.В. О классификации черепнолицевой травмы. *Нейрохирургия*. 2014; 2: 78–82 [Danilevich M.O., Yakovenko I.V. Concerning classification of craniofacial trauma. *Russian journal of neurosurgery*. 2014; 2: 78–82 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-78-82
40. Левченко О.В., Шалумов А.З., Фарафонов А.В. Использование безрамной навигации для пластики обширного дефекта костей лобно-глазничной области. *Нейрохирургия*. 2009; 1: 57–62 [Levchenko O.V., Shalumov A.Z., Farafonov A.V. The application of frameless navigation for grafting of an extensive bony defect in the fronto-orbital area. *Russian journal of neurosurgery*. 2009; 1: 57–62 (in Russ.)].
41. Данилевич М.О., Киселев А.С., Яковенко И.В. и др. Повреждение назо-этиmoidального комплекса при черепно-лицевой травме. *Российская оториноларингология*. 2014; 4 (71): 45–8 [Danilevich M.O., Kiselev A.S., Yakovenko I.V., Lokirko E.L. Damage naso-ethmoid complex and craniofacial injury. *Russian otorhinolaryngology*. 2014; 4 (71): 45–8 (in Russ.)].
42. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Ховрин Д.В. и др. Селективная микрохирургическая резекция височной доли при хирургическом лечении дислокационного синдрома у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2012; 2: 43–50 [Puras Yu.V., Talypov A.E., Khovrin D.V. et al. Selective microsurgical resection of temporal lobe in treatment of dislocation syndrome at patients with severe head injury. *Russian journal of neurosurgery*. 2012; 2: 43–50 (in Russ.)].
43. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Ховрин Д.В. Резекция височной доли в хирургии острого дислокационного синдрома у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2013; 1: 80–4 [Puras Yu.V., Talypov A.E., Khovrin D.V. Resection of the temporal lobe in the surgery of acute dislocation syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Russian journal of neurosurgery*. 2013; 1: 80–84 (in Russ.)].
44. Еолчиан С.А., Катаев М.П., Серова Н.К. Современные подходы к хирургическому лечению краниоорбитальных повреждений. *Вестник офтальмологии*. 2006; 6: 9–13 [Eolchiyan S.A., Kataev M.P., Serova N.K. Modern approaches to the surgical treatment of cranio-orbital injuries. *Bulletin of Ophthalmology*. 2006; 6: 9–13 (in Russ.)].
45. Бухер М.М., Сакович В.П., Цех Д.В. Современные подходы к хирургическому лечению краниофациальной травмы. *Гений ортопедии*. 2011; 3: 33–7 [Bukher M.M., Sakovich V.P., Workshop D.V. Current approaches to surgical management of craniofacial trauma. *Genius of Orthopedics*. 2011; 3: 33–7 (in Russ.)].
46. Крылов В.В., Левченко О.В., Шалумов А.З. и др. Хирургическое лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012; 2: 93–102 [Krylov V.V., Levchenko O.V., Shalumov A.Z. et al. Surgical treatment of cranio-orbital injuries in the acute period of traumatic brain injury. *Neurosurgery and neurology of childhood*. 2012; 2: 93–102 (in Russ.)].
47. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Ткачев В.В. Повреждения задней черепной ямки. М.: Медицина, 2005; 176 с. [Krylov V.V., Talypov A.E., Tkachev V.V. Damage to the posterior cranial fossa. M.: Meditsina, 2005; 176 p. (in Russ.)].
48. Левченко О.В., Шалумов А.З., Кутровская Н.Ю. и др. Удаление из левой глазницы инородного тела, проникающего в полость черепа. *Нейрохирургия*. 2008; 3: 63–7 [Levchenko O.V., Shalumov A.Z., Kutrovskaya N.Yu. et al. The removal of a foreign body penetrating into the cranial cavity from the left orbit. *Russian journal of neurosurgery*. 2008; 3: 63–7 (in Russ.)].

49. Семенов А.В., Марков Д.Ф., Николайчук С.В. и др. Факторы риска образования отсроченных внутричерепных гематом при сочетанной ЧМТ. В сб.: Современные технологии лечения пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы. Сб. статей научно-практ. конф. Ред. Т.Г. Рукша. 2019; с. 39–45 [Semenov A.V., Markov D.F., Nikolaychuk S.V. et al. Risk factors for the formation of delayed intracranial hematomas in concomitant TBI. In the collection: Modern technologies for the treatment of patients with trauma of the musculoskeletal system and the central nervous system. Collection of articles of the scientific and practical conference. Ed. T.G. Ruksha. 2019; p. 39–45 (in Russ.)].

50. Каримов Р.Х., Данилов В.И., Панкова В.П. Эпидемиологические аспекты своевременности оказания медицинской помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой. *Неврологический вестник*. 2006; 38 (1–2): 43–8 [Karimov R.Kh., Danilov V.I., Pankova V.P. Epidemiologic aspects of a timely help to patients with craniocerebral trauma. *Neurological Bulletin*. 2006; 38 (1–2): 43–8 (in Russ.)]

51. Лавренюк А.Н., Кравец Л.Я., Смирнов П.В. и др. К понятию «травматическое паренхиматозное повреждение головного мозга». *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2011; 1 (1): 26–30 [Lavrenyuk A.N., Kravets L.Ya., Smirnov P.V. et al. Towards the concept of «traumatic parenchymal brain injury». *Problems of traumatology and orthopedics*. 2011; 1 (1): 26–30 (in Russ.)].

52. Тальпов А.Э., Пурас Ю.В., Иоффе Ю.С. и др. Черепно-мозговая травма: препарат Цераксон® в терапии ушибов головного мозга. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 4: 76–81 [Talypov A.E., Puras Yu.V., Ioffe Yu.S., Myatchin M.Yu., Kuksova N.S. Traumatic brain injury: the drug Ceraxon® in the treatment of brain contusions. *Polyclinic doctor's reference book*. 2012; 4: 76–81 (in Russ.)].

53. Еолчиан С.А., Потапов А.А., Серова Н.К. и др. Реконструктивная хирургия краниоорбитальных повреждений. *Вопросы нейрохирургии*. 2011; 2: 25–40 [Eolchyan S.A., Potapov A.A., Serova N.K. et al. Reconstructive surgery of craniocerebral injuries. *Problems of neurosurgery*. 2011; 2: 25–40 (in Russ.)].

54. Крылов В.В., Тальпов А.Э., Кордонский А.Ю. Прогрессирование очагов ушиба головного мозга: варианты и факторы риска. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2014; 6 (3): 37–45 [Krylov V.V., Talypov A.E., Kordonsky A.Yu. Progression of foci of brain contusion: variants and risk factors. *Professor A.L. Polenov Russian neurosurgical journal*. 2014; 6 (3): 37–45 (in Russ.)].

55. Тальпов А.Э., Мятчин М.Ю., Кукова Н.С. и др. Применение церебролизина у больных с ушибом головного мозга средней степени тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (11): 98–106 [Talypov A.E., Myatchin M.Yu., Kuksova N.S., Kordonsky A.Yu. Cerebrolysin in the treatment of brain injuries of moderate severity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114 (11): 98–106 (in Russ.)].

56. Левченко О.В., Шалумов А.З., Кутровская Н.Ю. Проникающие ранения черепа и глазниц металлическими предметами. *Нейрохирургия*. 2010; 2: 59–64 [Levchenko O.V., Shalumov A.Z., Kutrovskaya N.Yu. Penetrating wounds of skull and orbits by metallic objects. *Russian journal of neurosurgery*. 2010; 2: 59–64 (in Russ.)].

57. Пурас Ю.В. Оценка тяжести острого дислокационного синдрома у пострадавших с черепно-мозговой травмой. *Нейрохирургия*. 2014; 1: 34–40 [Puras Yu.V. The estimation of acute dislocation syndrome severity at patients with head injury. *Russian journal of neurosurgery*. 2014; 1: 34–40 (in Russ.)].

58. Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Кукарин А.Б. Выбор метода лечения при ушибах головного мозга. *Нейрохирургия*. 2017; 1: 8–14 [Kravets L.Ya., Smirnov P.V., Kukarin A.B. The selection of treatment strategy for patients suffered from traumatic brain contusions. *Russian journal of neurosurgery*. 2017; 1: 8–14 (in Russ.)].

59. Тальпов А.Э., Петриков С.С., Пурас Ю.В. и др. Лечение ушибов головного мозга. *Медицинский совет*. 2013; 4: 82–91 [Talypov A.E., Petrikov S.S., Puras Yu.V., et al. Treatment of brain injury. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2013; 4: 82–91 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-4-82-91

60. Новокшонов А.В., Агаджанян В.В. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. *Политравма*. 2008; 3: 33–9 [Novokshonov A.V., Agadzhanyan V.V. Surgical treatment of severe traumatic brain injury in the acute period. *Polytrauma*. 2008; 3: 33–9 (in Russ.)].

61. Семенов А.В., Монаков Н.В., Балханова Е.И. и др. Многосрезовая компьютерная томография в диагностике сочетанной черепно-мозговой травмы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018; 99 (3): 119–24 [Semenov A.V., Monakov N.V., Balkhanova E.I. et al. Multislice computed tomography in the diagnosis of mixed traumatic brain injury. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2018; 99 (3): 119–24 (in Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2018-99-3-119-124

MODERN ASPECTS OF TRAUMATIC BRAIN INJURY SURGERY

Professor **A. Fraerman**¹, MD; **A. Yarikov**^{2,3}, Candidate of Medical Sciences; **I. Smirnov**¹; **M. Matrosova**^{1,4}; **V. Fokeev**¹; **A. Ermolaev**^{1,4}; **Yu. Rudnev**¹; **P. Smirnov**¹, Candidate of Medical Sciences; **I. Gun'kin**⁵, Candidate of Medical Sciences; **A. Kalinkin**⁶, Candidate of Medical Sciences

¹City Clinical Hospital Thirty-Nine, Nizhny Novgorod

²Volga District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Nizhny Novgorod

³City Clinical Hospital Thirteen, Nizhny Novgorod

⁴Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

⁵N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

⁶Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

In Russia, about 600 thousand people receive traumatic brain injury (TBI) every year, 50 thousand of them die, 50 thousand people become disabled. Mortality from TBI is higher than that from diseases of the cardiovascular system. This publication describes in detail the principles of surgical treatment of TBI. Indications for surgical treatment of epidural hematomas, subdural hematomas, focal bruises, multiple hematomas, intraventricular hemorrhages, depressed fractures, and craniofacial injuries are described. Risk factors for an unfavorable outcome in patients with severe TBI are described. The use of new technologies in the diagnosis and treatment of patients with TBI, as well as the introduction of new types of surgical interventions in the emergency department of neurosurgery will significantly improve the results of treatment.

Key words: surgery, neurology, epidural hematoma, subdural hematoma, traumatic brain injury, brain contusion, decompression of the skull trepanation, intraventricular hemorrhage.

For citation: Fraerman A., Yarikov A., Smirnov I. et al. Modern aspects of traumatic brain injury surgery. *Vrach*. 2021; 32 (4): 14–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-03>

Об авторах/About the authors: Fraerman A.P. ORCID: 0000-0003-3486-6124; Yarikov A.V. ORCID: 0000-0002-4437-4480; Smirnov I.I. ORCID: 0000-0002-1766-9515; Matrosova M.S. ORCID: 0000-0002-9535-7533; Fokeev V.A. ORCID: 0000-0002-1676-8780; Ermolaev A.Yu. ORCID: 0000-0002-4807-5285; Rudnev Yu.V. ORCID: 0000-0002-9895-8780; Smirnov P.V. ORCID: 0000-0003-3796-8795; Gun'kin I.V. ORCID: 0000-0001-6241-3474; Kalinkin A.A. ORCID: 0000-0002-1605-9088

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-04>

Дыхательная недостаточность у глубоконедоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде

О.В. Завьялов^{1,2},

И.В. Игнатко^{2,4}, член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор,

И.Н. Пасечник¹, доктор медицинских наук, профессор,

Б.Д. Бабаев³, доктор медицинских наук, профессор,

А.А. Дементьев^{2,3}, кандидат медицинских наук,

Ж.Л. Чабаидзе³, кандидат медицинских наук

¹Центральная государственная медицинская академия
Управления делами Президента России, Москва

²Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва

³Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
Минздрава России, Москва

⁴Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

E-mail: Oleg.zavyalova@mail.ru

Статья посвящена вопросам эмбриологии, анатомии и физиологии дыхательной системы, рассмотренных с позиций клинической значимости для практической деятельности врачей анестезиологов-реаниматологов неонатального профиля. Приводится определение, классификация и степени дыхательной недостаточности (ДН). Изучены патогенетические предикторы реализации, перинатальные факторы риска прогрессирования и особенности клинической картины ДН у глубоконедоношенных детей. Показаны неонатальные критерии диагностики и клиническая оценка выраженности синдрома дыхательных расстройств. Обсуждаются наиболее распространенные клинико-этиологические варианты ДН – респираторный дистресс синдром новорожденного и врожденная пневмония, характерные для глубоконедоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: неонатология, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность, недоношенные новорожденные, ранний неонатальный период, респираторный дистресс синдром новорожденного, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Для цитирования: Завьялов О.В., Игнатко И.В., Пасечник И.Н. и др. Дыхательная недостаточность у глубоконедоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде. Врач. 2021; 32 (4): 22–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-04>

Создание перинатальных центров в России привело к снижению показателей ранней и поздней неонатальной летальности новорожденных, повышению качества жизни недоношенных новорожденных. Накопленный опыт ведущих отечественных федеральных перинатальных центров, активное практическое внедрение современных респираторных и неонатальных технологий, а также рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) безусловно, способствуют повышению качества персонализированной интенсивной терапии и выхаживанию новорожденных с крайне малым гестационным возрастом и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) <1000 г при рождении. Современные успехи неонатологии и стремительное развитие перинатальной медицины неразрывно связаны с достижениями теоретической медицины [1].

Ранний неонатальный период, рассматриваемый как ранний этап онтогенеза, часто ассоциируется с высоким риском для жизни, здоровья и развития индивидуума. Подавляющее большинство заболеваний в раннем неонатальном периоде представляют собою пролонгированную патологию эмбриона и плода, что требует от врачей неонатологов и анестезиологов-реаниматологов перинатальных центров глубокого понимания патогенеза заболеваний.

Одним из ведущих патологических проявлений раннего неонатального периода, особенно в группе глубоконедоношенных детей, являются респираторные проблемы.

Недоношенность – одна из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно в мире преждевременно рождаются 15 млн детей, что составляет 10% всех новорожденных [2]. Работами академика Ю.Ф. Домбровской, профессоров К.А. Сотниковой, Р.А. Малышевой, Н.И. Пузыревой и многих других были заложены основы отечественной пульмонологии новорожденных [3].

Одним из основных патологических проявлений, лежащих в основе патогенеза развития всех заболеваний органов дыхания развивающегося организма новорожденного, является дыхательная недостаточность (ДН). Общеизвестно, что ДН является опасным состоянием для жизни недоношенных. Однако многие причины возникновения ДН остаются неизвестными. Клиническая картина ДН у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде определяется целым рядом факторов: эпидемиологией, ведущими патогенетическими предикторами, разнообразием нозологических вариантов клинической картины, вариabельным ответом на лечение, рациональным выбором персонализированной тактики стартовой респираторной поддержки.

Крайне важным для врачей мультидисциплинарной команды перинатальных центров и родильных домов

является непрерывное самообразование и постоянное врачебное совершенствование теоретических знаний и научно-практических аспектов по рассматриваемой нами теме.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Преждевременные роды в мире и России были и остаются актуальной медико-социальной проблемой. Каждую минуту в мире рождаются 257 детей, в России — 4 ребенка, из них только 25% соответствуют критериям здорового доношенного новорожденного, 6% рождаются раньше положенного срока и считаются недоношенными. Большинство детей с массой тела <1000 г при рождении рождаются до 28 нед гестационного возраста. Зона предела жизнеспособности новорожденных определяется массой тела при рождении ≤500–600 г и гестационным возрастом не менее 23–24 нед [4, 5]. Инвалидность могут иметь 20–30% детей, родившихся с массой тела 700–1000 г, и 30–50% детей, рожденных на пределе жизнеспособности (<25 нед беременности) [8].

ДН является одним из ведущих синдромов в раннем неонатальном периоде. Частота развития синдрома дыхательного расстройства (СДР) составляет в среднем 65% при рождении ребенка на сроке гестации 29 нед, <35% — при сроке 31–32 нед, 20% — при сроке 33–34 нед, 5% — при сроке 35–36 нед и <1% — при сроке ≥37 нед [6–8]. По данным ВОЗ, пневмония стоит на 1-м месте (19%) из инфекций, являющихся причиной детской смерти. В группе новорожденных с массой тела <1500 г при рождении летальность повышается до 30%. Среди причин неонатальной летальности одно из первых мест занимает ДН, обусловленная гипоплазией легких и гипертензией в малом круге кровообращения.

ЭМБРИОЛОГИЯ

Закладка респираторного тракта начинается на 4-й неделе, дифференциация легочной ткани — на 18–20-й неделе внутриутробного развития. Альвеолы возникают в виде выростов на бронхиолах и формируются на протяжении всего гестационного периода [9]. Переход от каналикулярной к сакулярной стадии (с 24-й по 26-ю недели эмбриогенеза) в развитии легких отмечается порог жизнеспособности недоношенного плода. Считается, что до 22-й недели внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта [10]. К моменту рождения легкие детей с врожденной диафрагмальной грыжей по своему развитию соответствуют 10–14-й неделям гестационного возраста.

Анатомо-физиологические особенности (АФО). Известно, что легкие плода находятся в спавшемся состоянии. Все функциональные системы органов у недоношенных детей носят черты незрелости. Наиболее выраженные признаки морфологической несостоя-

тельности обнаруживаются в органах дыхательной системы. АФО дыхательной системы ребенка наиболее значительно проявляются в периоде новорожденности и связаны с анатомией дыхательных путей, механическими свойствами легких и грудной клетки, диспропорцией вентиляционных характеристик, несовершенством регуляции дыхания; высокой зависимостью газообмена от состояния гемодинамики. Среди АФО новорожденного, функционально влияющих на газообмен выделяют:

- открытые фетальные коммуникации — шунтирование справа налево (гипоксемия) или слева направо (функционирующий артериальный проток);
- высокое давление в легочной артерии — задержка жидкости в легких, отек легких;
- хорошо развитый мышечный слой и высокая реактивность сосудов малого круга — предрасположенность к развитию персистирующей легочной гипертензии [11, 12].

В крови новорожденных детей циркулирует фетальный гемоглобин, обладающий высоким аффинитетом (от лат. *affinitas* — сродство) к кислороду, доля которого может достигать до 80% от общего количества. Кривая диссоциации оксигемоглобина (КДО) смещена влево, P50 составляет всего 18–19 мм рт. ст. (у взрослых P50 — 27 мм рт. ст.) [13].

Верхние дыхательные пути у недоношенных детей узкие, диафрагма расположена относительно высоко, грудная клетка податлива, ребра расположены перпендикулярно к груди; у глубоконедоношенных детей грудина западает. Жизненная емкость легких очень мала, продукция сурфактанта снижена. Механика дыхания у глубоконедоношенных новорожденных не очень эффективна. Из-за относительно фиксированного дыхательного объема (5–7 мл/кг) недоношенные способны увеличить минутную вентиляцию путем повышения частоты дыхания. Диафрагма является главной дыхательной мышцей у новорожденных, однако она склонна к утомлению вследствие недостаточности мышечных волокон I типа (оксидативных, устойчивых к утомлению). В отличие от доношенных детей, у которых присутствует 25% волокон I типа, недоношенные дети имеют всего лишь 10% данных волокон. Движения диафрагмы могут быть ограничены раздутым желудком вследствие его растяжения проглоченным воздухом. Функциональная емкость легких относительно мала. Физиологическая чувствительность организма новорожденных к гиперкапнии и гипоксии притуплена. Одним из важных физиологических механизмов создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) и поддержания дыхательных путей открытыми вследствие частичного перекрытия голосовыми связками дыхательных путей во время выдоха является стонущее дыхание ребенка (грандинг) [14, 15].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Много веков для клиницистов не теряет своей актуальности фраза Цицерона: «Пока у больного есть дыхание, есть и надежда». Дыхание – ряд процессов, обеспечивающих поступление в организм кислорода для биосинтеза аденозинтрифосфата и удаления двуокиси углерода. Среди этапов дыхания принято выделять вентиляцию легких, внутрилегочный газообмен, транспорт кислорода кровью и клеточное дыхание. Термин «дыхательная недостаточность» предложен А. Винтрихом (A. Wintrich) в 1854 г. Хорошо известно определение острой ДН (ОДН) – быстро нарастающее тяжелое состояние, обусловленное несоответствием возможностей аппарата внешнего дыхания метаболическим потребностям организма, при котором наступает максимальное напряжение компенсаторных механизмов дыхания и кровообращения с последующим их истощением. ОДН не считают болезнью, она представляет синдром, обусловленный нарушением физиологических процессов при множественных заболеваниях [16].

ДН у новорожденного (МКБ-10 – P28.5) – неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав крови, что проявляется прежде всего гипоксией. Под ДН понимают парциальное давление кислорода (P_{aO_2}) 50 мм рт. ст. и углекислого газа (P_{aCO_2}) >55 мм рт. ст. при $pH < 7,2$. У новорожденных считаются нормальными P_{aO_2} 50–80 и P_{aCO_2} – 45–50 мм рт. ст. при $pH \geq 7,25$ [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ И СТЕПЕНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Существуют большое количество классификаций ДН, которые в повседневной практике никогда не используются (Михельсон В.А., Гребенников В.А., 2009). В настоящее время с практической точки зрения и на основании патофизиологических механизмов ОДН разделяют на 3 вида: гипоксемическая (нормовентиляционная или нормакапническая), гиперкапническая (вентиляционная), смешанная. Гипоксемическую ОДН характеризуют недостаточной оксигенацией и относительно адекватной вентиляцией. В крови отмечают низкое P_{aO_2} (гипоксемию) с нормальным или слегка сниженным P_{aCO_2} (нормакапнию или гипокапнию). Гиперкапническую ОДН характеризуют нарушением альвеолярной вентиляции. В крови отмечают уменьшение P_{aO_2} (гипоксемию) и увеличение P_{aCO_2} (гиперкапнию). Смешанную ОДН встречают у больных с хроническими обструктивными легочными заболеваниями. Для данного вида характерны гипервентиляция, увеличение альвеолярно-артериальной разницы и гипоксемия, которая менее выражена, чем при гипоксемическом виде. При смешанной ОДН всегда нарушена функция легких, даже при отсутствии на рентгенограмме легких инфильтратов [16]. Часто различают 2 основных типа ДН – I (гипоксия при нормальном

или сниженном уровне P_{aCO_2}) и II (гипоксия с гиперкапнией) [8].

В зависимости от выраженности клинических признаков различают 3 степени ДН:

- I – появление незначительных признаков нарушения дыхания только при физической нагрузке (небольшое тахипноэ без участия вспомогательной мускулатуры, бледность кожных покровов). АД нормальное или умеренно повышенное. Соотношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД) – 3,0–2,5–1,0. В спокойном состоянии нарушения показателей отсутствуют. Насыщение крови кислородом – 90–100%;
- II – ЧДД на 25–50% выше нормы, АД выше нормы, ЧСС/ЧДД – 2,0–1,5–1,0. Участие вспомогательных мышц – умеренное; акроцианоз. Насыщение крови кислородом – 70–90%;
- III – ЧДД более чем на 50% выше нормы и (или) патологические типы дыхания, АД ниже нормы; ЧСС/ЧДД – разное. Участие вспомогательных мышц – резко выраженное и (или) отсутствует, цвет кожных покровов – общий цианоз и мраморность. Насыщение крови кислородом <70% [9].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ

Изучением сложных вопросов патогенеза ДН занимались многие ученые, анестезиологам-реаниматологам хорошо известно высказывание профессора А.П. Зильбер: «Дыхательная недостаточность – это неспособность легких превратить притекающую к ним венозную кровь в артериальную». Патогенез ДН у глубоконедоношенных детей полиэтиологичен. Схема патогенеза синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных представлена на рис. 1.

Недоношенные дети в состоянии нормотермии обычно отвечают на гипоксемию двухфазной реакцией – непродолжительный период усиления дыхания с последующей депрессией. Рефлексы с барорецепторов легких, регулирующие глубину и частоту дыхания, у новорожденных выражены сильнее, чем у взрослых. Отношение величины альвеолярной вентиляции к функциональной остаточной емкости у новорожденных составляет 5:1, а у взрослых – 1,5:1. Аэродинамическое сопротивление дыхательных путей у новорожденных очень высокое именно из-за узкого просвета верхних дыхательных путей и бронхов [17].

ДН I типа возникает вследствие нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q); легочного или внелегочного шунта крови справа налево >30%; нарушения диффузии кислорода кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану; апноэ. ДН II типа возникает вследствие альвеолярной гиповентиляции, тяжелых нарушений V/Q с шунтом

крови справа налево >50 %. В связи с недостатком сурфактанта у новорожденного при первом вдохе раскрываются не все отделы легких, возникают участки ателектаза. Физиологические изменения включают выраженную гипоксемию, сопровождающуюся неравномерностью V/Q и сохранением кровотока через неентилируемые альвеолы. Кроме того, гипоксемию может усиливать сохранение шунтирования крови справа налево через открытое овальное окно в сердце [18]. Гиалиноподобное вещество на внутренней поверхности альвеол и альвеолярных ходов способствуют нарушению диффузии газов [19]. Опубликована гипотеза о двойственном механизме возникновения гипоплазии легких при врожденной диафрагмальной грыже. С одной стороны – нарушение развития легких до формирования диафрагмы, с другой – изменения в легком, связанные с давлением внутренних органов по мере формирования ложной и (или) истинной врожденной диафрагмальной грыжи.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Раннее распознавание угрожающей ДН основывается главным образом на клинических данных [20, 21]. Мониторинг оксигенации и вентиляции – основные инструменты безопасности при интенсивной терапии. Мониторинг оксигенации у детей является важным ввиду повышенного потребления кислорода в сравнении со взрослыми [22]. Обследование пациента с ДН, кроме анализа газового состава крови, включает также пульсоксиметрию – неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом

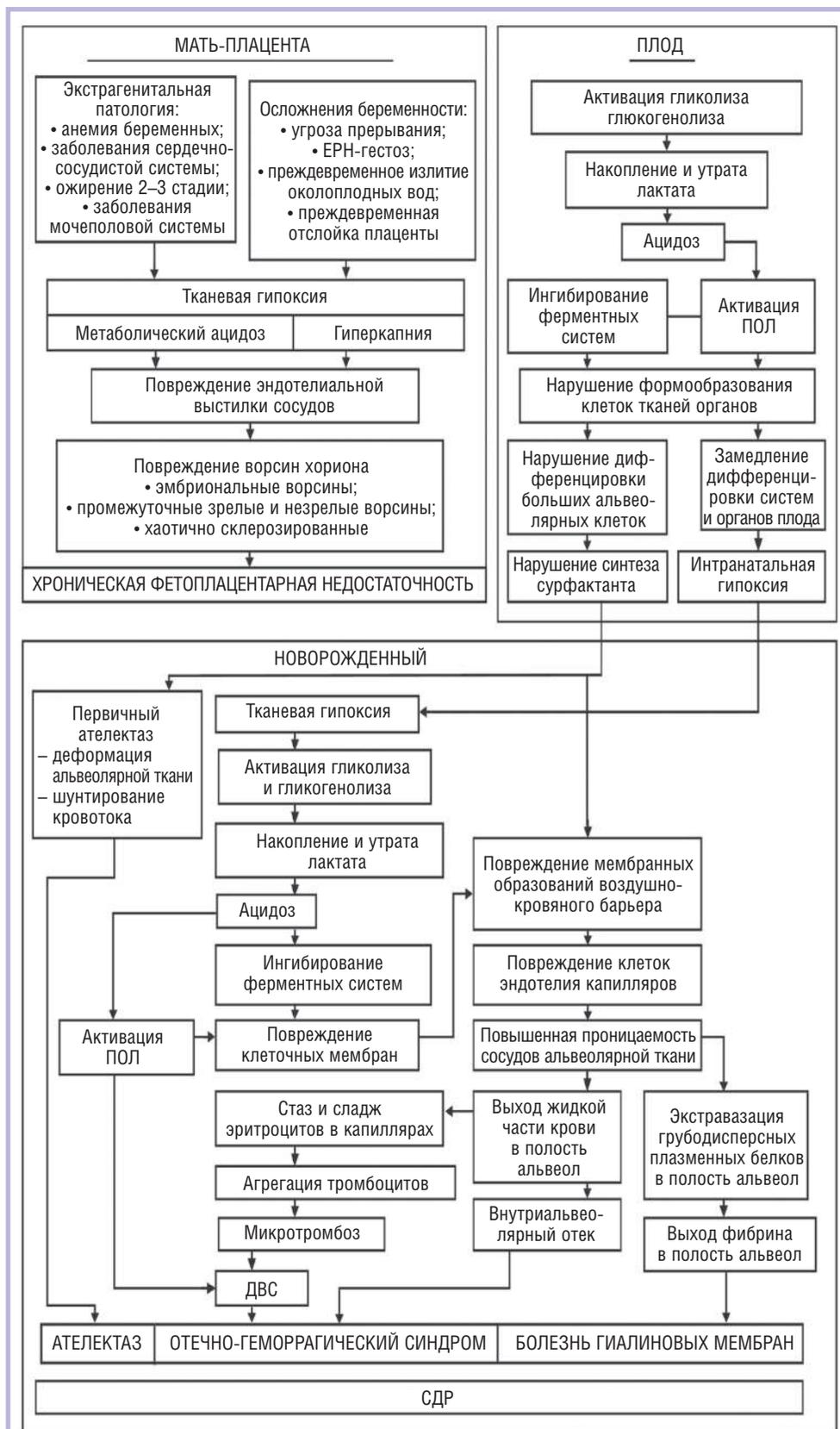


Рис. 1. Схема патогенеза СДР у недоношенных новорожденных (Гилев А.И., 1995)
Примечание. ПОЛ – перекисное окисление липидов; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; EPH-гестоз – Edema – Proteinuria – Hipertension.
Fig. 1. Scheme for the pathogenesis of respiratory distress syndrome in premature newborns (Gilev A.I., 1995)

(сатурация — SpO_2). Целевыми предиктивными показателями пульсоксиметрии после рождения считаются следующие: через 1 мин — 60–65%, через 2 мин — 65–70%, через 3 мин — 70–75%, через 4 мин — 75–80%, через 5 мин — 80–85% и через 10 мин — 85–95% [23–25]. Изменения кислотно-основного состава крови проявляются гипоксемией и смешанным ацидозом. Верификация ОДН проводится по нескольким направлениям. В тех случаях, когда при исследовании газов крови в смешанной (капиллярной крови) уровень $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. и $PaO_2 < 70$ мм рт. ст., говорят о развитии острой гипоксии и ДН [26].

Для понимания причин гипоксемии и определения показаний для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в реанимационной практике применяют респираторный индекс (респираторный коэффициент — PaO_2/FiO_2), который в норме составляет около 500. При уменьшении индекса < 300 появляются признаки ДН; уменьшение индекса < 200 — абсолютные показания для начала ИВЛ [27]. Отмечено, что при оценке степени тяжести респираторного дистресс-синдрома (РДС) респираторный индекс с высокой чувствительностью может предсказать тяжесть РДС. Снижение индекса SpO_2/FiO_2 — прогностически благоприятный фактор.

Таким образом, основными показателями, отражающими тяжесть поражения дыхательной системы у новорожденного в критическом состоянии, являются фракция кислорода в дыхательной смеси, среднее давление в дыхательных путях, индекс оксигенации (QI) и индекс Горовича (pO_2/FiO_2).

$$QI = (FiO_2 \cdot \text{среднее давление в дыхательных путях}) / PaO_2.$$

При $QI < 5,3$ наблюдается легкий острый РДС (ОРДС); при 6,7 — умеренный и при $\geq 8,1$ — тяжелый. В новом Консенсусе по педиатрическому ОРДС (2015) отмечается, что использование QI может значительно увеличить число выявленных пациентов с ОРДС. QI является основным и наиболее чувствительным показателем, отражающим тяжесть поражения легких и позволяющий прогнозировать длительность респираторной поддержки [28].

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки отмечается характерная триада признаков — диффузное снижение прозрачности легочных полей, ретикулогранулярная сетчатость и наличие полосок просветления в области корня легкого (воздушная бронхограмма). В тяжелых случаях наблюдается тотальное затемнение легочных полей («белые легкие») [29].

Для объективизации клинического состояния пациента и динамической оценки степени тяжести ДН у недоношенных новорожденных с целью своевременной коррекции респираторной терапии применяют шкалу Сильверман–Андерсен (Silverman W.A. — Andersen D.A., 1956) [30, 31].

Врач-неонатолог и врач анестезиолог-реаниматолог отделения неонатальной реанимации ориентируются на 5 признаков:

- состояние верхней части грудины;
- ретракция межреберных промежутков;
- ретракция мечеобразного отростка;
- раздувание крыльев носа;
- стон на выдохе (грандинг).

Согласно шкале Сильверман–Андерсен, при суммарной оценке < 5 баллов у новорожденного отмечается начинающийся РДС новорожденного (РДСН); 5 баллов — РДСН средней степени, 6–9 баллов — тяжелый РДСН, 10 баллов — крайне тяжелый РДСН [32–37].

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

В последние десятилетия развития перинатологии становится понятным, что классическая форма неонатального РДС как заболевания легких, выражающегося преобладающим дефицитом сурфактанта, меняется на более сложное заболевание развивающегося легкого в результате рождения крайне незрелых недоношенных детей [38–40].

Выделяют 2 критических периода в пренатальном развитии легких:

- первый — 7–16 нед развития. Любые неблагоприятные воздействия на организм матери могут негативно отразиться на морфогенезе легочных структур, замедляя их развитие;
- второй — 20–26 нед гестации, когда выражена дифференцировка пневмоцитов на клетки 1-го и 2-го типов, образуется контакт между эпителиальными клетками и капиллярами, начинается секреция фосфолипидов сурфактанта и фетальной жидкости. В это время легкие особенно чувствительны к гипоксии [41].

По данным исследований точно не установлено стимулирующее влияние длительного безводного промежутка на созревание легких плода. Сравнительный анализ показал, что при преждевременном разрыве плодных оболочек до 25 нед беременности продолжительность безводного промежутка не влияет на частоту и степень тяжести заболевания. Однако при излитии вод в более поздние сроки отмечено достоверное снижение данной патологии с увеличением безводного промежутка, что в 2,0–2,5 раза снижало длительность пребывания детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (Перепелица С.А. и соавт., 2010).

Пренатальные факторы, такие как воспалительная реакция плода, влияют на краткосрочные и отдаленные результаты у этих глубоконедоношенных детей с РДС. Отмечено, что при многоплодной беременности альвеолярные структуры легких у плода менее развиты. Интересно, что в процессе внутриутробного развития выявлена более высокая поверхностная активность сурфактанта у плодов женского пола по сравнению с муж-

ским. Это является следствием высокого содержания фосфолипидов, в составе которого у плодов женского пола имеется большее количество фосфатидилхолина, что позволяет говорить о быстром созревании системы сурфактанта. Выявлены также сезонные изменения поверхностной активности сурфактанта легкого – в зимний период поверхностная активность максимальная, летом – минимальная. Количество белков в составе сурфактанта летом увеличивается в 2 раза, а количество липидов сокращается в 2 раза по сравнению с таковым в зимний период.

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения показали, что патология легких у детей в неонатальном периоде характеризуется своеобразием нозологических форм [3]. РДСН и пневмония – наиболее частые причины ДН, развивающейся у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде [4, 30, 31, 42].

РДСН относят к диффузионному виду нарушений внешнего дыхания. В механизмах его развития большое значение имеют анатомическая и функциональная незрелость легких и (как основное звено патогенеза) недостаточная выработка сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа. Также отмечают врожденный качественный дефект структуры сурфактанта и его повышенное разрушение на фоне тяжелой перинатальной гипоксии [6, 24]. Одна из современных схем патофизиологии РДСН представлена на рис. 2 [25].

Врожденную пневмонию в раннем постнатальном периоде сложно отличить от РДСН. В пользу пневмонии свидетельствуют наличие инфекционного заболевания у матери, длительный безводный период, инфицированные околоплодные воды. В течение первых 72 ч жизни у новорожденного нарастают маркеры воспаления (С-реактивный белок и прокальцитонин – ПКТ), на рентгенограмме легких определяются инфильтративные тени в легких. Отмечено, что ДН является фактором преходящего повышения уровня ПКТ в сыворотке крови на 3-й день жизни. ПКТ может быть полезен врачам в различение бактериальной инфекции от ДН (Naramura T., Tanaka K., Inoue T. et al., 2020).

Неонатологи рассматривают пневмонию как инфекционный процесс – заболевание инфекционной этиологии, не имеющее в большинстве случаев специфических черт причинного фактора. Воспалительный процесс в ткани легкого может быть и неинфекционной этиологии, однако всегда наслаивается инфекция. В зависимости от сроков и обстоятельств проникновения инфекционного агента в легкие в неонатальном периоде выделяют следующие варианты пневмонии:

- врожденные трансплацентарные пневмонии – проникновение возбудителей инфекции от матери к плоду через плаценту (краснуха, цитомегаловирусная инфекция и др.);

- внутриутробные антенатальные пневмонии – возбудители, попавшие в легкие плода из околоплодных вод (возбудители, ассоциированные с амнионитом и эндометритом);
- интранатальные пневмонии – микроорганизмы матери, попавшие к ребенку в процессе родов при прохождении по инфицированным родовым путям (стрептококки группы В, хламидии, генитальные микоплазмы и др.);
- постнатальные пневмонии:
 - нозокомиальные (клебсиеллы, кишечная палочка и др.);
 - «домашние» (пневмококки, гемофильная палочка и др.) [26, 43–45].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Клиническая картина РДСН проявляется прежде всего симптомами ДН, развивающимися сразу после рождения. ДН в большинстве случаев прогрессирует в течение 24–48 ч жизни, как правило, в возрасте 3–4 сут состояние стабилизируется. У глубоконедоношенных



Рис. 2. Схема патофизиологии РДС

Fig. 2. Scheme for the pathophysiology of respiratory distress syndrome



Рис. 3. Недоношенный новорожденный 29 нед гестации на неинвазивной ИВЛ

Fig. 3. The premature newborn at 29 weeks' gestation on non-invasive ALV

детей самым ранним признаком СДР являлся разлитой цианоз на багровом фоне, затем вздутие грудной клетки в передневерхних отделах, чуть позже – втяжение нижних межреберий и западение грудины [46]. Среди признаков РДС выделяют ЧДД >60 в минуту (тахипноэ), цианоз, «раздувание» крыльев носа и щек («дыхание трубочки»). Выраженным клиническим признаком является западение грудной клетки на вдохе (втягивание мечевидного отростка грудины, подложечной области, межреберий), периодически возникают втяжения грудной клетки над грудиной (симптом Оливера–Кардвелли) [15].

На рис. 3 продемонстрировано клиническое наблюдение проведения неинвазивной ИВЛ в режиме DUOPAP (*duo positive airway pressure* – двухуровневое положительное давление в дыхательных путях; аналог режима VIPAP – *biphasic positive airway pressure*). У недоношенного ребенка 29 нед гестации (890 г, 38 см) 2-х суток жизни с диагнозом «Синдром дыхательного расстройства у новорожденного» (МКБ-10: P22.0) отмечаются умеренно выраженные клинические проявления ДН (во время проведения сеанса фототерапии).

У новорожденных с ЭНМТ и большим гестационным возрастом отмечается стонущее дыхание (грандинг) и экспираторные шумы («хрюкающий» выдох), обусловленные развитием компенсаторного спазма голосовой щели на выдохе для увеличения функциональной остаточной емкости легких, препятствующей спадению альвеол. При аускультации легких выслушивается резко ослабленное или бронхиальное дыхание с рассеянными крепитирующими хрипами [12, 24].

Ведущим клинико-патогенетическим звеном уже развившейся врожденной пневмонии также является ДН, приводящая к гипоксии, гиперкапнии, смешанному ацидозу [25, 30, 31]. Клинические проявления врожденной пневмонии (помимо общей симптоматики) часто аналогичны таковым при РДСН. Одним

из отличий является возможное прогрессирующее ухудшение состояния с нарушениями гемодинамики и микроциркуляции – бледность и «мраморность» кожи. Наблюдаются признаки РДС (втяжение податливых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, цианоз). При врожденной пневмонии отмечают нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта (нередко динамическая кишечная непроходимость), гепатолиенальный синдром. Снижение глубины дыхания приводит к уменьшению альвеолярной вентиляции, накоплению недоокисленных продуктов и развитию ацидоза. Однако чем меньше гестационный возраст ребенка, тем менее выражены специфические признаки, связанные с поражением легких [44–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор современной отечественной и зарубежной литературы по теме развития и прогрессирования ДН у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде демонстрирует прикладную медико-социальную актуальность и практическую значимость для всей мультидисциплинарной перинатальной науки. Вопросы совершенствования диагностики и верификации клинико-этиологических вариантов ДН у глубоконедоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных являются чрезвычайно важной клинической проблемой неонатальной реаниматологии, требующей дальнейших научно-практических изысканий заинтересованных исследователей – клинических ординаторов, аспирантов, практических врачей.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под ред. Д.Ю.Овсянникова, Н.А.Геппе, А.Б.Малахова, Д.Н.Дегтярева. М.: Изд-во: «Российский Университет дружбы народов», 2020; 175 с. [Bronchopulmonary dysplasia. Monograph. Ed. by D.Yu. Ovsyannikov, N.A. Gepp, A.B. Malakhova, D.N. Degtyareva. M.: «Peoples Friendship University of Russia», 2020; p 175. (in Russ.)].
2. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А. Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6 (3): 74–98 [Ovsyannikov D.Yu., Kravchuk D.A., Nikolaeva D.Yu. Clinical pathophysiology of the respiratory system in preterm infants. *Neonatology: news, opinions, training*. 2018; 6 (3): 74–98 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003
3. Деметьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии. *Пульмонология*. 2002; 1: 6–12 [Demytyeva G.M. Pulmonological problems in neonatology. *Pulmonology*. 2002; 1: 6–12 (in Russ.)].
4. Gomella T.L., Eyal F.G., Favez B.-M. *Neonatology. Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 8th ed. McGraw Hill Lange, 2020, p. 1474.
5. Руководство по перинатологии: в 2 т. Ред. Д.О. Иванов. СПб.: Информ-Навигатор, 2019 [Guide to perinatology in 2 vol. Ed. D.O. Ivanov. Spb.: Inform-Navigator, 2019 (in Russ.)].

6. Fox G., Hoque N., Watts T. Oxford Handbook of Neonatology. 2nd ed. Oxford University Press, 2017; p. 553.
7. Examination of the newborn: an evidence – based guide. Ed. by A. Lomax. 2nd ed. Wiley Blackwell, p. 247.
8. Михайлов А.В., Иванов Д.О. Плод и новорожденный как пациенты. СПб: ИД «Петрополис», 2015; 1272 с. [Mikhailov A.V., Ivanov D.O. The Fetus and Neonates as the Patients. St.Petersburg: PH «Petropolis», 2015; 1272 p. (in Russ.).]
9. Капитан Т.В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми: учебник для вузов. 6-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2019; 896 с. [Kapitan T.V. Propedeutics of childhood illnesses with childcare: a textbook. M.: MEDpress-inform, 2019; 896 p. (in Russ.).]
10. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017; Т. 1; 460 с. [Respiratory medicine: manual: in 3 volumes. Ed. A.G. Chuchlina. 2nd ed., M.: Litterra, 2017; Vol. 1; 460 p. (in Russ.).]
11. Интенсивная терапия в педиатрии. Под ред. В.А. Михельсона. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 552 с. [Intensive care in pediatrics. Ed. by V.A. Mikhelson. M.: GEOTAR-Media, 2008; 552 p. (in Russ.).]
12. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии: учебник. Под ред. В.А. Михельсона, В.А. Гребенникова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 512 с. [Anesthesiology and intensive care in pediatrics: textbook. Ed. V.A. Mikhelson, V.A. Grebennikova. 3rd ed., revised and add. M.: MEDpress-inform, 2009; 512 p. (in Russ.).]
13. Детская анестезиология. Под ред. А.Д. Кэя, Ч.Д. Фокса, Д.Х. Диаса. Пер. с англ. под ред. С.М. Степаненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 648 с. [Essentials of Pediatric Anesthesiology. Ed. by A.D. Kaye, C.J. Fox, J.H. Diaz. M.: GEOTAR-Media, 2018; 648 s. (in Russ.).]
14. Polin R.A., Yoder M.C. Workbook in practical neonatology, 6th ed. Elsevier, Inc, 2020; p. 360.
15. Интенсивная терапия и анестезия у детей. Практическое руководство. Пер. с англ. Изд-во: «Северодвинская типография», 2017; 464 с. [Intensive care and anesthesia in children. A practical guide. Transl. from engl. Publishing house: «Severodvinsk printing house», 2017; 464 p. (in Russ.).]
16. Детская пульмонология: национальное руководство. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 960 с. [Pediatric Pulmonology: National Guide. Ed. B.M. Blokhin. M.: GEOTAR-Media, 2021; 960 p. (in Russ.).]
17. Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия в педиатрии. Учеб. пособ. Под ред. В.В. Лазарева, В.А. Гребенникова. М.: Аксиом графика юнион, 2020; 400 с. [Anesthesiology, reanimatology and intensive care in pediatrics: textbook. Ed. by V.V. Lazarev, V.A. Grebennikov. M.: Axiom Grifex Union, 2020; 400 p. (in Russ.).]
18. Уэст Дж. Патофизиология органов дыхания. Пер. с англ. под ред. А.И. Синопальникова. М.: БИНОМ, 2008; 232 с. [West J. Pathophysiology of the respiratory system. Transl. from engl. Ed. by A.I. Sinopalnikov. M.: BINOM, 2008; 232 p. (in Russ.).]
19. Патофизиология: учебник: в 2 т. Под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; Т.2; 592 с. [Pathophysiology: textbook: in 2 volumes. Ed. V.V. Novitsky, O.I. Urazova. 5th ed., rev. and add. M.: GEOTAR-Media, 2018; Vol. II; 592 p. (in Russ.).]
20. Расстройства дыхания у детей. Пер. с англ. Под ред. Дж.А.Грегори. М.: Медицина, 1984; 232 с. [Respiratory Disorders in Children. Transl. from engl. Ed. J.A. Gregory. M.: Medicine, 1984; 232 p. (in Russ.).]
21. Сумин С.А., Шаповалов К.Г. и др. Анестезиология – реаниматология. Учебник для подготовки кадров высшей квалификации. В 2 т. Т. II. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018; 744 с. [Sumin S.A., Sharovalov K.G. et al. Anesthesiology – resuscitation: A textbook for training highly qualified personnel: in 2 volumes. v. II. M.: Medical information Agency, 2018; 744 p. (in Russ.).]
22. Интенсивная терапия: национальное руководство. В 2 т. Под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; Т.2; 1056 с. [Intensive care: national leadership. 2 t. Ed. I.B. Zabolotskikh, D.N. Protsenko. 2nd ed., revised. and add. M.: GEOTAR-Media, 2020; V.2; 1056 p. (in Russ.).] DOI: 10.33029/9704-5018-5-ICNG-2020-1-1056
23. Lucky J., Gautham K.S. et al. Clinical Guidelines in Neonatology. New York: Mc Graw Hill, 2019; 648 p.
24. Неотложная педиатрия: национальное руководство. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 832 с. [Emergency Pediatrics: National Guide. Ed. B.M. Blokhin. M.: GEOTAR-Media, 2017; 832 p. (in Russ.).]
25. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., и др. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Пер с англ. Под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Т.1. М.: Логосфера, 624 с. [Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., et al. Transl. from engl. Ed. E.A. Kogan. In 3 vol. Vol.1. M.: logosfera, 2014. 624 p. (in Russ.).]
26. Педиатрия: учебник для медицинских вузов. Под ред. Н.П. Шабалова. 7-е изд. испр. и доп. СПб: СпецЛит, 2019; 943 с. [Pediatrics: textbook for medical universities. Ed. N.P. Shabalov. 7th ed. revision and add. St.Petersburg: SpetsLit, 2019; 943 p. (in Russ.).]
27. Интенсивная терапия: национальное руководство. В 2 т. Под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; Т.1; 1152 с. [Intensive care: national leadership. 2 t. Ed. I.B. Zabolotskikh, D.N. Protsenko. 2nd ed., revised. and add. M.: GEOTAR-Media, 2020; V.1; 1152 p. (in Russ.).]
28. Александрович Ю.С., Блинов С.А., Пшениснов К.В., и др. Критерии тяжести поражения легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 1: 52–7 [Aleksandrovich Yu.S., Blinov S.A., Pshenisnov K.V. et al. Evaluation of the lung disease severity in infants with respiratory distress syndrome. *Anesthesiology and reanimatology*. 2014; 1: 52–7 (in Russ.).]
29. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Котик И.Е. и др. Клинико-рентгенологические особенности синдрома дыхательных расстройств и пневмоний у глубоко недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003; 2 (5–6): 16–20 [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Kotik I.E. et al. Clinical and x-ray features of respiratory distress syndrome and pneumonias in extremely premature infants. *Gynaecology, Obstetrics and Perinatal Medicine*. 2003; 2 (5–6): 16–20 (in Russ.).]
30. Fanaroff A.A., Fanaroff J.M. Klaus and Fanaroff's care of the high-risk neonate. 7th ed. Elsevier, Inc, 2020; p. 527.
31. Merenstein Gardner's handbook of neonatal intensive care nursing: an interprofessional approach. Ed. S.L. Gardner, B.S. Carter, M. Enzman-Hines, S. Niermeyer. 9th ed. Elsevier, Inc., 2021; p. 1238.
32. Клинические рекомендации. Неонатология. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 320 с. [Clinical guidelines. Neonatology. Ed. N.N. Volodina, D.N. Degtyareva, D.S. Kryuchko. M.: GEOTAR-Media, 2019; 320 p. (in Russ.).]
33. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 240 с. [Selected clinical guidelines for neonatology. Ed. E.N. Baybarina, D.N. Degtyareva. M.: GEOTAR-Media, 2016; 240 p. (in Russ.).]
34. Ильенко Л.И. и др. Недоношенные дети: учебное пособие. М.: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2020; 136 с. [Ilyenko L.I. et al. Premature babies: textbook. M.: Pirogov National Research Medical University, 2020; 136 p. (in Russ.).]
35. Завьялов О.В., Чабидзе Ж.Л., Дементьев А.А. и др. Респираторный дистресс-синдром новорожденных у глубоко недоношенных детей: эпидемиология, патогенез, клиника и перинатальные факторы риска. *Врач*. 2020; 31 (8): 24–31 [Zavyalov O., Marenkov V., Dementyev A. et al. Treatment for neonatal respiratory distress syndrome in extremely low-birth weight premature infants: selection of respiratory support. *Vrach*. 2020; 31 (8): 24–31 (in Russ.).] DOI: 10.29296/25877305-2020-08-09
36. Завьялов О.В., Маренков В.В., Дементьев А.А. и др. Синдром дыхательных расстройств у детей с экстремально низкой массой тела при рождении: особенности проведения неинвазивной респираторной терапии в раннем неонатальном периоде. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15 (6): 94–102 [Zavyalov O.V., Marenkov V.V., Dementyev A.A. et al. The syndrome of respiratory disorders in children with extremely low birth weight: features of non-invasive respiratory therapy in the early neonatal period. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020; 15 (6): 94–102 (in Russ.).] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-94-102
37. Завьялов О.В. Роль дифференцированного подхода при проведении респираторной терапии у детей с экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде. Тез. докл. научно-практ. конф. молодых ученых. 21–22 декабря 2020 г. М.: ЦГМА, 2021; 111 с. [Zavyalov O.V. The role a differentiated approach in respiratory therapy in children with extremely low body in the early neonatal period. Abstracts of the scientific-practical conference of young scientists. December 21–22, 2020. M.: FSBI DPO «TsGMA», 2021; 111 p. (in Russ.).]
38. Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательство и опыт. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2021; 768 с. [Maier R.F., Obladen M. Neugeborenen – intensivmedizin. Evidenz und Erfahrung. Transl. From German. M.: MEDpress-inform, 2021; 768 s. (in Russ.).]
39. Эйгенсон О.Б., Рюмина И.И., Малашина О.А. Нарушения гемодинамики у новорожденных детей при синдроме дыхательных расстройств. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1993; 38 (4): 6–8 [Eigenson O.B., Ryumina N.I., Malashina O.A. Hemodynamic disorders in newborns with respiratory disorders syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 1993; 38 (4): 6–8 (in Russ.).]

40. Перепелица С.А., Короткая М.В., Павленко О.В. и др. Изменения внутрисердечной гемодинамики у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 1: 37–40 [Perpelitsa S.A., Korotkaya M.V., Pavlenko O.V. et al. Intracardiac hemodynamic changes in the newborn with respiratory distress syndrome. *Anesthesiology and reanimatology*. 2009; 1: 37–40 (in Russ.)].

41. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. и др. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2010; 6: 53–8 [Perpelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. et al. Prenatal Lung Morphogenesis and Prerequisites for the Development of Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates. *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; 6: 53–8 (in Russ.)].

42. Дементьева Г.М., Вельтищев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. Лекция для врачей. 2-е изд. М.: Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2011; 75 с. [Demytyeva G.M., Veltitshev Yu. E. Prevention of adaptation disorders and diseases of newborns. Lecture for doctors. 2nd ed. M.: Moscow Scientific Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 2011; 75 p. (in Russ.)].

43. Фомичев М.В., Мельне И.О. Новорожденные: терапия тяжелых инфекций. М.: Логосфера, 2016; 216 с. [Fomichev M.V., Melne I.O. Newborns: therapy of severe infections. M.: Logosfera, 2016; 216 p. (in Russ.)].

44. Хувен Т.А., Полин Р.А. Пневмония. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3: 39–49 [Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017; 3: 39–49 (in Russ.)].

45. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Запелалова Е.Ю. и др. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 178–85 [Boyotsova E.V., Ovsyannikov D.Y., Zapevalova E.Yu. et al. Problems and controversial issues in diagnostics of pneumonia in newborns. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 178–85 (in Russ.)].

46. Рюмина И.И., Эйгенсон О.Б., Житова Е.П. и др. Особенности течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей различного гестационного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1995; 1: 43–6 [Rumina I.I., Eigenson O.B., Zhitova E.P. et al. Clinical course the respiratory distress syndrome in preterm babies of different gestation age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 1995; 1: 43–6 (in Russ.)].

47. Виноградова И.В., Белова А.Н., Игнатьева Е.Н. и др. Дыхательные нарушения у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (6): 13–7 [Vinogradova I.V., Belova A.N., Ignateva E.N. et al. Respiratory disorders in infants with VLBW and ELBW. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2014; 7 (6): 13–7 (in Russ.)].

48. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Дыхательная недостаточность у недоношенных детей, рожденных от многоплодной беременности. *Общая реаниматология*. 2010; 6: 18–24 [Perpelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratory Failure in Premature Babies Born from Multiple Pregnancy. *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; 6: 18–24 (in Russ.)].

49. Сулян А.М., Саргсян А.Б., Дрампян Т.С. и др. Критерии диагностики внутриутробной пневмонии новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 1994; 4: 34–7 [Sulyan A.M., Sargsyan A.B., Drampyan T.S. et al. Criteria for the diagnosis of intrauterine pneumonia in newborns. *Pediatrics*. 1994; 4: 34–7 (in Russ.)].

50. Блохин Б.М. Острая дыхательная недостаточность у детей. *Лечебное дело*. 2008; 4: 34–44 [Blokhin B.M. Acute respiratory failure in children. *Lechebnoe delo*. 2008; 4: 34–44 (in Russ.)].

RESPIRATORY FAILURE IN EXTREMELY PREMATURE BABIES: ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL FEATURES, RISK FACTORS, AND CLINICAL VARIANTS OF THE COURSE IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

O. Zavyalov^{1, 2}; **Professor I. Ignatko**^{2, 4}, *Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences, MD; Professor I. Pasechnik*¹, *MD; Professor B. Babaev*³, *MD; A. Demytyev*^{2, 3}, *Candidate of Medical Sciences; Zh. Chabaidze*³, *Candidate of Medical Sciences*

¹Central State Medical Academy, Presidential Administration of Russia, Moscow

²S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

The paper deals with the embryology, anatomy, and physiology of the respiratory system, which are considered in the context of clinical significance for the practical activities of neonatal anesthesiologists and resuscitators. It gives the definition, classification, and degree of respiratory failure (RF). The pathogenetic predictors and perinatal risk factors for the progression of and the features of the clinical picture of RF have been studied in extremely premature babies. The paper shows the neonatal diagnostic criteria for and the clinical assessment of the severity of respiratory distress syndrome. It discusses the most common clinical and etiological variants of RF: newborn respiratory distress syndrome and congenital pneumonia, which are characteristic for extremely premature babies in the early neonatal period.

Key words: neonatology, congenital pneumonia, respiratory failure, premature newborns, early neonatal period, newborn respiratory distress syndrome, neonatal intensive care unit.

For citation: Zavyalov O., Ignatko I., Pasechnik I. et al. Respiratory failure in extremely premature babies: anatomical and physiological features, risk factors, and clinical variants of the course in the early neonatal period. *Vrach*. 2021; 32 (4): 22–30. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-04>

Об авторах/About the authors: Zavyalov O.V. ORCID: 0000-0002-1403-6560; Ignatko I.V. ORCID: 0000-0002-9945-3848; Pasechnik I.N. ORCID: 0000-0002-8121-4160; Demytyev A.A. ORCID: 0000-0002-7640-1172; Chabaidze Zh.L. ORCID: 0000-0002-2192-796x

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-05>

Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 2

А.М. Чаулин^{1, 2},
Н.А. Свечков^{1, 2},
С.Л. Волкова¹

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара

²Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) рассматривается в качестве многообещающей терапевтической мишени для разработки новых групп лекарственных препаратов, направленных на лечение и профилактику дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящая статья является продолжением ранее начатого обсуждения основных групп ингибиторов PCSK9¹. В статье подробно рассматриваются механизмы действия и клиническая эффективность следующих групп препаратов: низкомолекулярных ингибиторов PCSK9, миметических пептидов и вакцин против PCSK9.

Ключевые слова: кардиология, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, атеросклероз, холестерин, липопротеиды низкой плотности, рецепторы липопротеидов низкой плотности, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы PCSK9, миметические пептиды, вакцина.

Для цитирования: Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 2. *Врач.* 2021; 32 (4): 31–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-05>

Нарушения обмена липидов занимают одно из ключевых мест в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в связи с чем важным направлением современных исследований является поиск новых молекул, которые принимают участие в регуляции метаболизма жиров. Одной из таких важных регуляторных молекул является открытая в 2003 г. белковая молекула, обладающая ферментативной ак-

¹Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1. *Врач.* 2021; 32 (3): 21–6 [Chaulin A., Svecchov N., Volkova S. Main groups of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 1. *Vrach.* 2021; 32 (3): 21–6 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-04>

тивностью — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [1, 2]. Помимо важного терапевтического значения, заключающегося в возможностях использования ингибиторов PCSK9 в качестве лечебно-профилактических препаратов для ведения пациентов с ССЗ, PCSK9 также имеет и огромную диагностическую ценность в качестве раннего биомаркера атеросклероза [3] и прогнозирования течения ряда острых ССЗ, включая острый инфаркт миокарда [4, 5].

В перспективе использование ингибиторов PCSK9 имеет важное значение не только для лечения и профилактики ССЗ, но и для ряда других патологических состояний, в патогенезе которых PCSK9 также принимает весомое участие, в частности, воспалительных (сепсис), онкологических и нейродегенеративных заболеваний [6]. Учитывая сказанное, трудно переоценить значимость изучения и разработки данных препаратов для практического здравоохранения. В настоящее время создано большое количество препаратов, ингибирующих PCSK9 на разных уровнях, в частности, препараты, подавляющие ранние этапы биосинтеза (транскрипции и трансляции) PCSK9, средства, угнетающие секрецию PCSK9 в кровотоки, соединения, блокирующие взаимодействие PCSK9 с рецепторами липопротеидов низкой плотности (рЛПНП) и ряд других. Препараты, ингибирующие PCSK9, различаются как по механизму действия, так и по химическому строению, на основании чего их можно систематизировать в отдельные группы. В первой части статьи нами рассмотрены: анти-PCSK9 моноклональные антитела (МАТ), инактивирующие фермент PCSK9; антисмысловые олигонуклеотиды; малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК), специфически ингибирующие экспрессию гена, кодирующего PCSK9 [7]. В данной статье мы рассмотрим следующие группы препаратов: низкомолекулярные ингибиторы PCSK9; миметические пептиды; вакцины против PCSK9. При обсуждении групп препаратов основное внимание уделяется механизмам действия и клинической эффективности.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ PCSK9

В зависимости от механизма действия низкомолекулярные ингибиторы PCSK9 условно можно разделить на следующие группы:

- ингибирующие функцию PCSK9;
- блокирующие биосинтез PCSK9;
- угнетающие секрецию PCSK9.

Низкомолекулярные ингибиторы, блокирующие функцию PCSK9 (нарушающие взаимодействие PCSK9 с рЛПНП). Группа низкомолекулярных ингибиторов по сравнению с анти-PCSK9 МАТ имеет свои преимущества и недостатки. По сравнению с МАТ, являющимися белковыми, то есть крупномолекулярными соединениями, производство низкомолекулярных химических со-

единений относительно недорого. Кроме того, основным путем введения низкомолекулярных соединений является пероральный способ, в связи с чем разработка подобных химических агентов, специфически ингибирующих PCSK9, является весьма многообещающей стратегией для предотвращения взаимодействия PCSK9 и рЛПНП. Однако этот подход остается проблематичным, поскольку сложно сконструировать небольшие молекулы, которые будут специфически связываться с местом взаимодействия между каталитической субъединицей PCSK9 и EGF-A-подобным доменом рЛПНП [8, 9]. Кроме того, небольшие молекулы обычно имеют низкую стабильность, селективность и эффективность. К числу недостатков следует также отнести меньшую специфичность низкомолекулярных ингибиторов PCSK9 по сравнению с МАТ против PCSK9, что увеличивает риск развития побочных лекарственных реакций и аллостерических эффектов на различные внутриклеточные функции PCSK9 [1, 9].

Несмотря на указанные недостатки, недавно создана небольшая биологическая молекула (около 22 кДа) для подкожного введения – DS-9001a (Daiichi Sankyo, Япония / Pieris Pharmaceuticals, США). DS-9001a состоит из связывающего альбумин домена, соединенного с искусственным липокалиновым мутеином. Структура липокалина обеспечивает высокую структурную пластичность места связывания и обеспечивает эффективное и специфическое распознавание целевого белка PCSK9 [10]. Согласно результатам экспериментальных исследований DS-9001a сильно ингибирует связывание PCSK9 с рЛПНП и ослабляет деградацию рЛПНП. Так, однократная инъекция препарата DS-9001a привела к снижению на 62% концентрации ЛПНП; эффект сохранялся до 21 дня у яванских макак [11].

Препарат DS-9001a можно производить с использованием бактериальной экспрессирующей системы, что значительно снижает стоимость производства. Кроме того, малый размер и высокая растворимость DS-9001a позволяют вводить повышенные концентрации препарата при меньших объемах, чем у МАТ [12]. В одном из исследований показана высокая безопасность и переносимость DS-9001a на здоровых добровольцах. При этом фармакокинетический / фармакодинамический анализ выявил дозозависимое снижение уровней свободного PCSK9 и ЛПНП в сыворотке крови. Эффективный период полувыведения DS-9001a составляет примерно 12,5 сут [13]. Таким образом, препарат DS-9001a может быть перспективным терапевтическим вариантом и альтернативой терапии анти-PCSK9 МАТ (алирокумаб, эволокумаб). Последующие клинические исследования на более крупных контингентах пациентов позволят уточнить данные об эффективности и безопасности DS-9001a.

Низкомолекулярные ингибиторы, блокирующие биосинтез PCSK9. Механизм действия данной группы низ-

комолекулярных ингибиторов основан на подавлении биосинтеза PCSK9 в гепатоцитах на этапах экспрессии гена (транскрипции) и трансляции матричной РНК (мРНК) PCSK9 на рибосомах. В настоящее время основное внимание исследователей сосредоточено на нескольких препаратах данной подгруппы.

Механизм действия одного из препаратов связан с функционированием белка-переносчика сложных эфиров холестерина – СЕТР. В нормальных физиологических условиях СЕТР передает эквивалентное количество триглицеридов липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) и способствует транспорту сложного эфира холестерина от ЛПВП к липопротеидам, содержащим аполипопротеин В, таким как липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП [14]. Следовательно, ингибитор СЕТР увеличивает уровни холестерина ЛПВП и снижает уровни холестерина ЛПНП. К-312 – один из недавно разработанных ингибиторов СЕТР (Kowa Company, Япония), он снижает экспрессию PCSK9 в гепатоцитах за счет уменьшения активных форм белков, связывающих стерол-регуляторный элемент (SREBP-1 и SREBP-2), которые регулируют активность промотора PCSK9 [15]. В естественных условиях лабораторным кроликам, получавшим холестерин, вводили К-312 в течение 2 нед, что привело к снижению на 63% уровней мРНК PCSK9 в печени, достоверному уменьшению уровней ЛПНП по сравнению с группой животных, не получающих данный препарат (соответственно $193,0 \pm 36,5$ мг/дл и $272,5 \pm 42,2$ мг/дл) и значимому повышению уровней ЛПВП (соответственно $93,3 \pm 14,7$ мг/дл и $29,9 \pm 3,7$ мг/дл). По мнению исследователей, препарат К-312 может снижать не только уровни холестерина ЛПНП, но и экспрессию PCSK9 посредством механизма, независимого от ингибирования СЕТР. Следовательно, это соединение может служить новым эффективным средством лечения гиперхолестеринемии и, возможно, профилактики ССЗ.

Другой препарат из данной подгруппы – PF-06446846 (Pfizer, США) представляет собой активную небольшую молекулу, которая прямо и избирательно ингибирует трансляцию мРНК PCSK9 на рибосоме. Ее активность зависит от аминокислотной последовательности растущей цепи внутри рибосомы. При пероральном введении PF-06446846 снижает уровни PCSK9 и ЛПНП в плазме крови без симптомов токсичности для печени [16]. Этот многообещающий подход ингибирования биосинтеза PCSK9 может стать эффективным терапевтическим средством для лечения и профилактики ССЗ [17].

В последнее время значительное внимание привлекают соединения, выделенные из растений. Берберин – это естественное соединение, снижающее уровень холестерина, изохинолиновый растительный алкалоид, выделенный из ряда растений (барбарис, корни Колумба), в настоящее время получаемый из кор-

ней культивируемого лекарственного растения *Coptis chinensis*. Берберин оказывает различные фармакологические и терапевтические эффекты на метаболизм углеводов и липидов, сахарный диабет, иммунную систему, эндотелий, сердечно-сосудистую систему и др. [18]. В нескольких исследованиях показано, что берберин усиливает экспрессию гена, кодирующего рЛПНП, независимо от внутриклеточного уровня холестерина и подавляет транскрипцию PCSK9. В исследовании W. Kong и соавт. продемонстрировано, что пероральный прием берберина снижает на 29% уровень общего холестерина в плазме, триглицеридов — на 35%, ЛПНП — на 25% [19]. Синтез PCSK9 контролируется на уровне транскрипции с помощью SREBP и ядерного фактора гепатоцитов-1 α (HNF-1 α), которые функционируют совместно с SREBP-2 для трансактивации промотора PCSK9 [20]. Берберин одновременно снижает уровни HNF-1 α и SREBP-2, что приводит к сильному подавлению трансактивации PCSK9. Кроме того, *in vitro* берберин снижает уровни мРНК PCSK9 в зависимости от времени и дозы [21]. Этот механизм может отрицательно влиять на метаболизм ЛПНП, потому что белки SREBP-1 и -2 также важны для увеличения транскрипции рЛПНП; однако показано, что берберин повышает экспрессию рЛПНП независимо от SREBP через посттранскрипционный механизм, который стабилизирует мРНК рЛПНП *in vivo* [22]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для уточнения точного механизма ингибирования PCSK9 берберинем, прежде чем берберин сможет перейти на следующую стадию разработки лекарственных препаратов в качестве новой терапевтической молекулы для снижения уровней ЛПНП.

Олеаноловая кислота — это пентациклический три-терпеноид, встречающийся в природе и широко распространенный в растениях и лекарственных травах в виде свободной кислоты или сапонинового агликона [22]. Он оказывает противоопухолевое, гепатопротективное, гиполипидемическое [23], антиоксидантное, противовоспалительное [24, 25], эндотелиально-защитное действия [26]. Некоторые исследования демонстрируют, что использование олеаноловой кислоты снижает уровень общего холестерина в сыворотке крови, ЛПНП, триглицеридов и свободных жирных кислот у мышей. Кроме того, показано, что олеаноловая кислота снижает уровни мРНК PCSK9 *in vitro* в зависимости от времени и дозы [27]. Однако механизм ингибирования PCSK9 и его применимость в качестве ингибитора PCSK9 пока не изучены.

Низкомолекулярные ингибиторы, блокирующие секрецию PCSK9. После этапа биосинтеза (трансляции) PCSK9 транспортируется в эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи, где молекула PCSK9 подвергается посттрансляционным модификациям, после чего секретируется в кровоток. Мутация с потерей функции в продомене приводит к ингибированию се-

креции PCSK9 вследствие нарушения переноса белков [28]. Ингибирование путей и соединений, которые являются основными медиаторами секреции PCSK9, может препятствовать достижению PCSK9 клеточной поверхности, что, в свою очередь, можно использовать для сохранения экспрессии рЛПНП в печени и последующего снижения уровней ЛПНП в плазме крови. На данный момент установлено, что важную роль в секреции PCSK9 играют белки сортилин и Sec24a.

Белок сортилин кодируется геном *SORT1*, который является высокоаффинным сортирующим рецептором PCSK9 и влияет на уровень холестерина. Он преимущественно локализуется с PCSK9 в транссети Гольджи. Сортилин способствует клеточной секреции PCSK9 на позднем секреторном пути от транссети Гольджи к плазматической мембране [29]. Наиболее сильное взаимодействие между сортилином и PCSK9 происходит при pH=6,5 и полностью исчезает при pH=5,5. Таким образом, сортилин связывает PCSK9 в транссети Гольджи (при pH=6,5) и высвобождает его в секреторных пузырьках (pH=5,5). Повышенные внутриклеточные уровни PCSK9 и сниженные уровни циркулирующего PCSK9 наблюдаются у лабораторных мышей с дефицитом сортилина. Эти эффекты повышают уровни рЛПНП в печени и снижают уровни ЛПНП в плазме крови. С другой стороны, сверхэкспрессия сортилина человека в печени увеличивает уровни циркулирующего PCSK9 и снижает уровни рЛПНП в печени, увеличивая уровни ЛПНП в плазме. Более того, в когортных исследованиях на людях наблюдается значимая положительная корреляция между сортилином и PCSK9, что позволяет предположить, что экспрессия сортилина влияет на циркулирующие уровни PCSK9 [29, 30]. Кроме того, сортилин связан не только с нарушением регуляции метаболизма липопротеидов, но также с развитием сахарного диабета типа 2 и прогрессированием атеросклероза. Эти данные свидетельствуют о том, что сортилин может быть потенциальной терапевтической мишенью для снижения риска развития атеросклероза и сахарного диабета. Однако сортилин также необходим для правильного функционирования нейронов нервной системы, поэтому следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности использования ингибиторов сортилина в качестве терапевтических средств [31, 32].

Sec24a — белок, который включен в покрытые оболочкой везикулы белкового комплекса II, необходимого для транспортировки молекулы PCSK9 из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи. У мышей с дефицитом Sec24a наблюдаются пониженные уровни PCSK9 в плазме и повышенные уровни PCSK9 в печени, что приводит к увеличению экспрессии рЛПНП на поверхности гепатоцитов. Кроме того, сверхэкспрессия Sec24a способствует секреции PCSK9 [33, 34]. Фармакологическое ингибирование функции

Sec24a может быть полезным альтернативным потенциальным подходом к ингибированию секреции PCSK9. Однако стоит отметить, что для предотвращения нецелевых побочных эффектов важно идентифицировать другие белки, которым Sec24a также необходим для секреции.

Кверцетин – фитохимическое соединение, которое преимущественно встречается в виде кверцетин-3-О-глюкозида в широком спектре фруктов и овощей. Показано, что пероральный прием кверцетин-3-О-глюкозида приводит к снижению уровня общего холестерина и ЛПНП [35, 36]. Изучение механизма, лежащего в основе данного гипополипидемического действия, показало, что кверцетин снижает секрецию PCSK9 и увеличивает экспрессию рЛПНП, что приводит к увеличению захвата ЛПНП гепатоцитами и, соответственно, снижению концентрации ЛПНП в плазме крови. Кроме того, сообщается, что кверцетин не влияет на экспрессию Sec24a, но значительно подавляет внутриклеточный уровень сортилина (на 50%) и уровень его мРНК (на 40%) [37]. Однако в другом исследовании показано, что кверцетин не влияет на экспрессию PCSK9 у мышей, получавших диету с низким содержанием холестерина. У мышей, получавших диету с высоким содержанием холестерина, наблюдалось снижение циркулирующего PCSK9 и соответствующее увеличение клеточных уровней рЛПНП в ответ на прием кверцетина [36]. Эти наблюдения предполагают, что добавление кверцетина к диете с высоким содержанием холестерина приводит к регуляции экспрессии и секреции PCSK9 путем ингибирования экспрессии сортилина. Ингибирование последнего приводит к клиренсу ЛПНП за счет увеличения рЛПНП в печени и обращения вспять гиперхолестеринемии, вызванной диетой. Дальнейшие исследования влияния кверцетина на метаболизм липидов могут способствовать улучшению тактики ведения пациентов, страдающих дислипидемией.

МИМЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Миметические пептиды – это небольшие аминокислотные последовательности (фрагменты белка), разработанные для биологической имитации пептидной структуры целевого белка. Несколько пептидов, которые имитируют связывающие домены EGF-A или EGF-AB рЛПНП, были разработаны как конкурентные ингибиторы PCSK9. Они связываются с каталитическим доменом PCSK9 и ограничивают взаимодействие между PCSK9 и рЛПНП [38]. Показано, что синтетический пептид, имитирующий EGF-A домен рЛПНП, ингибирует PCSK9-опосредованную деградацию рЛПНП и поддерживает захват ЛПНП из крови в зависимости от дозы [39, 40]. Кроме того, недавно синтезирован усеченный аналог данного пептида, состоящий всего из 26 аминокислот, который также препятствует взаимодействию PCSK9

с рЛПНП, за счет чего происходит снижение концентрации ЛПНП в сыворотке крови [41]. Сообщается также о разработке миметического пептида, имитирующего EGF-A домен с мутацией H306Y, что способствует увеличению аффинности данного пептида к PCSK9 [42].

Препарат Пер2-8 также представляет собой небольшую пептид, который имитирует вторичные структурные элементы домена EGF-A, препятствуя взаимодействию между PCSK9 и рЛПНП [43]. В качестве альтернативы для создания миметических пептидов можно использовать структурные фрагменты, включающие каталитический домен, продомен или С-концевой домен PCSK9. В проведенных исследованиях [44, 45] продемонстрировано, что миметики, полученные из фрагментов PCSK9, уменьшают PCSK9-опосредованную деградацию рЛПНП *in vivo*.

В организме человека также обнаружены соединения, которые являются антагонистами PCSK9, и соответственно могут представлять интерес в плане создания лекарственных препаратов. Повышение их активности или разработка на основе их структуры миметических пептидов представляет значительный интерес в плане создания гипополипидемических препаратов.

Аннексин А2 (ANXA2) – внеклеточный эндогенный антагонист, который взаимодействует с С-концевым доменом PCSK9 и является естественным ингибитором связывания PCSK9 с рЛПНП [46, 47]. Высокие уровни ANXA2 присутствуют в тканях легких, поджелудочной железы, толстой кишки и надпочечников, тогда как низкие уровни этого антагониста отмечаются в печени, почках и селезенке. ANXA2 может специфически связываться с С-концевым доменом PCSK9 на поверхности клетки и ингибировать PCSK9-опосредованную деградацию рЛПНП. Согласно результатам экспериментального исследования, у мышей с нокаутом ANXA2 наблюдалось увеличение в 2 раза уровней циркулирующего PCSK9 и в 1,5 раза – уровней ЛПНП, в дополнение к снижению уровней белка рЛПНП на 50% во внепеченочных тканях. С другой стороны, сверхэкспрессия ANXA2 в печени приводит к увеличению уровня белка рЛПНП в основном во внепеченочных тканях [47]. Также разработан миметический пептид, имитирующий структуру ANXA2, который напрямую ингибирует взаимодействие между PCSK9 и рЛПНП [48]. Этот механизм может представлять собой потенциальный подход, направленный на ингибирование PCSK9.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ PCSK9

В качестве альтернативной стратегии длительного ингибирования PCSK9 разработан новый терапевтический подход, заключающийся в вакцинации против PCSK9 на основе пептидов. Вакцина PCSK9 стимулирует иммунную систему к выработке высо-

коафинных антител, специфичных к PCSK9 и способных блокировать способность PCSK9 связываться с рЛПНП. Несмотря на то, что активная вакцинация оказывает такой же терапевтический эффект, как и пассивное введение МАТ против PCSK9, эффект от вакцинации может быть достигнут при меньшем количестве инъекций и более низкой дозе без возможности вызвать нейтрализующий лекарство иммунный ответ. Учитывая меньшее количество инъекций, данный способ возможно является более выгодным в экономическом плане по сравнению с использованием МАТ.

Индукция ответа антител против PCSK9 ограничена толерантностью В-клеток; однако эффективная активация аутореактивных В-клеток провоцируется присутствием чужеродных Т-хелперных эпитопов или поливалентностью антигена [49], которые приводят к образованию высоких титров аутоантител и, соответственно, вызывают устойчивый и длительный ответ аутоантител против чужеродных антигенов. Вакцина АТ04А (Affiris AG, Австрия) против PCSK9 на основе пептидов состоит из коротких пептидных фрагментов, имитирующих фрагменты зрелого человеческого белка PCSK9, конъюгированного с чужеродным белком-носителем (гемоцианин лимфы улитки), которые распознаются эпитопами Т-хелперных клеток [50]. Аминокислотная последовательность мимотопептидов, используемых для вакцинации, отличается от нативной пептидной последовательности, на которую будет нацелена мишень, но эти пептиды все еще способны индуцировать иммунологический ответ и выработку антител с высокой специфичностью к PCSK9. Согласно полученным в ходе эксперимента данным, уровни общего холестерина и ЛПНП были снижены соответственно до 30 и 50% у мышей, иммунизированных против PCSK9. При использовании такого подхода отмечалось уменьшение на 64% атеросклеротического поражения сосудов. Кроме того, индуцированные вакциной антитела против PCSK9 имели период полужизни около 4 мес, что приводило к устойчивому значительному снижению уровней холестерина в течение по крайней мере 1 года у лабораторных мышей [51].

Один из дополнительных подходов для индукции более сильного иммунологического ответа антител против аутоантигенов включает представление аутоантигена в высокоплотном повторяющемся формате на поверхности вирусоподобных частиц (ВПЧ). ВПЧ образуются путем самосборки белка вируса без вирусной нуклеиновой кислоты, и используются для производства поливалентных вакцин. ВПЧ, представляющие PCSK9, вызывают у мышей специфичный к пептиду PCSK9 реактивный ответ с высоким титром антител. В экспериментальном исследовании установлено, что вакцина на основе ВПЧ, направленная на PCSK9, снижает уровни атерогенных ЛПНП на 30–40% у ла-

бораторных макак [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что вакцинация против PCSK9 может быть многообещающей стратегией для достижения устойчивого снижения уровней атерогенных ЛПНП. Однако для любого препарата помимо его эффективности важным аспектом является безопасность применения в краткосрочной и долгосрочной перспективе. У исследователей существуют опасения, что активная иммунизация вызовет антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность или комплемент-зависимую цитотоксичность с неспецифическим разрушением клеток [53]. На данный момент продемонстрировано, что вакцина против PCSK9 хорошо переносится в краткосрочных экспериментах и активная иммунизация не вызывает каких-либо явных побочных эффектов [51]. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимальной схемы иммунизации и оценки долгосрочной безопасности вакцин против PCSK9 [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные группы ингибиторов PCSK9 (низкомолекулярные соединения, миметические пептиды и вакцины) имеют большие перспективы для внедрения в клиническую практику. Низкомолекулярные ингибиторы на основе различий в механизме действия можно условно подразделить на 3 подгруппы: ингибирующие функцию молекулы PCSK9; угнетающие биосинтез (этапы транскрипции и трансляции PCSK9); ингибиторы секреции PCSK9. Среди препаратов этой группы особенно стоит отметить DS-9001a и K-312, которые показали высокую эффективность и безопасность в экспериментальных исследованиях на животных и здоровых добровольцах. На данный момент наличие нецелевых побочных эффектов у данных препаратов малоизучено, что является предметом последующих исследований. Кроме того, немалую практическую ценность имеют низкомолекулярные ингибиторы растительного происхождения, в частности, берберин, олеаноловая кислота и кверцетин.

Миметические пептиды, имитирующие структуру доменов рЛПНП, по механизму действия являются конкурентными ингибиторами PCSK9. Разработка данных препаратов, основанных на конкурентном ингибировании активности фермента PCSK9, представляет как теоретическое, так и важное практическое значение.

Одной из самых перспективных стратегий для длительного ингибирования PCSK9 считаются вакцины. По механизму действия они аналогичны эффектам МАТ против PCSK9, однако в отличие от последних, создают длительный иммунологический ответ, в связи с чем требуют гораздо меньшего количества инъекций и являются более выгодными в экономическом плане. Одним из весомых недостатков рассмотренных препаратов является недостаточная изученность долгосроч-

ной безопасности. Однако практически не возникает сомнений в том, что в ближайшее время большинство из препаратов данных групп пополнит арсенал гиполлипидемических средств, направленных на лечение и профилактику ССЗ.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 45–57 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (2): 45–57 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12005
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (4): 24–35 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7 (4): 24–35 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14004
3. Tóth Š., Fedačko J., Pekárová T. et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017; 6 (2): 281–9. DOI: 10.1007/s40119-017-0092-8
4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 2 (обзор литературы). *Клиническая практика*. 2020; 11 (4): 70–82 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11 (4): 70–82 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/clinpract48893
5. Bae K.H., Kim S.W., Choi Y.K. et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Metab J*. 2018; 42 (3): 207–14. DOI: 10.4093/dmj.2017.0081
6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021; 24 (1): 42–5 [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021; 24 (1): 42–5 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877313-2021-01-04
7. Чаулин А.М., Волкова С.Л., Свечков Н.А. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9): механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1. *Врач*. 2021; 32 (3): 21–6 [Chaulin A.M., Volkova S. L., Svechov N. A. Main groups of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 1. *Vrach*. 2021; 32 (3): 21–6 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-03-04
8. Lo Surdo P., Bottomley M.J., Calzetta A. et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep*. 2011; 12: 1300–5. DOI: 10.1038/embor.2011.205
9. Banerjee Y., Santos R.D., Al-Rasadi K. et al. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis*. 2016; 248: 62–75. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.018
10. Rothe C., Skerra A. Anticalin(R) proteins as therapeutic agents in human diseases. *BioDrugs*. 2018; 32: 233–43. DOI: 10.1007/s40259-018-0278-1
11. Masuda Y., Yamaguchi S., Suzuki K. et al. Generation and characterization of a novel small biologic alternative to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibodies, DS-9001a, albumin binding domain-fused anticalin protein. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018; 365: 368–78. DOI: 10.1124/jpet.117.246652
12. Gebauer M., Skerra A. Anticalins small engineered binding proteins based on the lipocalin scaffold. *Methods Enzymol*. 2012; 503: 157–88. DOI: 10.1016/B978-0-12-396962-0.00007-0
13. Seidah N.G., Prat A., Pirillo A. et al. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (3): 510–8. DOI: 10.1093/cvr/cvz003
14. Inazu A., Brown M.L., Hesler C.B. et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1234–8. DOI: 10.1056/NEJM199011013231803
15. Miyosawa K., Watanabe Y., Murakami K. et al. New CETP inhibitor K-312 reduces PCSK9 expression: a potential effect on LDL cholesterol metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015; 309: E177–190. DOI: 10.1152/ajpendo.00528.2014
16. Lintner N.G., McClure K.F., Petersen D. et al. Selective stalling of human translation through small-molecule engagement of the ribosome nascent chain. *PLoS Biol*. 2017; 15: e2001882. DOI: 10.1371/journal.pbio.2001882
17. Mullard A. Nine paths to PCSK9 inhibition. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16: 299–301. DOI: 10.1038/nrd.2017.83
18. Imanshahidi M., Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine. *Phytother Res*. 2008; 22: 999–1012. DOI: 10.1002/ptr.2399
19. Kong W., Wei J., Abidi P. et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med*. 2004; 10: 1344–51. DOI: 10.1038/nm1135
20. Li H., Dong B., Park S.W. et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009; 284: 28885–95. DOI: 10.1074/jbc.M109.052407
21. Cameron J., Ranheim T., Kulseth M.A. et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*. 2008; 201: 266–73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.004
22. Sultana N., Ata A. Oleanolic acid and related derivatives as medicinally important compounds. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008; 23: 739–56. DOI: 10.1080/14756360701633187
23. Chen S., Wen X., Zhang W. et al. Hypolipidemic effect of oleanolic acid is mediated by the miR-98-5p/PGC-1beta axis in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice. *FASEB J*. 2017; 31: 1085–96. DOI: 10.1096/fj.20161022R
24. Tsai S.J., Yin M.C. Antioxidative and anti-inflammatory protection of oleanolic acid and ursolic acid in PC12 cells. *J Food Sci*. 2008; 73: H174–178. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2008.00864.x
25. Wang X., Liu R., Zhang W. et al. Oleanolic acid improves hepatic insulin resistance via antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 376: 70–80. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.014
26. Rodriguez-Rodriguez R., Stankevicius E., Herrera M.D. et al. Oleanolic acid induces relaxation and calcium-independent release of endothelium-derived nitric oxide. *Br J Pharmacol*. 2008; 155: 535–46. DOI: 10.1038/bjp.2008.289
27. He N.Y., Li Q., Wu C.Y. et al. Lowering serum lipids via PCSK9-targeting drugs: current advances and future perspectives. *Acta Pharmacol Sin*. 2017; 38: 301–11. DOI: 10.1038/aps.2016.134
28. Zhao Z., Tuakli-Wosornu Y., Lagace T.A. et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 514–23. DOI: 10.1086/507488
29. Gustafsen C., Kjolby M., Nyegaard M. et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014; 19: 310–8. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.006
30. Hu D., Yang Y., Peng D.Q. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 61–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.064
31. Goettsch C., Kjolby M., Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38: 19–25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310292
32. Nykjaer A., Lee R., Teng K.K. et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 2004; 427: 843–8. DOI: 10.1038/nature02319
33. Debose-Boyd R.A., Horton J.D. Opening up new fronts in the fight against cholesterol. *Elife*. 2013; 2: e00663. DOI: 10.7554/eLife.00663
34. Chen X.W., Wang H., Bajaj K. et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion. *Elife*. 2013; 2: e00444. DOI: 10.7554/eLife.00444

35. Jung C.H., Cho I., Ahn J. et al. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res.* 2013; 27: 139–43. DOI: 10.1002/ptr.4687
36. Mbikay M., Mayne J., Sirois F. et al. Mice fed a high-cholesterol diet supplemented with quercetin-3-glucoside show attenuated hyperlipidemia and hyperinsulinemia associated with differential regulation of PCSK9 and LDLR in their liver and pancreas. *Mol Nutr Food Res.* 2018; 62: e1700729. DOI: 10.1002/mnfr.201700729
37. Mbikay M., Sirois F., Simoes S. et al. Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture. *FEBS Open Biol.* 2014; 4: 755–62. DOI: 10.1016/j.fob.2014.08.003
38. Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S. et al. The future of peptide-based drugs. *Chem Biol Drug Des.* 2013; 81: 136–47. DOI: 10.1111/cbdd.12055
39. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R. et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem.* 2007; 282: 18602–12. DOI: 10.1074/jbc.M702027200
40. Tveten K., Holla O.L., Cameron J. et al. Interaction between the ligand-binding domain of the LDL receptor and the C-terminal domain of PCSK9 is required for PCSK9 to remain bound to the LDL receptor during endosomal acidification. *Hum Mol Genet.* 2012; 21: 1402–9. DOI: 10.1093/hmg/ddr578
41. Schroeder C.I., Swedberg J.E., Withka J.M. et al. Design and synthesis of truncated EGF-A peptides that restore LDL-R recycling in the presence of PCSK9 in vitro. *Chem Biol.* 2014; 21: 284–94. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.11.014
42. McNutt M.C., Kwon H.J., Chen C. et al. Antagonism of secreted PCSK9 increases low density lipoprotein receptor expression in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 2009; 284: 10561–70. DOI: 10.1074/jbc.M808802200
43. Zhang Y., Eigenbrot C., Zhou L. et al. Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2014; 289: 942–55. DOI: 10.1074/jbc.M113.514067
44. Du F., Hui Y., Zhang M. et al. Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. *J Biol Chem.* 2011; 286: 43054–61. DOI: 10.1074/jbc.M111.273474
45. Alghamdi R.H., O'Reilly P., Lu C. et al. LDL-R promoting activity of peptides derived from human PCSK9 catalytic domain (153–421): design, synthesis and biochemical evaluation. *Eur J Med Chem.* 2015; 92: 890–907. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.01.022
46. Mayer G., Poirier S., Seidah N.G. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J Biol Chem.* 2008; 283: 31791–801. DOI: 10.1074/jbc.m805971200
47. Seidah N.G., Poirier S., Denis M. et al. Annexin A2 is a natural extrahepatic inhibitor of the PCSK9-induced LDL receptor degradation. *PLoS One.* 2012; 7: e41865. DOI: 10.1371/journal.pone.0041865
48. Ly K., Saavedra Y.G., Canuel M. et al. Annexin A2 reduces PCSK9 protein levels via a translational mechanism and interacts with the M1 and M2 domains of PCSK9. *J Biol Chem.* 2014; 289: 17732–46. DOI: 10.1074/jbc.M113.541094
49. Chackerian B., Remaley A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 345–50. DOI: 10.1097/mol.0000000000000312
50. Landlinger C., Pouwer M.G., Juno C. et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2499–507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx260
51. Galabova G., Brunner S., Winsauer G. et al. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines - an approach for long-term LDLc management. *PLoS One.* 2014; 9: e114469. DOI: 10.1371/journal.pone.0114469
52. Crossey E., Amar M.J.A., Sampson M. et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine.* 2015; 33: 5747–55. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.044
53. Civeira F., Jarauta E. Vaccine against PCSK9: the natural strategy from passive to active immunization for the prevention of atherosclerosis. *J Thorac Dis.* 2017; 9: 4291–4. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.18
54. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (рск-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2019; 4–1 (82): 124–6 [Chaulin A.M., Mazaev A.Yu., Aleksandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal.* 2019; 4–1 (82): 124–6 (in Russ.)]. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025

MAIN GROUPS OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 INHIBITORS: MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL EFFICACY. PART 2

A. Chaulin^{1,2}, N. Svechkov^{1,2}, S. Volkova¹

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara

²Samara State Medical University

The proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is considered a promising therapeutic target for the development of new drug groups aimed at the treatment and prevention of dyslipidemia and cardiovascular diseases (CVD). This article is a continuation of the earlier discussion of the main groups of PCSK9 inhibitors. The article discusses in detail the mechanisms of action and clinical efficacy of the following groups of drugs: low-molecular-weight PCSK9 inhibitors, mimetic peptides, and PCSK9 vaccines.

Key words: cardiology, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, atherosclerosis, cholesterol, low-density lipoproteins, low-density lipoprotein receptors, cardiovascular diseases, PCSK9 inhibitors, mimetic peptides, vaccine.

For citation: Chaulin A., Svechkov N., Volkova S. Main groups of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 2. *Vrach.* 2021; 32 (4): 31–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-05>

Об авторах/About the authors: Chaulin A.M. ORCID: 0000-0002-2712-0227; Svechkov N.A. ORCID: 0000-0001-6568-6136

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-06>

Влияние глицина и лизиноприла на качество жизни женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом

М.М. Хабибулина, кандидат медицинских наук,
М.Д. Шамилов

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург

E-mail: m.xabibulina@mail.ru

Изучено влияние комбинированной терапии препаратами глицин и лизиноприл (диротон) на качество жизни (КЖ) пациенток (n=77) с артериальной гипертензией (АГ) и пониженным уровнем эстрадиола. Для оценки КЖ использовались опросник Short Form 36 Health Quality Survey (SF-36) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Установлено, что при комбинированной терапии глицином и лизиноприлом КЖ пациенток с АГ и эстрогенодефицитом достоверно ($p < 0,05$) улучшилось по всем показателям теста SF-36. После лечения наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение таких тревожных нарушений, как раздражительность, расстройства сна, трудности концентрации внимания. Комбинированная терапия препаратами глицин и лизиноприл хорошо переносилась всеми пациентками.

Ключевые слова: кардиология, терапия, качество жизни, тревога, артериальная гипертензия, эстрогенодефицит, глицин, лизиноприл.

Для цитирования: Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние глицина и лизиноприла на качество жизни женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом. *Врач.* 2021; 32 (4): 38–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-06>

Изменение уровня половых стероидов является одним из ведущих факторов, отрицательно влияющих на качество жизни (КЖ) женщин в перименопаузальном периоде [1–5]. Однако имеются данные о том, что жизненная удовлетворенность зависит от настроения, образа жизни, отношений с партнером и стрессов, а не от уровня гормонов [6]. Показано, что наступление менопаузы приводит к снижению КЖ независимо от возраста и других социально-демографических показателей [7]. Это один из наиболее значительных кризисных биологических периодов жизни женщины, сопровождающийся выраженными психическими и физическими изменениями, что обуславливает необходимость психосоциальной адаптации. Наступление позднего фертильного периода (ПФП) и менопаузы ассоциированы с физиологическими изменениями, которые в некоторых случаях могут оказывать негативный эффект на КЖ, повышать заболеваемость и смерт-

ность от сердечно-сосудистой патологии [8–10]. При изучении влияния артериальной гипертензии (АГ) на КЖ показано, что диагноз АГ (независимо от пола, тяжести или продолжительности АГ) оказывает большее влияние на КЖ, чем отдельные, ассоциированные с АГ состояния [11, 12].

Изучение КЖ, уровня тревожности женщин с АГ, влияние терапии на КЖ проводилось в различных исследованиях, однако все они рассматривали в основном постменопаузальный период в жизни пациенток [6, 13, 14].

Авторами получены результаты, указывающие на значительное снижение КЖ у женщин с АГ при климаксе по сравнению со здоровыми лицами по всем шкалам опросника Short Form 36 Health Quality Survey (SF-36). Мы не встретили работ, посвященных изучению влияния терапии на КЖ женщин с АГ в доклимактерические периоды.

В рамках эксперимента на животных доказано, что в качестве профилактического средства, купирующего симптомы менопаузы, можно рекомендовать глицин. Исследования корейских ученых показали на моделях менопаузы *in vitro* и *in vivo*, что пероральное введение глицина мышам с удаленными яичниками существенно повысило уровень 17β -эстрадиола, привело к снижению прироста массы тела и увеличению активности [15].

Канадские ученые отмечают, что глицин способен купировать приливы, стабилизируя функционирование терморегуляторного ядра гипоталамуса, в результате чего у женщин с приливами отмечается сужение этого диапазона; активация глициновых рецепторов также может способствовать нормализации повышенного нервного возбуждения [16].

Цель исследования – изучить влияния терапии глицином на КЖ у пациенток с АГ и гипоестрогемией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 77 женщин с АГ II стадии в период пременопаузы (возраст 45–55 лет). **Критерии включения в исследование:** диагностированная АГ; период пременопаузы; нарушения ритма и характера менструаций: прогрессирующие в динамике (в течение 3 мес) снижение уровня эстрадиола и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** ИБС, хроническая сердечная недостаточность, дислипидемия, сахарный диабет, реноваскулярная патология.

Пациентки жаловались на плохое самочувствие и сон, снижение аппетита и настроения. Характеристика пациенток с АГ с гипоестрогемией, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациентки были сопоставимы по возрасту, ИМТ, тяжести течения и продолжительности АГ. Все пациентки в течение 1 года получали лизиноприл (диро-

тон) в дозе 10 мг/сут. У всех женщин собирался полный анамнез, проводилось обязательное обследование, включающее маммографию, УЗИ органов малого таза, взятие мазков, в том числе и на онкоцитологию. При наличии показаний и после исключения возможных противопоказаний пациенткам дополнительно назначался глицин – 1 таблетка (100 мг подъязычно) 3 раза в сутки на 14 дней. Глицин – это метаболический препарат, регулятор обмена веществ, который нормализует и активирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность, повышает социальную адаптацию, умственную работоспособность, улучшает настроение, нормализует сон, а также обладает антиоксидантным действием.

У участниц исследования помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования определяли липидные компоненты крови, уровни ФСГ, эстрадиола, проводилась ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД).

С целью диагностики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения пациентки заполняли опросник САН. Для оценки психологических особенностей использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии – HADS (Zigmond A.S., 1983). Степень стрессогенного влияния эстрогенодефицита на социальные аспекты жизни у обследованных измеряли по адаптированным для больных визуально-пространственным субшкалам D.V. Sheehan'a (Sheehan D.V., 1996). Для исследования КЖ применяли российскую версию опросника SF-36v2™ с последующей перекодировкой данных (Ware J.E., 1992; Новик А.А., 2003) [17–19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении взаимосвязи психических нарушений и гипозестрогенемией у женщин с АГ субъективно воспринимаемые ощущения самочувствия, активности, настроения оказались достаточно низкими. Средние оценки <4 баллов по шкалам «самочувствие», «активность» свидетельствовали о неблагоприятном состоянии пациенток с АГ и гипозестрогенемией. Показатели психологического состояния женщин с АГ и сниженным уровнем эстрадиола до и после лечения представлены на рис. 1.

Полученные результаты подтверждают результаты исследований о существовании у лиц с измененным гормональным фоном определенных психических отклонений [3]. Мы оценили картину внутренней оценки самочувствия женщин с АГ и измененным уровнем гормонов. Для данной группы пациенток присущ сниженный жизненный тонус и невысокая физическая активность, а также плохое настроение, угнетенность, снижение жизненных интересов, что в целом приводит к негативному изменению общего самочувствия.

После комбинированной терапии глицином и лизиноприлом получены достоверные результаты по

улучшению самочувствия, активности, настроения ($p < 0,05$).

Жизнь современной женщины состоит из решения множества проблем и вопросов – устройство на новую работу, визит к врачу, перемена места жительства и др. Состояние тревоги знакомо каждому из нас, мы беспокоимся о своих родных и друзьях, о своем состоянии здоровья, и о том, что ждет нас в будущем. Это нормально, но бывают случаи, когда без видимых причин человеком овладевает предчувствие чего-то плохого. Тогда речь идет о тревоге как о болезненном симптоме, с которым невозможно справиться в одиночку. Тревога – нормальное состояние эмоциональной сферы человека, если она кратковременна и связана с неблагоприятными или неопределенными жизненными позициями (Бобров А.Е., 2005; Пэйдж Э., 2005). Состояние психоэмоционального напряжения или тревоги также свя-

Таблица 1
Характеристика пациенток с АГ и гипозестрогенемией
Table 1
Characteristics of patients with hypertension and hypoestrogenemia

Показатель	До лечения (n=77)
Возраст, годы	48,5±2,7
Эстрадиол, пкг/мл	0,20±0,07
ФСГ, мМЕ/ мл	18,8±1,64
САД _{ср} , мм рт. ст.	158,60±5,38
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	95,21±6,80
Длительность заболевания, годы	5,2±1,8
ИМТ, кг/м ²	26,9±2,1

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс массы тела.

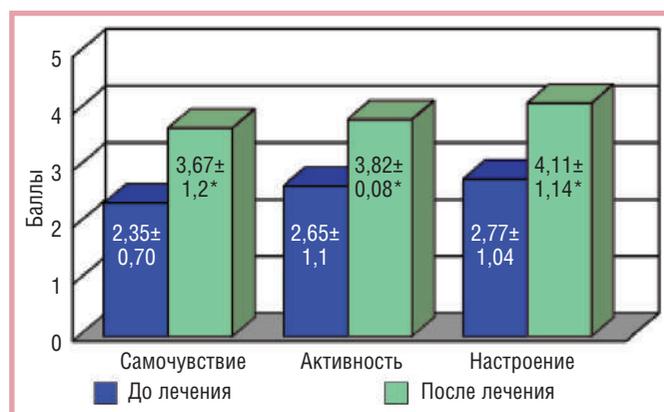


Рис. 1. Показатели психологического состояния пациенток с АГ и гипозестрогенемией до и после лечения лизиноприлом и глицином (опросник САН).

Примечание. * – $p < 0,05$ между показателями до и после лечения
Fig. 1. Indicators of the psychological state in patients with hypertension and hypoestrogenemia before and after treatment with lisinopril and glycine (WAM questionnaire).

Note. * $p < 0.05$ between pre- and posttreatment indicators

зано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Во многих случаях, чтобы предотвратить развитие ССЗ, необходимо тщательно следить за своим эмоциональным здоровьем. Если тревога беспокоит человека несколько месяцев, нужно найти время для посещения врача-психотерапевта. АГ практически всегда сопровождается тревожными нарушениями (расстройство сна, трудности концентрации внимания, опасения, раздражительность и др.), все это усугубляется при вступлении женщины в новый для нее период жизни – период гормональных изменений; у ≥30% женщин в этот период может развиваться депрессия. Для предотвращения развития депрессивных расстройств и улучшения КЖ женщин, страдающих ССЗ, им назначается седативная терапия. Данная терапия

является длительной, поэтому оптимальными для нее считаются препараты, которые не вызывают привыкания, сонливости, нарушения внимания, хорошо сочетаются с кардиотропной терапией.

Результаты психологического исследования до лечения пациенток с АГ и эстрогенодефицитом показали повышенный уровень тревожности у данной категории больных. Клинически тревога у обследуемых пациенток проявлялась состояниями хронической внутренней напряженности, чувством неуверенности в себе, жалобами на нервное напряжение и нарушения сна, повышенную эмоциональную лабильность, а также фобиями. Выявлены корреляционные связи между гипоэстрогемией и тревожностью среди исследуемых пациенток ($r=-0,43$; $p<0,05$).

Показатели тревожности у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом достоверно снизились после терапии лизиноприлом и глицином ($p<0,05$) (рис. 2). После лечения у больных наблюдалось достоверное ($p<0,05$) уменьшение таких тревожных нарушений, как раздражительность, расстройства сна, трудности концентрации внимания, опасения.

Терапевтический эффект применения глицина наступал через 30–40 мин после приема, препарат достаточно быстро снимал чувство напряжения, беспокойства, раздражительности, надежно купировал тревогу, тошноту, сердцебиение. Прием препарата больными переносился хорошо. Редкие побочные явления (преходящая сонливость, сухость во рту) не требовали отмены препарата, так как не ухудшали КЖ пациента и не вызвали негативного отношения к приему глицина.

Таким образом, можно предположить, что глицин (не являющийся сильнодействующим препаратом) эффективен в терапии тревожных нарушений у женщин с АГ и эстрогенодефицитом.

Полученные результаты свидетельствуют, что женщины с эстрогенодефицитом имеют более выраженную субъективную оценку неблагоприятного влияния гипоэстрогемии на социальные аспекты жизни в каждой из сфер: профессиональной, семейной, социальной ($p<0,05$), а также при глобальной оценке ($p<0,001$). Результаты указывают, что пациентки с АГ и эстрогенодефицитом оценивают влияние болезни на социальные аспекты своей жизни как более разрушительное, то есть подвергаются более высокому стрессогенному воздействию.

После терапии лизиноприлом и глицином отмечено достоверное улучшение всех социальных аспектов жизни женщин с АГ и эстрогенодефицитом, включая глобальную оценку ($p<0,05$) (рис. 3).

При изучении показателей КЖ до лечения у обследованных женщин с АГ и гипоэстрогемией отмечалось заметное их снижение. Сниженными были показатели как физического, так и психологического здоровья. Средние значения показателей КЖ у женщин

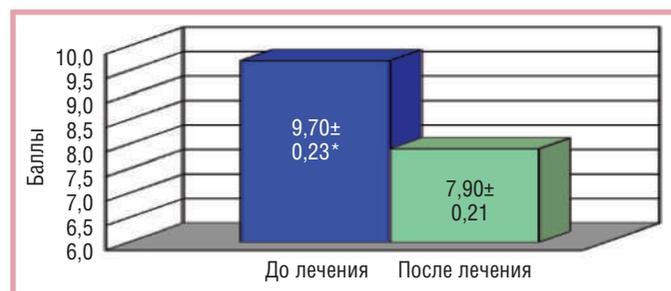


Рис. 2. Показатели тревожности у пациенток с АГ и эстрогенодефицитом до и после лечения лизиноприлом и глицином (опросник HADS).

Примечание. * – $p<0,05$ достоверные различия между показателями до и после лечения

Fig. 2. Indicators of anxiety in patients with hypertension and estrogen deficiency before and after treatment with lisinopril and glycine (HADS questionnaire).

Note. * $p<0.05$ significant differences between pre- and posttreatment indicators

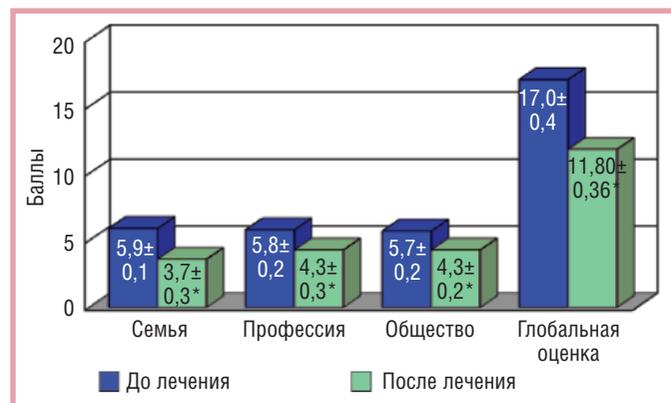


Рис. 3. Субъективная оценка неблагоприятного влияния эстрогенодефицита у пациенток с АГ в сфере социального функционирования до и после лечения лизиноприлом и глицином.

Примечание. * – $p<0,05$ достоверные различия между показателями до и после лечения

Fig. 3. Subjective assessment of the negative impact of estrogen deficiency in hypertensive patients in social functioning before and after treatment with lisinopril and glycine.

Note. * $p<0.05$ significant differences between pre- and posttreatment indicators

с АГ и гиповоэстрогенемией в период пременопаузы по опроснику SF-36 колебались от 35,5% (общее состояние здоровья) до 49,9% (социальное функционирование) (табл. 2).

Для подтверждения влияния гиповоэстрогенемии на КЖ проведен корреляционный анализ. Показатели КЖ связаны достоверной зависимостью с уровнем эстрогена. Выявлено существование достоверной и достаточной по силе корреляционной связи между как физическими, так и психическими компонентами КЖ и гиповоэстрогенемией. Наиболее выражена корреляция с гиповоэстрогенемией у показателей: влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование ($r=0,56$; $p<0,05$), жизненная активность ($r=0,46$; $p<0,05$) и психическое здоровье ($r=0,44$; $p<0,05$).

Обратим особое внимание, что до лечения у лиц с АГ и гиповоэстрогенемией были значительно снижены показатели физического здоровья. После терапии лизиноприлом и глицином отмечалось достоверное ($p<0,05$) улучшение следующих показателей: степень физического функционирования (на 25%), ролевое физическое функционирование (на 24%), оценка общего здоровья (на 23%).

До начала лечения выявлено достоверное ($p<0,05$) снижение всех показателей по шкалам психического здоровья (жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье на 30, 25, 29 и 22% соответственно), что является проявлением редукции социальной активности и возникновения эмоциональных проблем и нуждается в проведении своевременной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении любых лечебно-профилактических мероприятий, наряду с общепринятыми клинико-парадоклиническими критериями, следует дополнительно учитывать и такой важный показатель, как КЖ, уровень которого поддается количественному измерению. Согласно рекомендациям ВОЗ, концепция КЖ

Показатели КЖ женщин с АГ и гиповоэстрогенемией до и после терапии лизиноприлом и глицином; %

Таблица 2

Table 2

QOL indices in patients with hypertension and hypoestrogenemia before and after therapy with lisinopril and glycine, %

Показатель теста SF-36	До лечения	После лечения
Физическое состояние	43,5±10,3	78,5±12,5*
Влияние физического состояния на ролевое функционирование	45,0±12,8	69,8±10,1*
Интенсивность боли	39,5±8,7	47,2±7,4
Общее состояние здоровья	35,5±13,7	58,0±10,0*
Жизнеспособность	38,0±12,5	64,1±10,0*
Социальное функционирование	49,9±9,3	74,4±12,0*
Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование	40,0±12,1	69,9±13,5*
Психическое состояние	36,0±9,7	58,0±9,3*

Примечание. * – $p<0,05$.

Note. * $p<0,05$.

направляет клиническую практику к «лечению больного, а не болезни». Воздействие лечения на КЖ пациентов становится одним из наиболее серьезных соображений при выборе терапевтической тактики.

Результаты исследований (Bardage С., 2002) показали, что снижение КЖ является фактором риска развития ССЗ и осложнений. Полученные данные относительно низкого уровня КЖ у больных с АГ нашли подтверждение в работах ряда авторов. Имеются данные о том, что на КЖ больных АГ в значительной мере оказывают влияние женский пол и разный уровень половых стероидов [20–24].

По нашим данным, у женщин с АГ и гиповоэстрогенемией КЖ значительно снижено. Проведенный множественный регрессионный анализ показал, что гиповоэстрогенемия оказывает негативное влияние на большинство показателей КЖ. По данным исследования, наибольшее влияние на КЖ оказывали такие проявления, как нарушения сна, лабильность настрое-



Глицин от компании ООО «МНПК «БИОТИКИ»:

- ✓ Является **лекарственным средством**
- ✓ Выпускается уже **30 лет**
- ✓ Производится по уникальной **технологии микрокапсулирования**, которая позволяет **увеличить терапевтический эффект**.

Показания к применению

- Психоземональное напряжение;
- Неврозы, стрессовые ситуации;
- Сниженная умственная работоспособность;
- Вегето-сосудистая дистония;
- Девиантные формы поведения детей и подростков;
- Последствия нейроинфекций и черепно-мозговых травм;
- Перинатальные и другие формы энцефалопатий
- Ишемический инсульт;

ния, утомляемость. Это согласуется с данными других авторов [13], которые получили похожие результаты для женщин в период менопаузы. Выявленные нами психологические проблемы у женщин с АГ с гипоестрогемией могут сказываться на КЖ и усугублять психосоматические расстройства. Установлено, что при комбинированном лечении лизиноприлом и глицином КЖ женщин с АГ и дефицитом эстрогена достоверно ($p < 0,05$) улучшается по всем показателям опросника SF-36. Препараты хорошо переносятся пациентками, глицин сочетается с кардиотропной терапией.

Таким образом, характеристики КЖ могут использоваться как адекватные показатели степени тяжести состояния и эффективности лечения, выбора терапевтической тактики у женщин с АГ и гипоестрогемией наряду с объективными клиническими показателями. Возможно, терапия глицином и лизиноприлом (диетроном) способствует улучшению КЖ у женщин с АГ и дефицитом эстрадиола.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium medicum*. 2008; 10 (6): 5–18 [Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. Vedenie zhenshchin s serdechno-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossiiskikh kardiologov i ginekologov. *Consilium medicum*. 2008; 10 (6): 5–18 (in Russ.)].
2. Скорнякова М.Н., Сырочкина М.А. Гипоменструальный синдром. Руководство для врачей. Екатеринбург, 2008; 236 с. [Skorniyakova M.N., Syrochikina M.A. Gipomenstrual'nyi sindrom. Rukovodstvo dlya vrachei. Ekaterinburg, 2008; 236 s. (in Russ.)].
3. Шардин С.А. и др. Сердечно-сосудистая патология у женщин. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2007; с. 187 [Shardin S.A. et al. Serdechno-sosudistaya patologiya u zhenshchin. Ekaterinburg: Izd-vo Ural'skogo universiteta, 2007; s. 187 (in Russ.)].
4. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией и измененным гормональным фоном. *Врач*. 2021; 32 (1): 46–9 [Khabibulina M., Shamilov M. Quality of life in young women with hypertension and an altered hormonal background. *Vrach*. 2021; 32 (1): 46–9 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-09>
5. Хабибулина М.М. Психовегетативный статус и безболевая ишемия миокарда в менопаузе при метаболически здоровом ожирении. *Врач*. 2019; 30 (4): 79–83 [Khabibulina M. Psychoautonomic status and silent myocardial ischemia in premenopause in the presence of metabolically healthy obesity. *Vrach*. 2019; 30 (4): 79–83 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-15>
6. Palacios S., Berregó R. The importance of preventive health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005; 52 (Supl. 1): 53–60. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.06.013
7. Blumel J.E., Castello C. et al. Quality of life after the menopause – a population study. *Maturitas*. 2009; 34 (1): 17–23. DOI: 10.1016/s0378-5122(99)00081-x
8. Хабибулина М.М. Влияние гипоестрогемии на качество жизни женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы. *Кардиология*. 2013; 53 (11): 45–8 [Khabibulina M.M. Effect of hypoeestrogenemia on quality of life of premenopausal women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2013; 53 (11): 45–8 (in Russ.)].
9. Хабибулина М.М., Дмитриев А.Н., Федорова Н.Н. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией с гипоестрогемией с «метаболически здоровым» висцеральным ожирением. *Евразийский Союз Ученых*. 2017; 1 (34): 25–9 [Khabibulina M.M., Dmitriev A.N., Fedorova N.N. Kachestvo zhizni molodykh zhenshchin s arterial'noi gipertenziei s gipoestrogenemiei s «metabolicheski zdorovym» vistseral'nym ozhireniem. *Evrasiiskii Soyuz Uchenykh*. 2017; 1 (34): 25–9 (in Russ.)].
10. Хабибулина М.М. Сравнительный анализ особенностей сердечно-болевого синдрома и безболевая ишемия миокарда у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы в зависимости от суточного профиля артериального давления. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 4 (3): 55–60 [Khabibulina M.M. Comparative analysis of specifics of cardiac pain syndrome and silent myocardial ischemia in women with arterial hypertension in pre-menopause depending on daily profile of blood pressure. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2011; 4 (3): 55–60 (in Russ.)].
11. Хабибулина М.М. Терапия у женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом в позднем фертильном периоде. *Врач*. 2016; 4: 45–9 [Khabibulina M. Therapy in women with hypertension and estrogen deficiency in the late fertile period. *Vrach*. 2016; 4: 45–9 (in Russ.)].
12. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Безболевая ишемия миокарда у молодых женщин с кардиалгией, дисгормонозом и различной коморбидностью (сердечной и внесердечной). *Врач*. 2021; 32 (3): 61–5 [Khabibulina M., Shamilov M. Silent myocardial ischemia in young women with cardialgia, dysghormonosis, and various comorbidities (cardiac and extracardiac ones). *Vrach*. 2021; 32 (3): 61–5 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-11>
13. Rapeport N. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Cardiovascular J S Afr*. 2005; 16 (2): 76–80.
14. Stein K.D., Jacobsen P.B. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom*. 2009; 19: 436–45.
15. Kim M.-H., Kim H.-M., Jeong H.-J. Estrogen-like osteoprotective effects of glycine in in vitro and in vivo models of menopause. *Amino Acids*. 2016; 48 (3): 791–800. DOI: 10.1007/s00726-015-2127-6
16. Casper R.F., Yen S.S. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1985; 22 (3): 293–312. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb03243.x
17. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Издательский дом «Нева», М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002; 320 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. SPb: Izdatel'skii dom «Neva», M.: «OLMA-PRESS Zvezdnyi mir», 2002; 320 s. (in Russ.)].
18. Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view. *BMJ*. 1993; 306 (6890): 1429–30. DOI: 10.1136/bmj.306.6890.1429
19. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA). *Projekt J Clin Epidemiol*. 1998; 11: 903–12.
20. The WHOQOL Group. What Quality of Life? The WHOQOL Group. *World Health Forum*. 1996; 17 (4): 354–6.
21. Bardage C., Isacson D. hypertension and health – related quality of life – an epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54 (2): 172–81. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00293-6
22. Roca-Cusachs A., Dalfo A. Relations between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19 (10): 1913–9. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00028
23. Wang J., Kang D. Health – related quality of life in hypertensive patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1999; 79 (8): 599–602.
24. Klocer M. et al. Quality of life in patients with essential arterial hypertension. Part II – the effect of clinical factors. *Przeql Lek*. 2003; 60 (2): 101–6.

THE EFFECT OF GLYCINE AND LISINAPRIL ON QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH HYPERTENSION AND ESTROGEN DEFICIENCY

M. Khabibulina, Candidate of Medical Sciences; M. Shamilov
Ural State Medical University, Yekaterinburg

The impact of combination therapy with glycine and lisinopril (diroton) on quality of life (QOL) was studied in 77 patients with hypertension and reduced estradiol levels. The 36-Item Short Form Survey (SF-36) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to assess QOL.

After combination therapy with glycine and lisinopril, the QOL in patients with hypertension and estrogen deficiency improved significantly ($p < 0.05$) in all the parameters of the SF-36. The treatment resulted in a significant ($p < 0.05$) decrease in anxiety disorders, such as irritability, sleep disorders, and concentration difficulties. Combination therapy with glycine and lisinopril was well tolerated by all the patients.

Key words: cardiology, therapy, quality of life, anxiety, hypertension, estrogen deficiency, glycine, lisinopril.
For citation: Khabibulina M., Shamilov M. The effect of glycine and lisinopril on quality of life in women with hypertension and estrogen deficiency *Vrach*. 2021; 32 (4): 38–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-06>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-07>

Доклиническая оценка электрического ремоделирования миокарда в общеврачебной практике

П.В. Белогубов¹,
В.И. Рузов¹, доктор медицинских наук, профессор,
В.В. Скворцов², доктор медицинских наук,
К.Н. Белогубова¹

¹Ульяновский государственный университет

²Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Злоупотребление алкоголем – одна из существенных проблем современности, особенно актуальная, когда дело касается лиц молодого возраста. По всему миру наблюдается высокий рост смертности от сердечно-сосудистых патологий, связанных с употреблением спиртных напитков. Часть смертей вызвана нарушениями ритма сердца вследствие прямого или опосредованного воздействия этанола на сердечно-сосудистую систему. Статья посвящена выявлению проаритмогенной активности у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: кардиология, электрофизиологические параметры сердца, дисперсия интервала $Q-T_d$, удлинение интервала QT , электрическая гетерогенность миокарда, поздние потенциалы желудочков.

Для цитирования: Белогубов П.В., Рузов В.И., Скворцов В.В. и др. Доклиническая оценка электрического ремоделирования миокарда в общеврачебной практике. Врач. 2021;32(4):43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-07>

Алкогольное поражение сердца относится к заболеваниям некардиогенной этиологии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, которое проявляется на поздних стадиях алкогольной кардиомиопатией (АКМП). По мнению ряда авторов, у 30% лиц, систематически принимающих алкоголь на протяжении ≥ 10 лет, развивается АКМП, которая занимает 3-е место в структуре сердечно-сосудистых поражений [1]. Известно, что в клинической симптоматике АКМП часто встречаются различные нарушения ритма сердца, вплоть до жизнеугрожающей фибрилляции желудочков [2]. Учитывая, что среди пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем, достаточно лиц молодого возраста без кардиальной патологии, становится актуальной целесообразность доклинической диагностики маркеров электрической нестабильности миокарда – негомогенности процессов реполяризации, отражающаяся на ЭКГ в виде повышенной депрессии интервала QT [3–5]. Неменьшее прогностическое значение

имеет и замедленная фрагментированная активность миокарда – поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [6]. Оба эти маркера объединены нами в понятие «электрическая гетерогенность».

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости маркеров электрического ремоделирования миокарда у лиц молодого возраста с синдромом зависимости от алкоголя в состояниях острой интоксикации и абстинентного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное проспективное исследование вошли пациенты, поступившие на стационарное лечение в ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница», у которых на момент поступления диагностирована острая интоксикация алкоголем и синдром зависимости от алкоголя II стадии. Спустя 1 день при отсутствии этанола в крови у пациентов диагностировался абстинентный синдром, вызванный употреблением алкоголя.

Пациентов сопоставимого возраста выбирали методом случайной выборки со схожими диагнозами, клиническими симптомами, отсутствием кардиальной патологии. Перед проведением обследования от всех пациентов получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. Проведение данного исследования одобрено этической комиссией ГУЗ «Ульяновская областная клиническая наркологическая больница».

Основная группа исследования состояла из 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин; средний возраст женщин – $35,97 \pm 4,6$ года, мужчин – $37,23 \pm 4,38$ года). Продолжительность периода алкогольного эксцесса (запоя) у женщин и мужчин была примерно одинаковой и составляла $9,85 \pm 5,7$ и $11,1 \pm 4,6$ года соответственно. Продолжительность алкогольного эксцесса до поступления в стационар составляла $21,2 \pm 22,8$ дня у женщин и $24,5 \pm 23,6$ дня – у мужчин. Контрольную группу составили здоровые лица ($n=30$) без алкогольной зависимости (15 мужчин в возрасте $34,2 \pm 6,33$ года и 15 женщин в возрасте $32,86 \pm 6,88$ года). Всем участникам проводились общеклинические и ЭКГ исследования. Оценка замедленной фрагментированной активности миокарда и дисперсии интервала QT проводилась на аппарате ЭКГ высокого разрешения Поли-Спектр-8/EX (Россия) в 12 стандартных отведениях. За патологические параметры дисперсии QT принимались значения интервала $QT > 430$ мс – для мужчин и > 450 мс – для женщин. Наличие ППЖ регистрировали по ≥ 2 из 3 положительных параметров: $TotQRS > 114$ мс; $RMS40 < 20$ мкВ; $LAS40 > 38$ мс. Концентрация этанола в крови определялась при помощи хромографа Agilent 6850 (США). Концентрация в сыворотке крови кальция определялась унифицированным колориметрическим методом (Витал, Россия),

калия – турбидиметрическим методом без депротеинизации (Витал, Россия); магния – фотометрическим методом («Вектор-Бест», Россия).

Критериями исключения из обследования являлись: возраст старше 44 лет, сердечно-сосудистая и кардиальная коморбидная патологии, нарушения ритма сердца. Сердечно-сосудистая патология исключалась объективными физикальными и инструментальными данными и отсутствием кардиальных жалоб у пациентов. Наличие некардиальной патологии (хронической обструктивной болезни легких, хронического гастрита и хронической венозной недостаточности вследствие варикозной болезни нижних конечностей) не являлись основанием для исключения.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10.0. Динамику показателей оценивали путем применения непараметрического критерия Манна–Уитни (для независимых переменных) и теста Уилкоксона (для зависимых переменных). Различие между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ [7]. При сравнении в процентах статистическая значимость определялась с помощью Z-критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке клинического состояния пациентов в момент поступления острая алкогольная интоксикация характеризовалась следующими признаками:

- запах алкоголя изо рта;
- измененное поведение (расторможенность, отсутствие дистанции, в ряде случаев агрессивность);
- дискоординация движений (шаткость походки, сложности при выполнении движений, требующих точности);
- снижение критики;
- покраснение лица (либо бледности кожных покровов);
- лабильность настроения;
- нарушение внимания.

Концентрация этанола в крови у женщин составила $1,53 \pm 0,74$ г/л, у мужчин – $1,58 \pm 0,67$ г/л. При оценке выраженности и частоты негомогенности процессов реполяризации в острый период алкогольной интоксикации выявлены гендерные различия, которые характеризовались большей частотой встречаемости (50% случаев) у мужчин $Q-Td > 50$ мс по сравнению с женщинами (37% случаев) (табл. 1). Оценка состояния пациентов в период абстиненции характеризовалась отсутствием этанола в крови при появлении ряда симптомов:

- тремор пальцев рук;
- тяга к употреблению алкогольных напитков;
- поверхностный и беспокойный сон;
- тахикардия;
- повышенная возбудимость;
- тревожность;
- идеи вины и отношения;
- лабильность настроения;
- повышенная жажда;
- тошнота.

Динамика изменений по частоте патологической дисперсии $Q-Td$ в абстинентный период была однонаправленной и характеризовалась увеличением у мужчин и женщин с некоторым преобладанием среди мужчин (>20%). Фрагментированная электрическая активность миокарда (ППЖ) в острый период встречалась практически с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин (63 и 67% соответственно).

Гендерные различия проявляются в абстинентный период и характеризуются ростом числа пациентов-мужчин с ППЖ (на 14%) и снижением числа женщин (на 14%). Количественные характеристики параметров электрической негомогенности миокарда (дисперсия интервала $Q-Td > 50$ мс) сопровождаются преобладанием их значений у мужчин как в острый, так и абстинентный периоды. Абстинентный период сопровождался негативной динамикой в виде увеличения дисперсии интервала $Q-Td$ среди мужчин и женщин (табл. 2). При этом выраженность изменений была достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. В ходе исследования не выявлено увеличение длительности скорректированного интервала QTc в динамике. Обращает на себя внимание некоторое его уменьшение у мужчин в среднем на 10 мс по сравнению с острым периодом. Отсутствие динамики на фоне высоких значений дисперсии $Q-Td$ свидетельствует о сохранении нарушений процессов реполяризации в абстинентном периоде у пациентов обследуемых групп.

Таблица 1

Частота встречаемости патологической дисперсии интервала QT, ППЖ в острый и абстинентный периоды; %

Table 1

Frequency of pathological dispersion of the QT interval, late ventricular potentials in the acute and withdrawal periods; %

Параметры электрической гетерогенности	Женщины (n=30)		Мужчины (n=30)	
	острый период	абстинентный период	острый период	абстинентный период
Интервал $Q-Td$, мс:				
>70	17	33	33	40
50–70	20	17	17	30
<50	63	50	50	30
ППЖ	67	53	63	77

Таблица 2

Выраженность электрической негомогенности миокарда (M±SD)

Table 2

Serum electrolytes (M±SD)

Интервал	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	острый период (n=60)		абстинентный период (n=60)		женщины (n=15)	мужчины (n=15)
	женщины (n=30)	мужчины (n=30)	женщины (n=30)	мужчины (n=30)		
Q-Td, мс	46,9±25,66***	60,8±30,05# *	59,67±37,37	69,23±32,80**	41,87±14,7	41,67±16,3
Q-Tcd, мс	59,1±33,95***	76,93±35,99# **	71,93±44,36#	77,30±41,79**	46,6±17,1	45,87±19,1
Q-Tcdn, у.е.	17,37±9,85	22,3±10,37# **	20,87±12,87	27,67±19,16**	17,33±12,5	13,13±5,5
QT, мс	376±39,00***	376,07±33,17	393,50±35,43	400,97±41,23##	377,87±31,6	388,93±47,6
QTc, мс	458,93±38,99**	477,23±33,39# **	463,63±47,03**	467,80±39,32**	418,2±21,4	429±39,0

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – p<0,05 для показателей в основной и контрольной группах у лиц одного пола; ** – p<0,01 для показателей в основной и контрольной группах у лиц одного пола; *** – p<0,05 для показателей в острой интоксикации и в абстинентном состоянии у лиц одного пола; # – p<0,05 для показателей в острой интоксикации и в абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами; ## – p<0,01 для показателей в острой интоксикации и в абстинентном состоянии между мужчинами и женщинами.

Note. Here and in Table 3: * p<0.05 for indicators in the study and control groups in persons of the same sex; ** p<0.01 for indicators in the study and control groups in persons of the same sex; *** p<0.05 for indicators in acute intoxication and withdrawal state in persons of the same sex; # p<0.05 for indicators in acute intoxication and withdrawal state between males and females; ## p<0.01 for indicators in acute intoxication and withdrawal state between males and females.

Одним из возможных механизмов, обеспечивающих дальнейший рост числа пациентов с электрическим ремоделированием миокарда в абстинентный период, является развивающаяся в этот период локальная экстрацеллюлярная гипокальцемия и гипокалиемия (табл. 3), что согласуется с данными ряда авторов, наблюдавших электролитно-метаболическую гетерогенность кардиомиоцитов [8], возникающую под воздействием алкоголя и продуктов его метаболизма в период острой интоксикации и абстиненции.

Механизм выявленных гендерных различий электрофизиологических нарушений связан с преобладанием симпатикотонии у мужчин, о чем косвенно свидетельствуют более высокие уровни АД и частоты сердечных сокращений при большей продолжитель-

ности алкогольного эксцесса. Изменения на стандартной ЭКГ характеризовались преимущественно предсердной и желудочковой экстрасистолией, которые не имели гендерных различий. Имеющиеся в литературе сведения о кардиопротективном эффекте малых доз этанола [9–11] не нашли своего подтверждения по отношению к электрофизиологическим нарушениям миокарда в нашем исследовании, учитывая относительно небольшую концентрацию этанола в крови у женщин (1,53±0,74 г/л) и мужчин (1,58±0,67 г/л). С позиции превентивной медицины целесообразно углубленное электрофизиологическое обследование пациентов молодого возраста без манифестной кардиальной патологии для выявления уязвимого по электрической нестабильности контингента.

Таблица 3

Электролиты сыворотки крови (M±SD)

Table 3

Magnitude of electrical inhomogeneity in the myocardium (M±SD)

Параметры	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	острый период (n=60)		абстинентный период (n=60)		женщины (n=15)	мужчины (n=15)
	женщины (n=30)	мужчины (n=30)	женщины (n=30)	мужчины (n=30)		
Уровень калия, ммоль/л	4,21±0,37***	4,14±0,57	4,04±0,47	3,85±0,53*** *	4,15±0,42	4,23±0,39
Уровень калия у пациентов с гипокалиемией, ммоль/л	3,3±0,14	3,3±0,28	3,3±0,22	3,32±0,21	–	–
Частота встречаемости пациентов с гипокалиемией, %	7	7	20	33	–	–
Уровень кальция, ммоль/л	2,25±0,16*	2,31±0,17	2,22±0,13# **	2,36±0,16**	2,36±0,13	2,25±0,17
Уровень магния, ммоль/л	0,89±0,03	0,87±0,05*	0,88±0,03	0,89±0,03***	0,88±0,09	0,89±0,09

Выявленные у части пациентов патологические величины дисперсии интервала $Q-Td$ (>50 мс) во всех группах обследуемых в остром периоде алкогольной интоксикации с последующим ростом числа пациентов в абстинентный период подтверждают данные литературы, согласно которым, наиболее высокая аритмогенная активность миокарда наблюдается именно в период абстиненции [12–15].

Увеличение $Q-Td$ является предиктором фатальных аритмий и внезапной смерти, особенно при длительности дисперсии >70 мс [16, 17]. Наши данные не согласуются с результатами исследований ряда авторов, утверждающих, что величина дисперсии интервала $Q-Td$ для здоровых мужчин составляет 90 мс, а для женщин — 80 мс [18], которые тем не менее предлагают учитывать возраст обследуемых здоровых лиц при выборе пограничного значения $Q-Td$. В нашем исследовании средние показатели $Q-Td$ у здоровых лиц составили вдвое меньшие величины как для мужчин, так и для женщин, что может быть связано с различной методикой регистрации ЭКГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования электрофизиологических свойств миокарда у лиц молодого возраста без манифестной кардиальной патологии выявили нарушения процессов де- и реполяризации. При этом гендерные различия электрофизиологических нарушений проявлялись как по частоте, так и по динамике изменений у алкоголь-зависимых пациентов молодого возраста.

Наиболее уязвимым периодом аритмогенной активности является период абстиненции как для мужчин, так и женщин, даже при небольшой концентрации этанола в крови. Стратегия здорового образа жизни должна включать информированность лиц молодого возраста по аритмогенной уязвимости миокарда даже без наличия клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы и изменений на ЭКГ.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Алкогольное поражение сердца. *PMЖ*. 2016; 19: 1281–4 [Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Alcoholic heart disease. *RMJ*. 2016; 19: 1281–4 (in Russ.)].
2. Кактурский Л.В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии. *Архив патологии*. 2009; 5: 21–2 [Kakturskii L.V. Klinicheskaya morfologiya alkogol'noi kardiomiopatii. *Arkhiv patologii*. 2009; 5: 21–2 (in Russ.)].

3. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Бурлака А.Н. и др. Временная негомогенность реполяризации миокарда желудочков у практически здоровых людей: нормативные значения длительности и дисперсии интервала QT и его производных. *Вестник аритмологии*. 2006; 44: 30–4 [Dovgalevskii P.Y., Rybak O.K., Burlaka A.N. et al. Time inhomogeneity in ventricular myocardial repolarization in healthy persons: normals of duration and dispersion of QT interval and their derivatives. *Journal of Arrhythmology*. 2006; 44: 30–4 (in Russ.)].

4. Рыбак О.К., Довгалецкий Я.П., Фурман Н.В. и др. Оценка негомогенности процессов реполяризации у больных инфарктом миокарда по временной вариабельности (дисперсии) интервала QT и динамике первой производной электрокардиограммы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (5): 51–6 [Rybak O.K., Dovgalevskiy Y.P., Furman N.V. et al. Assessment of repolarization heterogeneity in myocardial infarction patients by QT interval time variability (dispersion) and dynamics of the first electrocardiogram derivative. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10 (5): 51–6 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-5-51-56

5. Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. и др. Прогностическое значение дисперсии интервала QT электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 1: 91–6 [Teplyakov A.T., Kamaev D.Yu. et al. Prognosticheskoe znachenie dispersii intervala QT elektrokardiogrammy u bol'nykh infarktomiokarda. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2006; 1: 91–6 (in Russ.)].

6. Богатырева М.М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018; 20: 4–14 [Bogatireva M.M.-B. Late ventricular potentials and their significance for clinical practice. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii*. 2018; 20: 4–14 (in Russ.)].

7. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Statisticheskie metody v meditsine. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].

8. Резников К.М. Роль биогенной воды организма в формировании фармакологических эффектов лекарственных средств. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2009; 2: 3–7 [Reznikov K.M. Role of water nutrient organism in formation of pharmacological effects of drugs. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2009; 2: 3–7 (in Russ.)].

9. Pearson T.A. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94 (11): 3023–5. DOI: 10.1161/01.cir.94.11.3023

10. Brien S.E., Ronksley P.E., Turner B.J. et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636. DOI: 10.1136/bmj.d636

11. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B. et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *JACC*. 2010; 55 (13): 1339–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.006

12. Аксельрод А.С., Сыркин А.Л. Алкоголь-индуцированные нарушения сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью: варианты аритмий, механизмы их возникновения, особенности течения и антиаритмической терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (2): 124–31 [Aksel'rod A.S., Syrkin A.L. Alcohol-induced cardiac rhythm disorders in patients with alcohol dependence: types of arrhythmias, mechanisms of origin, particularities of course and antiarrhythmic therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (2): 124–31 (in Russ.)]. DOI: 20996/1819-6446-2015-11-2-124-131

13. Аксельрод А.С. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с алкогольной болезнью: проспективное исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012; 49 с. [Aksel'rod A.S. Serdechno-sosudistaya patologiya u patsientov s alkogol'noi bolezn'yu: prospektivnoe issledovanie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.: Pervyi MGUMU im. I.M. Sechenova, 2012; 49 s. (in Russ.)].

14. Tonelo D., Providência R., Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (2): 183–9. DOI: 10.5935/abc.20130153

15. Hémeury Y., Broustet H., Guiraudet O. et al. Alcohol and rhythm disorders. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2000; 49 (8): 473–9.

16. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полякова И.П. Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза. *Кардиология*. 1977; 2: 22–6 [Bokeriya L.A., Golukhova E.Z., Polyakova I.P. Elektrofiziologicheskaya negomogenost' miokarda u bol'nykh s zheludochkovymi aritmiyami razlichnogo geneza. *Kardiologiya*. 1977; 2: 22–6 (in Russ.)].

17. Day C.A. McCorub J.M., Campbell R.W.F. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patient with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990; 63: 342–77. DOI: 10.1136/hrt.63.6.342

18. Рыбак О.К., Довгалецкий П.Я., Шамьюнов М.Р. и др. Значение дисперсии интервалов $Q-T$ в оценке электрической нестабильности миокарда у клинически здоровых лиц. *Вестник аритмологии.* 1998; 10: 21–4 [Rybak O.K., Dovgalevskii P.Ya., Sham'yunov M.R. et al. Znachenie dispersii intervalov $Q-T$ v otsenke elektricheskoi nestabil'nosti miokarda u klinicheski zdorovykh lits. *Vestnik aritmologii.* 1998; 10: 21–4 (in Russ.)].

PRECLINICAL ASSESSMENT OF ELECTRIC HETEROGENEITY OF MYOCARDIUM IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

P. Belogubov¹; Professor V. Ruzov¹, MD; V. Skvortsov², MD; K. Belogubova¹

¹Ulyanovsk State University

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia

Alcohol abuse is one of the bright problems of our time. This becomes especially relevant in young people. There has been a high increase in deaths from cardiovascular pathologies associated with alcohol use around the world. Some of the deaths are caused by heart rhythm disorders due to direct or indirect effects of ethanol on the cardiovascular system. The article is devoted to the detection of pro-arrhythmogenic activity in young people.

Key words: cardiology, cardiac electrophysiological parameters, dispersion of the $Q-Td$ interval, extension of the QT interval, electrical heterogeneity of the myocardium, late ventricular potentials.

For citation: Belogubov P., Ruzov V., Skvortsov V. et al. Preclinical assessment of electric heterogeneity of myocardium in general medical practice. *Vrach.* 2021; 32 (4): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-07>

Об авторах/About the authors: Belogubov P.V. ORCID: 0000-0002-8377-1569; Ruzov V.I. ORCID: 0000-0001-7510-3504; Skvortsov V.V. ORCID: 0000-0002-2164-3537; Belogubova K.N. ORCID: 0000-0002-2948-1907

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-08>

Значение субъективного фактора в интерпретации эхокардиографических исследований (стресс-эхокардиографии)

Р.И. Литвиненко, кандидат медицинских наук,
Т.С. Свеклина, кандидат медицинских наук,
А.Н. Кучмин, доктор медицинских наук, профессор,
А.А. Куликов, доктор медицинских наук, профессор,
А.А. Казаченко, кандидат медицинских наук, доцент,
Е.В. Смирнова, кандидат медицинских наук, доцент
Клиника пропедевтики внутренних болезней
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Цель. Оценить значение субъективного фактора в интерпретации стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ).

Материал и методы. Обследованы 112 пациентов с предварительным диагнозом ИБС. Всем пациентам проведена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и количественным методом оценены нарушения локальной кинетики 2D-strain. Анализ исследования проводился разными экспертными группами.

Результаты. При оценке результатов стресс-ЭхоКГ двумя экспертами повышается чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также точность метода. Чувствительность, специфичность и общая точность результатов исследования при оценке полученных данных с помощью 2D-strain оказалась ниже, чем при визуальной оценке теста.

Заключение. Исследование рекомендуется проводить двум экспертам, основываясь не только на ЭхоКГ. Количественный метод оценки нарушения локальной кинетики 2D-strain по своей информативности не превосходит итоги традиционной визуальной оценки данных стресс-ЭхоКГ.

Ключевые слова: кардиология, стресс-эхокардиография, ишемическая болезнь сердца, 2D-strain, экспертный анализ.

Для цитирования: Литвиненко Р.И., Свеклина Т.С., Кучмин А.Н. и др. Значение субъективного фактора в интерпретации эхокардиографических исследований (стресс-эхокардиографии). *Врач.* 2021; 32 (4): 47–51. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-08>

Несмотря на проводимую в России работу по снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они являются причиной около 56% всех смертей населения страны [1]. В настоящее время терапевты и кардиологи, выбирая метод верификации ИБС, основываются, как правило, на американских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС [2] или их европейском аналоге [3]. Указанные рекоменда-

ции имеют довольно схожую структуру, в которой важное место отводится такой методике, как стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ). Это объясняется относительно небольшой стоимостью метода, его высокой информативностью и низкой частотой осложнений [4, 5].

Несмотря на безусловные плюсы, у данного метода есть ряд недостатков: наличие хорошего ультразвукового окна; трудность оценки базальных сегментов левого желудочка (ЛЖ) на высоте нагрузки; ухудшение визуализации сердца при движении [6]. Считается, что примерно у 5% пациентов визуализация эндокарда затруднена [4]. Нельзя не учитывать и общие ограничения для всех тестов с нагрузкой [7]. Краеугольным камнем в интерпретации теста остается необходимость его объективизации, поскольку при стандартном исследовании врач, вынося заключение, основывается на визуальной оценке кинетики сердца, что подразумевает вероятность ошибки.

В настоящее время повышение объективности результатов метода возможно с помощью контрастной ЭхоКГ, трехмерной ЭхоКГ в режиме реального времени, тканевой доплер-ЭхоКГ и ее производных. Тем не менее ни одна из перечисленных методик не рекомендуется к рутинному использованию, за исключением применения контрастных веществ, улучшающих визуализацию эндокарда ЛЖ [4], но их использование увеличивает стоимость исследования и требует дополнительного обучения персонала. В западных странах использование контрастных веществ во время ЭхоКГ является довольно популярным методом для увеличения точности исследования. Так, в Великобритании 97% исследователей используют введение контраста во время стресс-ЭхоКГ [8]. В России этот метод не столь популярен в связи с ограниченным доступом к контрастным препаратам.

Определенной популярностью пользуются методы тканевой доплер-ЭхоКГ – группы доплеровских методик качественной и количественной оценки глобальной и сегментарной функции миокарда [9]. По результатам тканевой доплер-ЭхоКГ оценивается изменение отражения ультразвукового сигнала от миокарда при его движении [10].

На практике результаты использования тканевой доплер-ЭхоКГ оказались довольно неоднозначны. Некоторые исследователи считают методику перспективной, способной повысить точность исследования [11], другие не находят существенного увеличения точности стресс-ЭхоКГ [12].

Довольно многообещающими для клинической практики представляются режимы, позволяющие изучить локальную деформацию миокарда, характеризующуюся показателями strain («деформация») и strain rate («скорость деформации»), а также проанализировать эти показатели вдоль трех различных пространственных осей [13]. Ключевое отличие показателей

деформации от определения скорости движения ткани заключается в том, что в последнем случае оценивается движение миокарда относительно датчика, тогда как в тканевой доплер-ЭхоКГ – относительно смежного участка миокарда [14].

Тем не менее, несмотря на проводимые исследования в этом направлении, до сих пор нет установленных нормативов для режимов strain и strain rate [15].

С целью объективизации и повышения информативности стресс-ЭхоКГ также рассматривается вопрос об увеличении числа врачей для формирования заключения. В настоящее время существуют мнения, что для оптимальной оценки результатов исследования необходимо 2 эксперта [16], хотя не совсем понятно, насколько это повышает точность метода и оправдано ли это с экономической точки зрения.

Очевидно, что стресс-ЭхоКГ в различных модификациях – это высокоинформативный и востребованный метод диагностики транзиторной ишемии миокарда, однако проблема объективизации его результатов до сих пор не решена. Несмотря на наличие количественных методов оценки кинетики миокарда, их эффективность подвергается сомнению. Вследствие чего они отсутствуют среди базовых методик при интерпретации стресс-ЭхоКГ в рекомендациях Европейской эхокардиографической ассоциации по стресс-ЭхоКГ [4].

Цель работы – оценить значение субъективного фактора в интерпретации стресс-ЭхоКГ.

Задачи исследования:

- определить информативность оценки результатов стресс-ЭхоКГ одним, двумя и тремя экспертами;
- оценить возможность повышения информативности стресс-ЭхоКГ с помощью анализа 2D-strain;
- оценить объективность оценки эхокардиографического критерия в заключении стресс-ЭхоКГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 112 пациентов в возрасте от 25 до 82 лет (средний возраст – $61,3 \pm 10,9$ года) с предварительным диагнозом ИБС, находившихся на лечении в Клинике пропедевтики внутренних болезней и Клинике хирургии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Среди обследуемых преобладали лица мужского пола – 97 (86,6%) пациентов. В исследование не включали лиц с абсолютными противопоказаниями к стресс-ЭхоКГ [4].

Всем пациентам проведена стресс-ЭхоКГ со ступенчато возрастающей физической нагрузкой (ФН) на тредмиле. В зависимости от предполагаемой толерантности к ФН использовался протокол Bruce или его облегченная модификация. Во время исследования проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. В конце первой минуты каждой ступени регистрировался уровень АД. Про-

бы проводились с использованием программ для нагрузочных тестов Альтоника. ЭхоКГ выполнялось на аппарате MyLab 70 (Esaote) с использованием датчика с частотой 2,5 МГц. До пробы с ФН у каждого больного в положении на левом боку регистрировались изображения сердца в трех стандартных ЭхоКГ-позициях (четырёх- и двухкамерные верхушечные позиции, поперечная парастернальная позиция в режиме клипа) для последующей оценки показателей продольной и локальной деформации миокарда (long strain, radial strain) и сравнения с аналогичными показателями после ФН. В дальнейшем записывались 4 стандартные ЭхоКГ-позиции – продольная и поперечная парастернальные позиции, а также в четырёх- и двухкамерная верхушечные позиции. Все изображения сохранялись в режиме «кинопетли» в цифровом формате. Сразу после ФН на тредмиле в течение 60–120 с проводилась запись 4 стандартных ЭхоКГ-позиций сердца, аналогичных исходным изображениям, и затем в течение 30–60 с – запись клипов в четырёх- и двухкамерных верхушечных позициях, поперечной парастернальной позиции для сопоставления с данными показателями продольной и локальной деформации миокарда (long strain, radial strain) перед выполнением ФН. Оценка нарушений регионарной сократимости миокарда проводилась качественным методом (визуально) в 16 стандартных сегментах ЛЖ при сравнении изображений до и после ФН.

При интерпретации результатов, полученных при стресс-ЭхоКГ, тест считался положительным при ухудшении сократимости миокарда как минимум в двух сегментах. После формирования заключения одним экспертом к нему присоединялся второй, заново просматривались результаты исследования (при необходимости данные истории болезни) и формировалось единое мнение. После формирования согласованного решения к ним присоединялся еще один эксперт, и создавалось итоговое заключение (все эксперты самостоятельно выполняли >100 исследований в год) [4].

При анализе 2D-strain тест считался положительным при снижении или отсутствии нарастания показателей продольного и радиального укорочения миокарда ЛЖ при ФН.

На 2-м этапе с целью определения субъективного компонента в формировании заключения по стресс-ЭхоКГ всем экспертам предлагалось методом случайного выбора оценить записи 4-х стандартных ЭхоКГ-позиций 45 пациентов до и после выполнения исследования. При этом эксперты не имели доступа к историям болезни пациентов, данным ЭКГ и клинической картины во время проведения стресс-ЭхоКГ.

На 3-м этапе исследования всем обследуемым, независимо от результата стресс-ЭхоКГ, выполнялась коронароангиография (КАГ) на аппарате Cologor-Нисор Siemens (Германия). Оценивали наличие и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий. Стеноз считался значимым при наличии сужения $\geq 50\%$ просвета сосуда в устье и проксимальном отделе и $>70\%$ – в среднем и дистальных отделах. Сроки между проведением обследования пациентов и КАГ не превышали 6 мес.

С целью оценки информативности теста по отношению к результатам КАГ использовались чувствительность (доля истинно положительных ответов теста), специфичность (доля истинно отрицательных ответов теста) и диагностическая точность (доля правильных результатов) [17]. Для оценки меры согласованности тестов использовалась каппа-статистика. Значения «каппа» могут меняться от -1 до +1. Значения «каппа» $>0,75$ следует считать прекрасной согласованностью, значения, $<0,40$ – слабой согласованностью; значения между 0,40 и 0,75 соответствуют «достаточно хорошей» согласованности. Если значение «каппа» оказывается отрицательным, тесты «контрсогласованы», т.е. противоречат друг другу [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты информативности стресс-ЭхоКГ одним, двумя и тремя экспертами приведены в табл. 1.

При оценке одним экспертом «каппа» оказалась равна 0,713, а при оценке двумя или тремя – 0,857.

Как видно из табл. 1, при оценке результатов стресс-ЭхоКГ двумя экспертами повышается чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также точность метода. При этом в случае оценки тремя экспертами информативность стресс-ЭхоКГ с ФН не отличается от оценки двумя экспертами. Также обращает внимание, что мера согласованности стресс-ЭхоКГ при оценке двумя и тремя экспертами достигает довольно высоких значений ($>0,75$).

Таблица 1
Оценка информативности разных методов выявления транзиторной ишемии миокарда при интерпретации результатов теста одним, двумя или тремя экспертами

Table 1
Estimation of the informative value of different methods for detecting transient myocardial ischemia when interpreting the test results by one, two, or three experts

Число экспертов	Чувствительность	Специфичность	Точность
1	81,5%	89,7%	85,7%
2	94,4%	91,4%	92,9%
3	94,4%	91,4%	92,9%

**Информативность анализа 2D-strain
в сравнении с результатами КАГ**

Таблица 2

**Informative value of 2D strain analysis in comparison
with the results of coronary angiography**

Table 2

Стресс-ЭхоКГ с ФН	Чувствительность	Специфичность	Точность
Без анализа 2D-strain	81,5%	89,7%	85,7%
Результаты анализа 2D-strain	66,7%	84,5%	75,9%

**Результаты изолированной оценки локальной кинетики тремя экспертами,
участвующими в исследовании, в сравнении с КАГ**

Таблица 3

**Results of an isolated local kinetics assessment by three experts
participating in the study versus coronary angiography**

Table 3

Число экспертов	Чувствительность	Специфичность	Точность
1	39%	75%	62%
2	58%	58%	58%
3	56%	74%	67%

Таким образом, можно предположить, что при технической возможности целесообразна оценка результатов стресс-Эхо-КГ двумя экспертами с формированием единого мнения. Дальнейшее увеличение числа экспертов не приводит к повышению информативности исследования.

Результаты информативности анализа 2D-strain оценивались независимо от результатов визуальной оценки стресс-Эхо-КГ с ФН.

Информативность анализа 2D-strain в сравнении с результатами КАГ представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, чувствительность, специфичность и общая точность исследования при оценке результатов с помощью 2D-strain оказалась ниже, чем при визуальной оценке теста. Возможно, это связано с новизной методики, отсутствием четких критериев оценки исследования. В связи с этим результаты анализа 2D-strain можно использовать лишь как дополнение к визуальной оценке теста.

Оказались примечательными результаты «случайных» стресс-ЭхоКГ (только по эхокардиографическому критерию) (табл. 3).

При анализе полученных результатов обращает внимание существенно более низкие показатели информативности теста по сравнению со стандартной процедурой формирования заключения стресс-ЭхоКГ, когда помимо нарушений локальной сократимости оценивают ЭхоКГ изменения и клиническую картину.

На основании сказанного можно сделать следующие выводы:

1. Точность стресс-ЭхоКГ при диагностике гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий повышается при оценке ее результатов двумя экспертами. Оценка результатов тремя экспертами не повышает информативность теста по сравнению с двумя экспертами, а лишь удлиняет процедуру формирования заключения и увеличивает стоимость исследования.

2. Количественный метод оценки нарушения локальной кинетики 2D-strain по своей информативности не превосходит итоги традиционной визуальной оценки данных стресс-ЭхоКГ.

3. При изолированной оценке эхокардиографического критерия вероятность ошибки при формировании заключения по стресс-ЭхоКГ существенно повышается. Таким образом, хотя и считается, что заключение основывается на оценке локальной сократимости миокарда, важно учитывать показатели ЭКГ, клинические изменения и данные истории болезни.

Конфликт интересов.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Рыжман Н. Н., Кравчук В.Н., Князев Е.А. и др. Опыт применения минимально инвазивной прямой реваскуляризации миокарда при коронарном шунтировании. *Вестник Военно-медицинской академии*. 2014; 1: 7–12 [Rizhman N.N., Kravchuk V.N., Knyazev E.A. et al. Experience of minimally invasive direct myocardial revascularisation technique in coronary artery bypass. *Vestnik Voенno-meditinskoi akademii*. 2014; 1: 7–12 (in Russ.)].
2. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/FCP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (24): 44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013
3. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (2): 3757 [Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (2): 3757 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757
4. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9: 415–37. DOI: 10.1093/ejehocard/enj175
5. Varga A., Garcia M.A., Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006; 98 (4): 541–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.064

6. Bacal F., Moreira L., Souza G. et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (11): 1238–44. DOI: 10.1016/j.healun.2003.09.007

7. Лупанов В.П. Сравнительная оценка функциональных методов исследования в диагностике ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2011; 2: 18–25 [Lupanov V.P. Comparative evaluation of functional methods in the diagnosis of coronary artery disease. *Ateroskleroz i dislipidemiya*. 2011; 2: 18–25 (in Russ.)].

8. Bhattacharyya S. Stress echocardiography in clinical practice: a United Kingdom National Health Service Survey on behalf of the British Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15 (2): 158–63. DOI: 10.1093/ehjci/jet082

9. Поташев С.В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения. *Сердцева недостатність*. 2011; 2: 20–31 [Potashev S.V. Sovremennaiia tkanevaia dopplerografiia v kliniche-skoj praktike: vozmozhnosti i oblasti primeneniia. *Serdtsveva nedostatnist'*. 2011; 2: 20–31 (in Russ.)].

10. Алехин, М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера, лекция 1: Тканевой доплер, принципы метода и его особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2002; 3: 115–25 [Alekhin, M.N. Vozmozhnosti prakticheskogo ispol'zovaniia tkanevogo doplera, lektsiia 1: Tkanevoi dopler, printsipy metoda i ego oso-bennosti. Osnovnyye rezhimy, metodika registratsii i analiza. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2002; 3: 115–25 (in Russ.)].

11. Прокудина М.Н. Функциональное состояние миокарда и характер поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. СПб: Науч.-исслед. ин-т кардиологии им. ВА Алмазова, 2005. [Prokudina M.N. Funktsional'noe sostoiianie miokarda i kharakter porazheniia koronarnogo rusla u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'iu serdtsa.SPb: Nauch.-issled. in-t kardiologii im. VA Almazova, 2005 (in Russ.)].

12. Madler C.F., Payne N., Wilkeshoff U. et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1584–94. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00099-X

13. Mor-Avi V., Lang R.M., Badando L.P. et al. Current and Evolving echocardiographic techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12: 167–205. DOI: 10.1093/ejehoccard/jer021

14. Marwick T.H. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (7): 1313–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.063

15. Dalen H., Thorstensen A., Aase S.A. et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11 (2): 176–83. DOI: 10.1093/ejehoccard/jep194

16. Шуленин С.Н., Кучмин А.Н., Бобров А.Л. Стресс-эхокардиография. Учебное пособие. Под ред. С.Н. Шуленина. СПб: ВМА, 2011; 36 с. [Shulenin S.N., Kuchmin A.N., Bobrov A.L. Stress-ekhoardiografiia. Uchebnoe posobie. Pod red. S.N. Shulenina. SPb: VMA, 2011; 36 s. (in Russ.)].

17. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011; 480 с. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. The lane with English under the editorship of V.P. Leonov. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011 (in Russ.)].

18. Landis J.R., Koch G.G. A one-way components of variance model for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 671–9. DOI: 10.2307/2529465

THE SIGNIFICANCE OF A SUBJECTIVE FACTOR IN INTERPRETING ECHOCARDIOGRAPHIC STUDIES (STRESS ECHOCARDIOGRAPHY)

R. Litvinenko, Candidate of Medical Sciences; **T. Sveklina**, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Kuchmin**, MD; **Professor A. Kulikov**, MD; **Associate Professor A. Kazachenko**, Candidate of Medical Sciences; **Associate Professor E. Smirnova**, Candidate of Medical Sciences
Propaedeutics of Internal Diseases Clinic, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Objective. To estimate the value of a subjective factor in interpreting stress echocardiography (stress EchoCG).

Subjects and methods. A total of 112 patients preliminarily diagnosed with coronary heart disease (CHD) were examined. All the patients underwent exercise stress echocardiography and a quantitative assay to assess local kinetic disorders using 2D strain. The investigation was analyzed by different expert groups.

Results. When the results of stress echocardiography were assessed by two experts, the sensitivity, specificity, positive and negative prognostic value, as well as the accuracy of the method increased. When the findings were assessed using 2D strain, the sensitivity, specificity, and overall accuracy of the investigation results proved to be lower than those in the visual assessment of the test.

Conclusion. The investigation is recommended to be conducted by two experts, by basing not only on echocardiography. The quantitative method for assessing local kinetic disorders using 2D strain does not exceed the results of the traditional visual assessment of stress EchoCG data.

Key words: cardiology, stress echocardiography, coronary heart disease, 2D-strain, expert analysis.

For citation: Litvinenko R., Sveklina T., Kuchmin A. et al. The significance of a subjective factor in interpreting echocardiographic studies (stress echocardiography). *Vrach*. 2021; 32 (4): 47–51. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-08>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-09>

Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска чрезмерного повышения артериального давления в ответ на стресс у лиц молодого возраста

Е.В. Склянная, кандидат медицинских наук
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецкая Народная Республика / Украина
E-mail: elena_skl1979@mail.ru

Цель исследования. Выявить взаимосвязь стрессового повышения АД с функциональным состоянием эндотелия у лиц молодого возраста.

Материал и методы. В исследовании участвовали 764 студента Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. АД измерялось по стандартной методике за 30 мин до стресса и во время действия стресса. В качестве стрессового фактора выступала сдача экзамена. Чрезмерным считалось повышение $>25\%$ от исходного систолического (САД) и (или) диастолического (ДАД) АД в ответ на стресс. Оценка функции эндотелия проводилась с использованием пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Недостаточным считалось увеличение диаметра плечевой артерии $<10\%$ от исходного. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере в лицензионном пакете программы MedStat.

Результаты. Повышение САД $>25\%$ от исходного в ответ на стресс выявлено у 50 (6,5%) обследованных, ДАД – у 53 (6,9%). Патологическая стрессовая реакция АД наблюдалась у 59 (7,7%) обследованных. Недостаточное увеличение диаметра плечевой артерии ($<10\%$) после снятия манжеты наблюдалось у 90 (11,8%) обследованных. По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа недостаточное увеличение диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией является значимым фактором риска чрезмерного повышения АД в ответ на стресс (отношение шансов – 4,65; 95% доверительный интервал 2,57–8,42; $p<0,05$).

Заключение. Дисфункция эндотелия является фактором риска чрезмерного повышения АД в ответ на стресс у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: кардиология, артериальная гипертензия, стресс, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Для цитирования: Склянная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска чрезмерного повышения артериального давления в ответ на стресс у лиц молодого возраста. Врач. 2021; 32 (4): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-09>

Психосоциальный стресс является важным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе артериальной гипертензии (АГ), что показано в нескольких крупных международных исследованиях [1, 2]. Метаанализ ис-

следований по изучению реакции сердечно-сосудистой системы на стандартизованный психический стресс и прогноза по кардиоваскулярным заболеваниям продемонстрировал, что избыточная реакция АД является неблагоприятным прогностическим фактором развития АГ в будущем [3]. Механизм данной взаимосвязи до конца не изучен. Предполагается участие симпатической нервной системы в формировании прессорного ответа [4]. Кроме того, имеются данные об ослаблении эндотелийзависимой вазодилатации в течение нескольких часов после воздействия стрессового фактора [5]. Однако полученные на данный момент результаты противоречивы и плохо воспроизводимы.

Цель исследования – изучить роль нарушения функционального состояния эндотелия сосудов в развитии чрезмерного повышения АД в ответ на стресс у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 764 студента пятого курса Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (351 мужчина, 413 женщин). Все участники исследования подписали информированное согласие. **Критерии включения:** возраст от 20 до 29 лет и согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) [6], ССЗ, патологии, которые потенциально могли вызвать повышение АД.

Исходный уровень АД у всех включенных в исследование оценивали на ≥ 3 последовательных визитах. При каждом визите АД измеряли в положении обследуемого сидя, спустя ≥ 5 мин отдыха, через ≥ 30 мин после курения, дважды с интервалами в 2 мин; если данные АД различались на ≥ 5 мм рт. ст. проводилось дополнительное измерение. За величину АД принимали среднее значение от всех измерений.

Кроме того, обследованные заполняли опросник для выявления факторов риска развития АГ. Масса тела считалась избыточной при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Употребление в пищу соли оценивали как «предпочитаю пищу несколько пересоленную», «умеренно соленную или обхожусь практически без соли». Гиподинамией считали продолжительность аэробных физических нагрузок умеренной интенсивности <150 мин в неделю, интенсивных – <75 мин в неделю. Реакцию на стресс определяли по ответу на вопрос «Насколько Вы подвержены воздействию стресса?» – «в значительной степени» или «стараюсь относиться к стрессовым ситуациям спокойно».

Поскольку плечевая артерия человека считается адекватной моделью для изучения структурно-функционального состояния других артерий [7], всем больным проводилось ее ультразвуковое дуплексное сканирование на аппарате Sonoline Elegra (США), оснащенный линейным датчиком 7 МГц. Исследование выполняли утром после 5-минутного отдыха в положении лежа в помещении с комфортной температурой, обследо-

мых просили воздержаться от курения в течение как минимум 8 ч. Все исследования выполнены одним и тем же специалистом по стандартной методике [8]. Датчик располагали в продольном направлении на 2–3 см выше локтевой ямки. После первого измерения позиция датчика отмечалась на коже для проведения последующих измерений на том же сосудистом сегменте. Диаметр плечевой артерии фиксировался в конце диастолы желудочков, что определялось по ЭКГ как начало зубца R. После исходного измерения в манжете, расположенную проксимальнее изучаемого участка, нагнетался воздух до значений на 50 мм рт. ст. выше систолического АД (САД) пациента и поддерживался в течение 5 мин. Повторное измерение осуществлялось через 45 с после декомпрессии. Полученные данные оценивали в процентном отношении к исходным.

Стрессовым фактором являлся экзамен. Патологической стрессовой реакцией считалось повышение АД $\geq 25\%$ от исходного [9].

Протокол исследования пациентов одобрен комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (Протокол №10 от 20.12.12).

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере в лицензионном пакете программы MedStat. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (первый; третий квартиль) (Me [Q1; Q3]). Сравнение относительных величин проводили с помощью критерия χ^2 . Сравнение абсолютных величин с помощью W-критерия Уилкоксона. Отношение шансов (ОШ) развития АГ определяли с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для расчета 95% ДИ использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное САД у обследованных составило 115 (110; 120) мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 73 (70; 80) мм рт. ст. САД во время стрессового воздействия регистрировалось на уровне 130 (121; 140) мм рт. ст., ДАД – 85 (77; 92) мм рт. ст. Среднее повышение САД во время стресса – 16 (10; 21) мм рт. ст., то есть наблюдалось увеличение на 14 (9; 19)%; среднее повышение ДАД – 0 (8; 14) мм рт. ст., или на 14 (12; 20)%.

Повышение САД в ответ на стресс $\geq 25\%$ выявлено у 50 (6,5%) обследованных, ДАД – у 53 (6,9%). Патологическая стрессовая реакция АД наблюдалась у 59 (7,7%) обследованных, которые составили 1-ю группу, остальные 705 обследованных вошли во 2-ю группу. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди обследованных повышением в ответ на стресс АД $\geq 25\%$ от исходного преобладали мужчины

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the examinees

Параметр	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=705)	p
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	23,0 (21,0; 24,0)	22,0 (21,0; 23,0)	0,289
Мужской пол, n (%)	35 (59,3)	316 (44,8)	0,045
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	23,9 (21,7; 26,6)	21,7 (19,2; 24,1)	<0,001
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	25 (42,4)	110 (15,6)	<0,001
Курение, n (%)	15 (25,7)	128 (18,2)	0,251
Употребление алкоголя >1 стандартной единицы в день, n (%)	35 (59,3)	352 (49,9)	0,208
Избыточное употребление соли, n (%)	8 (13,6)	80 (11,3)	0,772
Наследственная предрасположенность, n (%)	42 (71,2)	408 (57,9)	0,057
Гиподинамия, n (%)	8 (13,6)	72 (10,25)	0,576
Продолжительность ночного сна, ч, Me (Q1; Q3)	7 (6; 8)	7 (6; 8)	0,387
Продолжительность сна <5 ч в сутки, n (%)	8 (13,6)	59 (8,4)	0,303
Выраженная реакция на стресс по мнению обследованного, n (%)	50 (84,7)	240 (34,0)	p<0,001
Исходное АД, Me (Q1; Q3): САД, мм рт. ст. ДАД, мм рт. ст.	115 (110; 120) 73 (70; 82)	115 (110; 120) 73 (70; 80)	<0,001 <0,001
САД>130 мм рт. ст. и (или) ДАД>80 мм рт. ст., n (%)	17 (28,8)	69 (9,8)	<0,001
Исходная ЧСС, в минуту, Me (Q1; Q3)	76 (70; 80)	74,7 (69,5; 80,0)	0,858
Во время стресса, Me (Q1; Q3): САД, мм рт. ст. ДАД, мм рт. ст.	130 (121; 140) 85 (77; 92)	130 (121; 140) 85 (77; 90)	<0,001 <0,001
Во время стресса, Me (Q1; Q3): повышение САД, мм рт. ст. повышение САД, % повышение ДАД, мм рт. ст. повышение ДАД, %	16 (10; 21) 14 (9; 17) 10 (8; 13) 13 (11; 17)	16 (10; 20) 14 (9; 17) 10 (8; 13) 13 (11; 17)	<0,001 <0,001 <0,001 <0,001

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

(59,3% против 44,8% во 2-й группе; $p=0,045$). Патологическая стрессовая реакция АД наблюдалась у лиц с более высоким ИМТ (23,9 [21,7; 26,6] против 21,7 [19,2; 24,1] во 2-й группе; $p<0,001$), также среди них наблюдалось большее число лиц с избыточной массой тела (42,4% против 15,6% во 2-й группе; $p<0,001$). Интересен тот факт, что обследованные довольно точно оценивали свою реакцию на действие стрессового фактора. Так, в 1-й группе 84,7% опрошенных посчитали свою реакцию выраженной, во 2-й группе – 34% ($p<0,001$). Достоверных различий по таким показателям, как возраст, курение, употребление алкоголя, избыточное употребление соли, гиподинамия, наследственная предрасположенность к АГ и недостаточная продолжительность ночного сна не выявлено.

Анализ динамики изменения диаметра артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией показал, что у обследованных 2-й группы наблюдалась нормальная реакция на ускорение кровотока – увеличение диаметра на 14,7 (10,9; 17,3)%. У пациентов 1-й группы увеличение диаметра плечевой артерии было достоверно меньшим – 7,8 (4,9; 9,3)% ($p<0,001$). При проведении

нитроглицериновой пробы достоверных различий между группами не наблюдалось, в 1-й группе диаметр плечевой артерии увеличился на 19,2 (14,6; 22,0)%, во 2-й – на 20,2 (15,7; 24,3)% ($p>0,05$).

Недостаточное увеличение диаметра плечевой артерии (<10%) после снятия манжеты выявлено 90 (11,8%) обследованных. При этом дисфункция эндотелия достоверно чаще встречалась среди обследованных 1-й группы – 20 (33,9%) по сравнению со 2-й группой – 70 (9,9%); $p<0,001$.

Также проведен логистический регрессионный анализ с включением параметров, по которым обнаружены различия между группами (пол, ИМТ, уровень САД и ДАД, выраженная реакция на стресс по мнению обследуемого, а также увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию <10%) (табл. 2, 3).

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа значимыми ($p<0,05$) факторами риска патологической стрессовой реакции АД являются такие показатели, как мужской пол, ИМТ >25 кг/м², испытываемое обследованными чувство сильного волнения, высокое нормальное АД, а также увеличение диаметра плечевой артерии <10% после снятия манжеты.

При многофакторном логистическом регрессионном анализе достоверными факторами риска развития АГ оказались ИМТ >25 кг/м², выраженная реакция на стресс, высокое нормальное АД, а также увеличение диаметра плечевой артерии <10% после снятия манжеты.

В нашем исследовании продемонстрировано, что дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии патологической реакции АД в ответ на психологический стресс у лиц молодого возраста. При этом развитие такого гипертензивного ответа не связано с такими традиционными факторами риска АГ как курение, употребление алкоголя, гиподинамия и наследственность. Выявлена взаимосвязь лишь с мужским полом, избыточной массой тела, значительной субъективной подверженности стрессам и высоким нормальным АД.

Роль дисфункции эндотелия в патогенезе АГ не вызывает сомнений. Еще в 90-х гг. прошлого века доказано, что одним из ведущих механизмов стойкого повышения АД является нарушение функции эндотелия, реализующееся через снижение выработки оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1 [10]. В то же время снижение АД под действием регулярного приема гипотензивных препаратов не приводит к улучшению эндотелиальной функции [11],

Таблица 2

Взаимосвязь чрезмерного повышения АД в ответ на стресс с увеличением диаметра плечевой артерии и клинично-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Table 2

The relationship of excessive blood pressure elevation during stress response to the increase in the brachial artery diameter and to the clinical and demographic parameters of patients (univariate regression analysis)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	1,80 (1,05–3,08)
ИМТ>25 кг/м ²	3,98 (2,28–6,93)
Выраженная реакция на стресс по мнению обследованного	10,76 (5,21–22,26)
САД>130 мм рт. ст. и (или) ДАД>80 мм рт. ст.	3,73 (2,02–6,91)
Увеличение диаметра плечевой артерии <10%	4,65 (2,57–8,42)

Таблица 3

Взаимосвязь чрезмерного повышения АД в ответ на стресс с увеличением диаметра плечевой артерии и клинично-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Table 3

The relationship of excessive blood pressure elevation during stress response to the increase in the brachial artery diameter and to the clinical and demographic parameters of patients (multivariate regression analysis)

Параметр	ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	1,42 (0,73–2,77)
ИМТ>25 кг/м ²	3,10 (1,56–6,17)
Выраженная реакция на стресс по мнению обследованного	12,21 (5,64–26,41)
САД>130 мм рт. ст. и (или) ДАД>80 мм рт. ст.	4,03 (1,81–8,98)
Увеличение диаметра плечевой артерии <10%	6,07 (2,98–12,34)

а ее улучшение с помощью лекарственных препаратов сопровождается клинически значимым гипотензивным эффектом [12].

Имеются многочисленные исследования о прогностической роли дисфункции эндотелия в развитии АГ. При этом нарушение функции эндотелия позволяет предсказать развитие АГ у лиц разного пола и возраста [13, 14]. В последующие годы появились данные о том, что дисфункция эндотелия может лежать в основе гипертензии «белого халата» у детей и подростков, которая может предшествовать развитию АГ [15].

До настоящего времени механизмы чрезмерного стрессового повышения АД недостаточно изучены. Интересны результаты, полученные С.Е. Вучанан и соавт. [16], об отсутствии повышения АД при сохраненной функции эндотелия при подъеме тяжести, однако эти данные касаются реакции АД в ответ на физическую нагрузку. Что касается психологического стресса, то роль дисфункции эндотелия в развитии чрезмерного повышения АД в ответ на стресс оставалась неясной.

У здоровых лиц при физической нагрузке и в состоянии психологического стрессового фактора активируется симпатoadrenalовая система, увеличивается ЧСС и несколько повышается АД, однако такой защитный механизм, как эндотелийзависимая периферическая вазодилатация предотвращает его чрезмерное повышение [17]. И хотя результаты проведенных исследований пока неоднозначны [18, 19], исследование общих патогенетических механизмов АГ и чрезмерной стрессовой реакции АД в будущем могут стать ключом к получению простого и действенного способа выделения группы риска по развитию АГ, особенно среди лиц молодого возраста.

Существует гипотеза, что избыточная гипертензия при физической нагрузке и лабораторном эмоциональном стрессе может быть одним из критериев прогноза развития АГ [20]. Однако несмотря на то, что для создания лабораторного стресса с целью исследования реакции АД применяется ряд задач (математических, технических или логических), подобные стресс-тесты не отражают стрессы повседневной жизни, они не проходят надлежащей стандартизации, недостаточно воспроизводимы, а корреляции реакции АД с различными стрессорами носит ограниченный характер [18]. В нашем исследовании в качестве стрессового фактора использована реальная жизненная ситуация, что позволило изучить реакцию АД у лиц, имеющих различные факторы риска и функцию эндотелия в условиях приближенных к повседневной жизни. Проведенное исследование представляет новые данные о патогенезе патологического стрессового повышения АД у лиц молодого возраста и участия в нем эндотелиальной функции, которые могут служить основанием для дальнейших исследований в данном направлении.

Таким образом, дисфункция эндотелия является фактором риска чрезмерного повышения АД в ответ на стресс у лиц молодого возраста.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
2. Ormshaw N.G., Junejo R.T., Marshall J.M. Forearm vasodilator responses to environmental stress and reactive hyperaemia are impaired in young South Asian men. *Eur J Appl Physiol*. 2018; 118 (5): 979–88. DOI: 10.1007/s00421-018-3829-8
3. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*. 2010; 55: 1026–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621
4. Fonkoue I.T., Carter J.R. Sympathetic neural reactivity to mental stress in humans: test-retest reproducibility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309: R1380–R1386. DOI: 10.1152/ajpregu.00344.2015
5. Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2002; 102: 2473–8. DOI: 10.1161/01.cir.102.20.2473
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021–104. DOI: doi:10.1093/eurheartj/ehy339
7. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*. 1997; 7: 41–6 [Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. et al. Sostoyanie endoteliizavisimoi vazodilatatsii plechevoi arterii u bol'nykh hipertnicheskoi bolezniyu, otsenivaemoe s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya. *Kardiologiya*. 1997; 7: 41–6 (in Russ.)]
8. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (2): 257–65. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
9. Light K.C., Girdler S.S., Sherwood A. et al. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension*. 1999; 33: 1458–64. DOI: 10.1161/01.hyp.33.6.1458
10. Brunner H., Cockcroft J., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23 (2): 233–46. DOI: 10.1097/00004872-200502000-00001
11. Maruhashi T., Soga J., Fujimura N. et al. Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level: FMD-J Study (Flow-Mediated Dilatation Japan). *Hypertension*. 2017; 70 (4): 790–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09612
12. Casanova M.A., Medeiros F., Trindade M. et al. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11 (1): 10–9. DOI: 10.1016/j.jash.2016.10.004
13. Adler T.E., Usselman C.W., Takamata A. et al. Blood pressure predicts endothelial function and the effects of ethinyl estradiol exposure in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 315 (4): H925–H933. DOI: 10.1152/ajpheart.00188.2018
14. Ormshaw N.G., Junejo R.T., Marshall J.M. Forearm vasodilator responses to environmental stress and reactive hyperaemia are impaired in young South Asian men. *Eur J Appl Physiol*. 2018; 118 (5): 979–88. DOI: 10.1007/s00421-018-3829-8

15. Jurko A. Jr., Jurko T., Minarik M. et al. Endothelial function in children with white-coat hypertension. *Heart Vessels*. 2018; 33 (6): 657–63. DOI: 10.1007/s00380-017-1107-z

16. Buchanan C.E., Kadlec A.O., Hoch A.Z. et al. Hypertension during Weight Lifting Reduces Flow-Mediated Dilation in Nonathletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49 (4): 669–75. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001150

17. Lerman A., Zeiger A.M. Endothelial Function: Cardiac Events. *Circulation*. 2005; 111: 363–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14

18. Fagard R., Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. London, UK: Informa Healthcare, 2008; pp. 184–9.

19. Carroll D., Phillips A.C., Der G. et al. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. *Psychosom Med*. 2011; 73: 737–42. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182359808

20. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*. 2010; 55: 1026–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621

VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A RISK FACTOR FOR EXCESSIVE BLOOD PRESSURE ELEVATION IN RESPONSE TO STRESS IN YOUNG PEOPLE

E. Sklyannaya, Candidate of Medical Sciences

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk People's Republic/Ukraine

Objective. To identify the relationship blood pressure (BP) elevation during stress and the endothelial functional in young people.

Materials and methods. The investigation enrolled 980 Gorky Donetsk National Medical University students. Blood pressure was measured by the standard method 30 minutes before and during stress. Examination was a stressful factor. The stress-induced increase in systolic and/or diastolic blood pressures (SBP and DBP) by >25% of the initial level was considered excessive. The brachial artery reactive hyperemia test was used to evaluate endothelial function. The increase in the brachial artery diameter by <10% of the initial level was considered insufficient. Statistical data were processed on a personal computer in the licensed package of the MedStat program.

Results. The >25% stress-induced increase in SBP was detected in 50 (6.5%) examined patients and that in DBP was found in 53 (6.9%). In general, there was a pathological stress-induced blood pressure reaction in 59 (7.7%) examined patients. Ninety (11.8%) examined patients demonstrated an insufficient (<10%) increase in the brachial artery diameter after cuff removal. According to the simple linear regression analysis results, the insufficient increase in the brachial artery diameter in the reactive hyperemia test was a significant risk factor for an excessive blood pressure elevation in response to stress (odds ratio, 4.65; 95% confidence interval, 2.57–8.42) ($p < 0.05$).

Conclusion. Endothelial dysfunction is a risk factor for excessive blood pressure elevation in response to stress in young people.

Key words: cardiology, hypertension, stress, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery.

For citation: Sklyannaya E. Vascular endothelial dysfunction as a risk factor for excessive blood pressure elevation in response to stress in young people. *Vrach*. 2021; 32 (4): 52–56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-09>

Об авторе/About the author: Sklyannaya E.V. ORCID: 0000-0002-0656-7097

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-10>

Оценка эффективности двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству

Д.М. Рахматуллина,
Г.М. Камалов, кандидат медицинских наук, доцент,
А.С. Галевич, доктор медицинских наук, профессор
Казанский государственный медицинский университет
Минздрава России
E-mail: DiEI2@yandex.ru

Цель. Оценить функцию тромбоцитов и эффективность антиагрегантной терапии на основании клинических данных и показателей спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 154 человека, из них 104 пациента с ОКС (мужчин – 82,7%, женщин – 17,3%; средний возраст 60,7±10,4 года), которым проводилось экстренное коронарное вмешательство. Пациенты получили двойную антиагрегантную терапию. Спонтанная и индуцированная агрегации тромбоцитов изучались турбидиметрическим методом. Пациенты с ОКС (n=104) разделены на 3 группы: с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМnST), ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильной стенокардией (НС). В группу контроля вошли здоровые лица, не принимающие антиагрегантные препараты (n=50; мужчин – 14%, женщин – 86%; средний возраст – 41,7±14,9 лет).

Результаты и обсуждение. В течение 12 мес спонтанная агрегация тромбоцитов снижалась у пациентов с ИМnST – на 5–20%, с ИМбпST – на 30–40%, с НС – на 14–21%. Показатели спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов не зависели от наличия или отсутствия нагрузочной дозы антиагрегантного препарата на догоспитальном этапе, а также от возраста и пола. Данный показатель значительно снижался в течение 24–48 ч от начала заболевания, то есть снижение агрегации тромбоцитов начиналось не ранее, чем через 24 ч от начала заболевания. Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов с ОКС при поступлении и контрольной группы не отличались ($p > 0,05$). У пациентов с ОКС, не получивших нагрузочную дозу антиагрегантов на догоспитальном этапе (n=15), выявлены более высокие показатели индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с группой контроля.

У пациентов с гиперагрегацией тикагрелор эффективнее снижал спонтанную агрегацию тромбоцитов, с нормо- и гипоагрегацией – тикагрелор и клопидогрел одинаково влияли на их функцию. У пациентов с ОКС на фоне антиагрегантной терапии в стационаре спонтанная агрегация тромбоцитов снижается на 23,9% ($p = 0,0001$); на индукторе аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 0,1 мкмоль/мл – на 36,8% ($p = 0,0001$); 1,0 АДФ – на 62,5% ($p = 0,001$); 5,0 АДФ – на 47,2% ($p = 0,001$). Агрегация тромбоцитов возвращалась к исходному показателю через 6 мес у 80,3% пациентов, через 12 мес – у 86,9%. У пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов сердечно-сосудистые события (НС, повторный ИМ, тромбоз стента) развились в 100% случаях, у пациентов с нормаагрегацией – в 33%, с гипоагрегацией – в 14%.

Ключевые слова: кардиология, терапия, острый коронарный синдром, антиагрегантная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, спонтанная агрегация тромбоцитов, индуцированная агрегация тромбоцитов.

Для цитирования: Рахматуллина Д.М., Камалов Г.М., Галевич А.С. Оценка эффективности двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. *Врач*. 2021; 32 (4): 56–60. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-10>

Острый коронарный синдром (ОКС) – группа клинических признаков или симптомов, позволяющих предполагать у пациента инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС) [1]. В 2017 г. в России смертность от болезней системы кровообращения составила 47,3%.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при ИБС (2017) пациенты с ОКС должны получать ДАТ [2]. Основной целью ДАТ является снижение риска тромбоза стента и (или) спонтанного ИМ у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или ОКС.

Первым компонентом ДАТ является ацетилсалициловая кислота (АСК), вторым – ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) [2, 3].

Важным вопросом остается необходимость мониторинга антиагрегантной терапии у пациентов. Это может быть полезно для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Нами проведено исследование с целью изучения эффективности ДАТ у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, и оценки исходов сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес.

Для определения функций тромбоцитов применяются диагностические системы VerifyNow, Multiplate, Platelet Function Analyser (PFA-100). В агрегометрах БИОЛА для оценки функций тромбоцитов применяется турбидиметрический способ (метод Борна), который заключается в регистрации изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы после добавления индуктора агрегации. В качестве индуктора используется аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 0,1 мкмоль/мл; 1,0; 5,0 мкМ. Кривая агрегации (агрегатограмма) выстраивается на основании изменения светопропускания. На индукторе АДФ в концентрации 0,1 и 1,0 спонтанная агрегация тромбоцитов измеряется в оптических единицах (опт.ед.), 5,0 АДФ в процентах (% светопропускания) [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 104 пациента с диагнозом ОКС: мужчины – 86 (82,7%), женщины – 18 (17,3%); средний возраст – 60,7±10,4 лет (мужчины – 57,7±7,9 лет, женщины – 74,8±9,0 лет).

Пациентов разделили на 3 группы:

- 1-я группа – 50 пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*); мужчин – 39 (78%), женщин – 11 (22%); средний возраст – 63,0±10,6 года (мужчины – 59,2±7,7 лет, женщины – 76,5±8,3 лет). В качестве терапии назначены: тикагрелор – 21 (42%) пациенту, клопидогрел – 29 (58%);
- 2-я группа – 18 пациентов с острым ИМ без подъема сегмента *ST* (ИМбп*ST*); мужчин – 13 (72,2%), женщин – 5 (27,8%); средний возраст – 60,9±13,0

года (мужчины – 54,8±8,7 года, женщины – 76,8±7,6 года). В качестве терапии назначены: тикагрелор – 6 (33%) пациентам, клопидогрел – 12 (67%);

- 3-я группа – 36 пациентов с НС; мужчин – 34 (94,4%), женщин – 2 (5,6%); средний возраст – 57,3±7,8 года (мужчины – 57,1±7,8 года, женщины – 61,0±5,7 года). В качестве терапии назначены: тикагрелор – 5 (13,9%) пациентам, клопидогрел – 31 (86,1%).

Всем пациентам с ОКС проведено ЧКВ (коронарография и стентирование).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ИМп*ST* (2017) и ИМбп*ST* (2015), пациенты получали медикаментозную терапию: β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, пролонгированные нитраты, нитраты «по-требованию», статины и ДАТ (АСК; клопидогрел – в 73,1% случаев, тикагрелор – в 26,9%). Пациентов, получавших прасугрел, в наблюдении не было. В группе пациентов, получающих тикагрелор, суточная доза составляла 180 мг (90 мг 2 раза в день), нагрузочная доза – 180 мг, в группе получавших клопидогрел дозировка составляла 75 мг 1 раз в день, нагрузочная доза от 300 мг до 600 мг.

Пациенты, получающие пероральные антикоагулянты, в исследование не включались. Обследование проводилось согласно стандарту ведения больных с ОКС [5], также всем участникам исследования проводился анализ крови на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов.

В группу контроля (n=50) вошли здоровые лица, не принимающие антиагрегантные препараты (мужчины – 14%, женщины – 86%; средний возраст – 41,7±14,9 года).

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования (поступление пациента в стационар) осуществлялся сбор анамнеза, объективный осмотр, клиническое обследование (согласно стандарту ведения больных с ОКС), в том числе общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, тройной тест (тропонины, миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ), ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография, исследование крови на агрегацию тромбоцитов.

На втором этапе (при выписке из стационара) – исследовали в динамике ОАК и кровь на агрегацию тромбоцитов.

Третий этап проходил через 6 мес от начала исследования – оценивалась функция тромбоцитов.

Четвертый этап – через 12 мес от начала исследования – оценивалась функция тромбоцитов.

С целью изучения исхода развития сердечно-сосудистых событий через 12 мес проводился телефонный опрос всех пациентов.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере в лицензионном пакете программы Excel и Statistica 12. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) [6]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 1 года спонтанная агрегация тромбоцитов снизилась в группе пациентов с ИМбпST – с 1,8 опт.ед. до 1,2 опт.ед. (33,3–38,9%), у пациентов с ИмпST – с 1,3 опт.ед. до 1,04 опт.ед. (5,4–20%), у пациентов с НС – с 1,4 опт.ед. до 1,1 опт.ед. (14,2–21,4%).

При выписке спонтанная агрегация тромбоцитов снизилась при терапии тикагрелором с 1,75 опт.ед. до 1,1 опт.ед. (на 37,1%; $p=0,0004$), при терапии клопидогрелом с 1,3 опт.ед. до 1,1 опт.ед. (на 15,4%; $p=0,0001$).

Через 6 мес после выписки спонтанная агрегация тромбоцитов снизилась при терапии тикагрелором – с 1,75 опт.ед. до 1,5 опт.ед. (на 14,3%; $p=0,044$), при терапии клопидогрелом – с 1,3 опт.ед. до 1,1 опт.ед. (на 15,4%; $p=0,0004$), через 12 мес – с 1,75 опт.ед. до 1,1 опт.ед. (на 37,1%; $p=0,017$) и с 1,3 опт.ед. до 1,2 опт.ед. (на 7,7%; $p>0,05$) для терапии тикагрелором и клопидогрелом соответственно.

После первого этапа по результатам базовой агрегации тромбоцитов пациенты были разделены еще на 3 группы:

- гиперагрегация – 17 пациентов (мужчины – 82%, женщины – 18%; среднее время от начала заболевания – $24,4 \pm 25,7$ ч; 29% пациентов получали тикагрелор, 71% – клопидогрел);
- гипоагрегация – 8 пациентов (мужчины – 43%, женщины – 57%; все получали клопидогрел).
- нормаагрегация – 79 пациентов (мужчины – 86%, женщины – 14%; тикагрелор принимали 33%, клопидогрел – 67%).

На догоспитальном этапе 15 пациентов не получали нагрузочную дозу антиагрегантов, остальные 89 – получали. Однако показатели спонтанной и индуцированной

агрегации не зависели от наличия или отсутствия нагрузочной дозы антиагрегантного препарата на догоспитальном этапе.

Спонтанная агрегация тромбоцитов значительно снижается в диапазоне 24–48 ч от начала заболевания, это говорит о том, что спонтанная агрегация тромбоцитов начинает снижаться не ранее, чем через 24 ч от начала заболевания (табл. 1).

Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов снижается более выражено у пациентов среднего возраста, и менее выражено у пожилых (табл. 2), также, как видно из табл. 3, она не зависит от пола пациентов.

В группе контроля средние показатели функции агрегации тромбоцитов составляли:

- спонтанная агрегация тромбоцитов – $1,36 \pm 1,1$ опт.ед.;
- на индукторе 0,1 АДФ – $1,64 \pm 0,69$ опт.ед.;
- на индукторе 1,0 АДФ – $5,12 \pm 5,60$ опт.ед.;
- на индукторе 5,0 АДФ – $53,2 \pm 10,3$ опт.ед.

В контрольной группе гипоагрегация выявлена у 4 человек, гиперагрегация – у 5, нормаагрегация – у 42.

При сравнении показателей агрегации тромбоцитов при поступлении у пациентов с ОКС и контрольной группы достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$).

Пациенты с ОКС, не получившие нагрузочную дозу на догоспитальном этапе ($n=15$), при сравнении с группой контроля имели более высокие показатели агрегации тромбоцитов на 0,1 АДФ и 5,0 АДФ.

При сравнении пациентов с острым ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST с группой контроля значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Сердечно-сосудистые события у пациентов с ОКС в течение 1 года наблюдения. У пациентов с гиперагрегацией в 100% случаях ($n=17$) произошли сердечно-сосудистые события, такие как НС – у 53%, повторный острый ИМ – у 35%, тромбоз стента – у 6%, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – у 6%. При этом у пациентов, принимавших клопидогрел, выявлены НС – в 58% случаях, ИмпST – в 25%, ИМбпST – в 8%, необходимость АКШ – в 8%; у пациентов, принимав-

Спонтанная агрегация тромбоцитов в зависимости от времени начала заболевания

Таблица 1

Spontaneous platelet aggregation depending on the onset time of the disease

Table 1

Время от начала заболевания	Поступление, опт.ед.	Выписка, опт.ед.	6 мес, опт.ед.	12 мес, опт.ед.	p
<10 ч	$1,30 \pm 0,43$	$1,1 \pm 0,4$ (15,4%)	$1,1 \pm 0,3$ (15,4%)	$1,20 \pm 0,34$ (7,7%)	0,049
10–24 ч	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,4$ (33,3%)	$1,1 \pm 0,2$ (8,3%)	$1,8 \pm 1,2$ (50%)	>0,05
24–48 ч	$2,5 \pm 2,5$	$1,1 \pm 0,3$ (56%)	$1,06 \pm 0,30$ (57,6%)	$1,02 \pm 0,20$ (59,2%)	>0,05
>48 ч	$1,30 \pm 0,34$	$1,05 \pm 0,20$ (19,2%)	$1,10 \pm 0,34$ (15,4%)	$1,20 \pm 0,35$ (7,7%)	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках указано снижение показателя (%) в сравнении с исходным.

Note. Here and in Tables 2, 3: the value in the parentheses indicates a decrease in the indicator (%) compared with the baseline one

Спонтанная агрегация тромбоцитов в зависимости от возраста пациентов

Таблица 2

Spontaneous platelet aggregation depending on the age of patients

Table 2

Возраст, лет	Поступление, опт.ед.	Выписка, опт.ед.	6 мес, опт.ед.	12 мес, опт.ед.	p
25–50	1,30±0,17	1,20±0,41 (7,7%)	1,23±0,16 (5,4%)	1,09±0,38 (16,1%)	>0,05
51–75	1,50±1,01	1,09±0,33 (27,3%)	1,09±0,32 (27,3%)	1,18±0,42 (21,3%)	>0,05
Старше 75	1,03±0,35	0,87±0,36 (15,5%)	1,08±0,24 (4,85%)	1,19±0,22 (15,5%)	>0,05
<i>На индукторе 0,1 АДФ</i>					
25–50	1,93±0,90	1,16±0,56 (39,9%)	1,35±0,38 (30,1%)	1,38±0,62 (28,5%)	>0,05
51–75	1,90±1,08	1,25±0,58 (34,2%)	1,58±0,80 (16,8%)	1,40±0,64 (26,3%)	>0,05
Старше 75	1,53±0,64	1,27±0,50 (17%)	1,46±1,16 (4,6%)	1,40±0,35 (8,5%)	0,046

Спонтанная агрегация тромбоцитов в зависимости от пола пациентов

Таблица 3

Spontaneous platelet aggregation depending on the gender of patients

Table 3

Пол	Поступление, опт.ед.	Выписка, опт.ед.	6 мес, опт.ед.	12 мес, опт.ед.	p
Мужчины	1,44±0,95	1,13±0,33 (21,5%)	1,12±0,30 (22,2%)	1,18±0,40 (18,1%)	0,0001
Женщины	1,29±0,48	0,82±0,36 (36,4%)	1,08±0,26 (16,3%)	1,13±0,26 (12,4%)	0,03

ших тикагрелор, выявлены ИМбпST – в 40% случаев, НС – в 40%, тромбоз стента – в 20%.

В группе пациентов с *гипоагрегацией* (n=8) сердечно-сосудистые события (НС) произошли в 14% случаев.

В группе пациентов с *нормоагрегацией* (n=79) сердечно-сосудистые события произошли в 33% случаев, из них потребность в стентировании – 58%, НС – 18%, повторный острый ИМ – 12%, необходимость АКШ – 12%.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- Функция тромбоцитов не зависит от наличия или отсутствия нагрузочной дозы антиагрегантного препарата на догоспитальном этапе.
- У пациентов с ОКС на фоне ДАТ спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов значительно снижается в течение 24–48 ч от начала заболевания. Это говорит о том, что агрегация тромбоцитов снижается не ранее чем через 24 ч от начала заболевания.
- У пациентов с гиперагрегацией тикагрелор эффективнее снижает агрегацию тромбоцитов, с нормо- и гипоагрегацией – тикагрелор и клопидогрел одинаково влияют на функцию тромбоцитов.
- У пациентов с ОКС, получавших ДАТ в стационаре, агрегация тромбоцитов снижается: спонтанная агрегация – на 23,9% (p=0,0001); на индукторе 0,1 АДФ – 36,8% (p=0,0001); 1,0 АДФ – 62,5% (p=0,001); 5,0 АДФ – 47,2% (p=0,001).

• Агрегация тромбоцитов возвращается к исходному показателю через 6 мес – у 80,3% пациентов, через 12 мес – у 86,9%.

• Риск повторных сердечно-сосудистых событий зависит от реакции тромбоцитов, у пациентов с гиперагрегацией (16,6% от числа всех пациентов) в 100% случаях развились сердечно-сосудистые события, с нормоагрегацией (75,6%) – в 33%, с гипоагрегацией (7,8%) – в 14%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. М., 2014; с. 8 [Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie bol'nykh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST. M., 2014; p. 8 (in Russ.)].
2. Guidelines 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39 (3): 213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
3. Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 272 с. [Gritsenko T.A., Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L. et al. Bolezni krvi v ambulatornoj praktike. Pod red. I.L. Davydkina. M.: GEOTAR-Media, 2020; 272 s. (in Russ.)]. DOI: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272

4. Столяр М.А., Ольховский И.А. Диагностическое значение определения агрегационной активности тромбоцитов методом импедансометрии. *Бюллетень лабораторной службы*. 2012; 15: 27–42 [Stolyar M.A., Ol'khovskii I.A. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya agregatsionnoi aktivnosti trombositov metodom impedansometrii. *Byulleten' laboratornoi sluzhby*. 2012; 15: 27–42 (in Russ.)]

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1383н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST» [Prikaz Ministerstva zdavoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 24 dekabrya 2012 g. №1383n «Ob utverzhenii standarta skoroi meditsinskoi pomoshchi pri ostrom koronarom sindrome s pod'emom segmenta ST» (in Russ.)]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8708-prikaz-ministerstva-zdravoookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1383n-ob-utverzhenii-standarta-skoroy-meditsinskoy-pom>

6. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. *Statisticheskie metody v meditsine*. М.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WHO UNDERWENT PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

D. Rakhmatullina, Associate Professor **G. Kamalov**, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Galyavich**, MD
Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

Objective. To evaluate platelet function and the efficiency of antiplatelet therapy, by using clinical data and spontaneous platelet aggregation indicators in patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Subjects and methods. The study involved 154 people, including 104 patients with ACS (82.7% men; 17.3% women; mean age, 60.7±10.4 years), who underwent emergency coronary intervention. The patients received dual antiplatelet therapy. Spontaneous and induced platelet aggregations were studied by the turbidimetric method. The ACS patients (n=104) were divided into 3 groups: acute ST-elevation myocardial infarction (MI) (STEMI), non-ST-elevation MI (NSTEMI), and unstable angina (UA). A control group included 50 healthy individuals (14% men; 86% women; mean age, 41.7±14.9 years), who did not take antiplatelet drugs.

Results and discussion. During 12 months, spontaneous platelet aggregation decreased by 5–20% in patients with STEMI, by 30–40% in those with NSTEMI, and 14–21% in those with UA. The indicators of spontaneous and induced platelet aggregation did not depend on the presence or absence of the loading dose of an antiplatelet drug at the prehospital stage or on age and gender. This indicator significantly reduced within 24–48 hours after disease onset; i.e. the decrease in platelet aggregation began no earlier than 24 hours after disease onset. The indicators of platelet aggregation did not differ in ACS patients on admission and in the control group ($p>0.05$). The ACS patients (n=15) who did not receive the loading dose of antiplatelet agents at the prehospital stage were found to have higher induced platelet aggregation rates than the patients in the control group. In patients with platelet hyperaggregation, ticagrelor was more effective in reducing spontaneous platelet aggregation, while in those with normal and low aggregation of platelets, ticagrelor and clopidogrel had the same effect on their function. In inpatients with ACS, spontaneous platelet aggregation decreased by 23.9% during antiplatelet therapy ($p=0.0001$); by 36.8% when using the inducer adenosine diphosphate (ADP) at a concentration of 0.1 mmol/ml ($p=0.0001$); by 62.5% when applying ADP at that of 1.0 mmol/ml ($p=0.001$); by 47.2% when employing ADP at that of 5.0 mmol/ml ($p=0.001$). Platelet aggregation returned to the baseline level in 80.3% of patients at 6 months and in 86.9% at 12 months. The patients with platelet hyperaggregation developed cardiovascular events (UA, recurrent MI, stent thrombosis) developed in 100% of cases; 33% had normal aggregation and 14% had hypoaggregation.

Key words: cardiology, therapy, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention, spontaneous platelet aggregation, induced platelet aggregation.

For citation: Rakhmatullina D., Kamalov G., Galyavich A. Evaluation of the efficiency of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. *Vrach*. 2021; 32 (4): 56–60. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-10>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-11>

Синусовая тахикардия как психосоматический феномен (клинический случай)

А.Г. Еремеев, кандидат медицинских наук
Краевая клиническая больница №2, Хабаровск
E-mail: shuryatik.com@mail.ru

Приведен клинический случай больной, страдающей от мучительного сердцебиения. Синусовая тахикардия (СТ) как установленная причина сердцебиения оказалась ассоциирована с нарушением аффективной сферы, выступая в роли «психосоматического феномена». Представлены возможные психодинамические варианты СТ. Акцентировано внимание на дифференциальной диагностике СТ и гетеротопных аритмий.

Ключевые слова: кардиология, синусовая тахикардия, психосоматические расстройства, аффективные нарушения.

Для цитирования: Еремеев А.Г. Синусовая тахикардия как психосоматический феномен (клинический случай). *Врач*. 2021; 32 (4): 60–65. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-11>

Импульсация, исходящая из номотопного водителя ритма с частотой ≥ 90 в минуту, категориально относится к нарушению автоматизма синусового узла. При всей условности границы между нормальной и повышенной частотой синусового ритма интернисту необходим некий-dimensionalный параметр, который указывал бы на избыточную активность синусового узла с необходимостью ее клинической интерпретации. Наличие консенсусного ориентира при градации нормо- и тахикардии имеет прежде всего прикладное значение.

Синусовая тахикардия (СТ) является очевидной и понятной ситуационной физиологической реакцией организма при физическом и эмоциональном напряжении. В условиях патологии СТ может сопровождать широкий спектр клинических состояний как функционального, так и органического характера. К таким клиническим состояниям относятся [1]:

- *миогенная* СТ («тахикардия сердечной недостаточности» по терминологии Б. Лауна) — компенсаторная хронотропная реакция сердца, возникающая при его выраженной миокардиальной и (или) клапанной дисфункции, направленная на поддержание минутного объема кровообращения;
- *токсическая* СТ обусловлена эндогенной (например, при гипертиреозе, феохромоцитоме, фебрильных реакциях) или экзогенной (например, при алкогольном эксцессе, поступлении никотина с табаком) интоксикацией;

- *лекарственная* СТ является побочным эффектом действия фармакологического агента; в клинической практике случаи СТ чаще всего встречаются при использовании β_2 -адреномиметиков, эуфиллина, амитриптилина и атропинсодержащих препаратов;
- *гипоксическая* СТ возникает в условиях разного рода нарушений внутреннего или внешнего дыхания (тяжелые хронические бронхолегочные заболевания, анемия, гиповолемия и др.);
- *нейрогенная* СТ обусловлена особенностью психотипа субъекта в виде высокого уровня нейротизма, когда относительно эмоционально нейтральные ситуации, преломляясь через призму личности, воспринимаются как стрессогенные, что приводит к чрезмерному учащению сердечного ритма.

Несмотря на то, что нейрогенная форма СТ относится к функциональным состояниям, она является частым поводом для обращения за медицинской помощью в силу плохой субъективной переносимости [2]. Первыми с такими пациентами, как правило, сталкиваются кардиологи поликлинического звена.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОДИНАМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СИНУСОВОЙ ТАХИКАРДИИ ПРИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

СТ как вариант конституциональной нормы в рамках невропатического типа личности [3]. Невропатический тип личности обычно передается генетически от одного из родителей или формируется при зачатии как отражение филогенеза рода. На определенном этапе онтогенеза (чаще до 30 лет) происходит развертывание клинической картины невротического расстройства под влиянием внешних (аллохтонных) факторов, выступающих в качестве стрессора. В дальнейшем, по мере становления и закрепления невротического расстройства, пусковая роль аллохтонных факторов становится все менее очевидной, а экзацербация симптоматики может происходить аутохтонно (спонтанно) [4]. Учитывая врожденный характер повышенной психической ранимости, клинические проявления невротической патологии имеют «сквозной» характер. Типичный психологический портрет такого субъекта: повышенная личностная и ситуационная тревожность, катастрофизация мышления, склонность к руминации («защикливание» на негативных событиях), повышенная чувствительность к неудаче. Высокий уровень фоновой тревожности предопределяет мобилизацию симпатической нервной системы, что приводит к учащению сердечного ритма. СТ может появляться ситуационно, ассоциируясь с событием высокой личностной значимости, персистировать, когда дисфункциональные поведенческие паттерны поддерживают субъективный психический дискомфорт или приобретать перманентный характер при

сильной зависимости от объекта, отражая бессознательный страх его потери [5].

Как правило, у кардиологов такие пациенты наблюдаются с диагнозом «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» (F45.3 по МКБ-10). При этом СТ является лишь одним из функциональных соматических симптомов, порой не самым главным. Нередко у подобных больных обнаруживаются кардиальные и экстракардиальные признаки дисплазии соединительной ткани. Так, например, диагностика пролапса митрального клапана еще до клинического интервью стигматизирует пациента, предполагая наличие у него высокого уровня нейротизма [6].

СТ как один из симптомов полиморфной картины панического расстройства. Считается, что предпосылки к развитию панического расстройства закладываются в «довербальном» периоде развития ребенка, если он часто испытывал ощущение страха и незащищенности. Психическая уязвимость взрослого субъекта проявляется на этапе социализации, когда априорно необходимо преодолевать трудности. Паническое расстройство манифестирует при наличии конфликта между побуждением высокой субъективной значимости и опасностью, возникающей при попытке его удовлетворить [7]. Следует помнить о возможности аутохтонного характера течения панического расстройства.

СТ на высоте панической атаки является облигатным симптомом, отражая ситуационный симпатический гипертонус. Вместе с тем паническое расстройство может протекать по-разному, иногда преобладает когнитивная симптоматика в виде безотчетного «витального» страха, в других случаях на первый план в клинической картине выступают вегетативные расстройства (потливость, головокружения, дизестезии), в некоторых случаях гиперсимпатикотония парадоксальным образом сменяется вазовагальными реакциями вплоть до обморока [8]. Поэтому в зависимости от характера симптоматики такие пациенты наблюдаются у кардиолога, невролога или психотерапевта.

СТ как «симптом-отдушина» [9]. Ситуации, связанные с неудовлетворенными потребностями, побуждениями, имеют индивидуально значимую ценность и требуют рационального решения с точки зрения субъекта. Директивный подход куратора, основанный на желании убедить пациента «сделать потребности незначимыми», как правило, не находит отклика. Больной оказывается у врача как раз потому, что не может сделать их таковыми, исходя из своих бессознательных патопсихологических установок, сформированных на основании истории жизни.

Соматизация невротического расстройства является известным клиническим феноменом — энергия нормативно нереализованной эмоции рано или поздно начинает выражаться «через тело» [10]. Обычно «отелесивание» невроза происходит постепенно: ин-

термиттирующий кардиалгический синдром, лабильность АД, функциональная экстрасистолия и т.п. Такие субъекты длительное время находятся вне поля зрения врача. Однако у части пациентов с невротизмом соматические симптомы возникают внезапно («лавинообразно») и как будто беспричинно. В таких случаях временной интервал между воздействием аллохтонных факторов (стрессовой ситуации) и собственно появлением симптоматики может занимать дни, недели и даже месяцы. Хронологическая удаленность и обусловленная этим неочевидность взаимосвязи дистресса и телесных симптомов является краеугольным камнем феномена «симптома-отдушины». Конверсия невротического расстройства в «симптом-отдушину», как правило, отражает длительную внутреннюю борьбу субъекта по разрешению психотравмирующей ситуации. Ментальная «капитуляция» является моментом символического переполнения эмоций и стремительной соматизацией невроза. «Симптом-отдушина» может иметь как мономорфный характер, так и быть составной частью полиморфного симптомокомплекса в виде клинического «саттелита».

СТ в рамках соматизированного тревожно-депрессивного расстройства. Пациенты с изолированными нарушениями аффективной сферы обычно находятся под патронажем психиатра или психотерапевта. Однако, цитируя немецкого психиатра П. Арндта, «ввиду тесного переплетения духовного и физического, любое заболевание касается человека целиком» [11]. Поэтому в практике врача-интерниста коморбидность психических расстройств непсихотического регистра и соматических нарушений встречается весьма часто. Известно, что тревожно-депрессивные расстройства могут маскироваться под соматическую патологию [12]. Так, например, категориально существует понятие «атипичной» или «скрытой» депрессии, когда в клинической картине преобладают телесные симптомы, а не депрессивная триада [13]. Первоначально такие пациенты оказываются в поле зрения врача терапевтического профиля, им назначается лечение препаратами соматотропного ряда (гипотензивными, антиангинальными и др.), что не приводит к клиническому улучшению. Более того, в отсутствие специализированной психотропной терапии существует риск усиления симптоматики по принципу положительной обратной связи. Чаще всего атипичное течение расстройств аффективной сферы протекает под маской мигрирующего алгического синдрома.

Приведем клинический случай из нашей практики пациентки с СТ как симптомом аффективного расстройства.

Пациентка, 69 лет, обратилась за консультацией к кардиологу с жалобами на мучительное сердцебиение. Ощущение сердцебиения воспринималось больной как «почти постоянное».

Из анамнеза: пенсионерка, 5 лет назад диагностирована гипертоническая болезнь, в течение

3 лет принимает периндоприл — 5 мг/сут, индапамид — 1,5 мг/сут и бисопролол — 10 мг/сут. За полгода до обращения к кардиологу участковым врачом к лечению был добавлен β-блокатор метопролол — 50 мг/сут. Жалобы на сердцебиение последние 6–8 мес. Контроль АД в домашних условиях выявил субоптимальные цифры — 130–140 / 80–90 мм рт. ст. При первичном обращении проводились следующие обследования:

- *суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ): ритм синусовый, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 в минуту, среднесуточная ЧСС — 68 в минуту, редкая единичная желудочковая и предсердная экстрасистолия, пароксизмальных нарушений ритма нет;*
- *клинический анализ крови и мочи в норме;*
- *биохимические показатели крови и гормоны щитовидной железы без патологии;*
- *эхокардиография — систолическая и насосная функции левого желудочка (ЛЖ) сохранены, кинез стенок ЛЖ правильный, камеры сердца не увеличены, диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу, незначительная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ до 1,2 см, патологической регургитации на клапанах нет.*

Во время сбора анамнеза обращал на себя внимание пониженный эмоциональный фон, слезливость пациентки. Также выявлены проблемы с ночным сном: трудность засыпания, ранние пробуждения, отсутствие «освежающего» эффекта от сна. При наводящих вопросах больная призналась, что в последний год отмечает вялость, безынициативность, потерю интереса к хобби. Семейное положение — замужем, есть взрослый сын, двое внуков. Врачом акцентировано внимание на дисфункциональной обстановке в семье как потенциальном источнике стресса, однако пациентка категорически это отвергла, характеризуя обстановку в семье как спокойную и доброжелательную. Безотносительно к соматической симптоматике клиническая картина укладывалась в депрессивную триаду: аутохтонная гипотимия, ангедония и гипобулия.

Принято решение провести повторное холтеровское мониторирование ЭКГ (двухсуточное) с целью точного сопоставления ощущений больной и нарушений ритма. По результатам исследования многочисленные эпизоды сердцебиения электрокардиографически совпали с умеренной СТ — 85–110 в минуту. Гетеротопные тахикардии не зафиксированы.

Ввиду очевидности наличия нарушений аффективной сферы у пациентки принято решение о коррекции лечения. β-Блокаторы отменены,

так как при наличии предрасположенности они обладают депрессогенным свойством, поэтому вместо них в качестве пульсурежающего препарата назначен ретардный дилтиазем — 90 мг 2 раза в день. Периндоприл и индапамид остались в лекарственной схеме. Синдром инсомнии, с одной стороны, был расценен как типичное клиническое проявление длительно существующего расстройства аффективной сферы, с другой стороны, как фактор, способствующий «закольцовыванию» болезни. Поэтому достижение качественного ночного сна рассматривалось как одна из важнейших тактических целей лечения. С этой целью пациентке дополнительно назначили нейролептик тиоридазин — 20 мг на ночь. Развернутая картина аффективных нарушений с преобладанием «витальной» тоски предполагала, что депрессивное расстройство является ведущим клиническим синдромом, которое маскируется соматическими симптомами. В связи с чем назначение антидепрессанта было этиологически обоснованным — к лечению добавлен эсциталопрам в дозе 5 мг утром. В рамках коррекции образа жизни пациентке рекомендованы ежедневные прогулки по улице минимум 2 раза в день по 30–40 минут. Контрольный визит назначен через 3 нед.

При повторном осмотре через 3 нед пациентка отметила умеренное улучшение самочувствия в виде уменьшения ощущения сердцебиения, более легкого засыпания, хотя раннее пробуждение сохранялось. При контроле параметров АД и пульса в домашних условиях их значения оставались субоптимальными: АД — 130–140 / 80–90 мм рт. ст., пульс — 70–80 в минуту. Проведена коррекция лечения: увеличена дозировка эсциталопрама до 10 мг утром, тиоридазина до 25 мг на ночь, ретардного дилтиазема до 180 мг 2 раза в день, добавлен транквилизатор гидроксизин — 12,5 мг на ночь; дозировки периндоприла и индапамида остались прежними. Контрольный визит назначен через 1 мес.

При очередном осмотре (от начала терапии прошло <2 мес) пациентка отметила значительное улучшение самочувствия — купирование неприятного ощущения сердцебиения, стабилизация сна (легкость засыпания, отсутствие немотивированных пробуждений, наличие утренней бодрости), повышение эмоционального фона, достижение артериальной нормотензии (120–130 / 70–80 мм рт. ст.) и нормализация пульса в пределах 60–70 в минуту при самоконтроле в покое. Лечение признано эффективным. Соматотропные препараты назначены на неопределенно длительный срок, психотропные препараты — минимум на 12 мес с последующей оценкой психоэмоционального состояния пациентки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Жалобы на сердцебиение являются одним из самых частых поводов для обращения к кардиологу поликлинического звена. Полагаясь на нюансы симптоматики и возраст больного, врач еще до инструментальной диагностики может предположить причину сердцебиения. Среди лиц молодого возраста преобладает нейрогенная СТ, синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) и реципрокные тахикардии через атрио-вентрикулярный узел. У пациентов зрелого возраста, наряду с нейрогенной СТ, высок риск манифестации пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП). У пациентов преклонного и старческого возраста основной причиной приступов немотивированного сердцебиения является ФП, значительно реже встречается синоатриальная реципрокная тахикардия.

В описываемом клиническом случае врачом были отвергнуты миогенные, токсические, лекарственные и гипоксические причины СТ. Учитывая преклонный возраст больной, в первую очередь следовало исключить пароксизмальную ФП как потенциальную причину страдания. Вместе с тем еще до уточняющей диагностики обращал на себя внимание сам характер ощущения сердцебиения («почти постоянное»), что в целом не характерно для ФП. Диагноз СПОТ исключен ретроспективно, так как больная категорически отрицала связь сердцебиения с положением тела. Хотя следует помнить о том, что «золотым стандартом» диагностики СПОТ является тилт-тест [14]. На заключительном этапе дифференциальной диагностики предстояло электрокардиографически разграничить СТ и синоатриальную реципрокную тахикардию: при обеих аритмиях суммарный вектор деполяризации предсердий не меняет своего направления — зубец P имеет одинаковую конфигурацию. Поэтому прежде всего анализировались моменты начала и окончания приступов. Реципрокная аритмия запускается экстра-возбуждением, отличается строгой регулярностью, заканчивается без периода «охлаждения» постконверсионной паузой [1].

ОБСУЖДЕНИЕ

Непсихотические нарушения аффективной сферы чаще всего не выходят за рамки субклинического фона и мало влияют на характер течения соматической патологии. Иногда клинические проявления аффективных нарушений конкурируют с основным заболеванием, а психоневротическая симптоматика, феноменологически представляя самостоятельную нозологическую единицу, начинает оказывать модулирующее действие на течение соматической патологии. В таком случае игнорирование психических дисфункций пациента может ассоциироваться не только с низким ответом на терапевтическую интервенцию, но и вероятностью формирования психосоматического контура [3]. Как это выглядит на практике? Неэффективность сомато-

тропного лечения снижает комплаентность, пациент привыкает к роли инкурабельного больного, увеличивается количество регоспитализаций, некорректируемые нарушения аффективной сферы начинают выступать в роли катализатора телесного недуга, повышается угроза развития инвалидизирующих осложнений соматического заболевания.

Психоневротические нарушения формируются на основании субъективной истории жизни, поэтому помощь таким пациентам должна оказываться в рамках таргетной терапии. Выделяют 3 уровня (домена) дисфункций аффективной сферы: эндогенный, невротический и личностный [4]. Симптоматика личностного домена составляет характерологический портрет субъекта и практически не поддается коррекции даже в «карикатурных» случаях. Проявления эндогенного домена обусловлены врожденными особенностями (нарушениями) медиаторного обмена в ткани головного мозга [15, 16]. Клинически симптоматика этого домена манифестирует на разных этапах онтогенеза аутохтонными расстройствами психотического или непсихотического регистра. Типичным примером непсихотических расстройств, с которыми нередко сталкиваются интернисты, являются рекуррентная депрессия или хроническое генерализованное тревожное расстройство [12, 17]. Основой лечения аффективных нарушений эндогенного домена является психофармакотерапия [18]. Проявления дисфункции невротического домена обычно тесно связаны с процессами десоциализации, когда поведенческие акты субъекта приводят к конфронтации с социумом. В данных случаях базовым лечением является индивидуально подобранный вариант психотерапии [19]. Психотропные средства при лечении симптоматики невротического домена рационально назначать только в курсовом режиме в качестве корректоров поведения, повышающих эффективность психотерапии.

Несмотря на то, что врач-интернист курирует пациента, исходя из своего профиля, нарушения аффективной сферы, отягощая клинический фон, желательно дифференцировать на раннем этапе. Для этого следует знать не только фенотипические проявления этих расстройств, но и иметь некоторые представления об их фабуле. Например, у лиц молодого возраста в силу объективной низкоранговости невротические расстройства чаще всего возникают из-за нарциссических обид и противоречий [5]. В зрелом возрасте – периоде семейной и профессиональной реализации – нарушения аффективной сферы преимущественно основаны на отличии «Я-реального» от «Я-идеального» [4]. В преклонном и старческом возрасте ведущими причинами внутренних конфликтов могут быть страх смерти, вынужденная референтность (зависимость от кого-то), потеря ранговости или неосознаваемое отсутствие смысла жизни («экзистенциальный вакуум») [8].

В представленном клиническом случае поводом для обращения за медицинской помощью послужила

телесная симптоматика. Однако для врача нарушения аффективной сферы пациентки оказались настолько очевидными, что расстройство психоневротического регистра стало рассматриваться не как сопутствующая патология, а как первопричина страдания (основное заболевание). Кроме того, важное диагностическое значение имела рефрактерность СТ к высоким дозам β -блокаторов, что в отсутствие кардиальных и экстракардиальных триггеров с положительным хронотропным эффектом послужило еще одним доводом для трактовки тахикардии как нейрогенной. При подобной интерпретации СТ нарушение аффективной сферы категориально относится к соматизированной (скрытой, атипичной) депрессии (F32.8 «Другие депрессивные эпизоды» – МКБ-10). Анализируя данный случай с позиции концепции психосоматического балансирования [20], следует отметить, что соматические проявления, уменьшая симптомы гипотимии, как бы отвлекали больную от собственного эмоционального статуса («дезактуализация» депрессии).

Учитывая возраст пациентки, отсутствие семейных дисфункций и очевидных стрессогенных факторов, наиболее вероятной причиной невротического расстройства послужил «экзистенциальный вакуум». Только посредством комбинации соматотропной и многокомпонентной психотропной терапии удалось добиться заметного клинического улучшения. Высокая эффективность психофармакотерапии – косвенный признак аутохтонного (эндогенного) характера нарушений аффективной сферы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холистический подход в медицине [21] предполагает лечение не только болезни, но и «человека в целом». Следуя принципам холизма, крайне важно установление корреляций между нозологиями, которые на первый взгляд между собой никак не связаны. Особенно это касается сферы психосоматики, когда биологическая предрасположенность [22] онтогенетически реализуется в виде психоневротической или психосоматической патологии. Спектр клинического взаимодействия нозологий психосоматического регистра весьма широк: от функциональных соматоформных дисфункций и соматических «масок» аффективных расстройств до опасных психосоматических заболеваний, десоциализирующих нозогений и «замыкания» психосоматического контура. Задача интерниста заключается в выявлении подобных взаимосвязей, предположительной синдромальной диагностике и, если необходимо, курации больного в составе мультидисциплинарной команды.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

- Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости. СПб: Фолиант, 2014; 640 с. [Kushakovskiy M.S. Heart arrhythmias. Violations of a warm rhythm and conductivity. St. Petersburg: Foliant, 2014; p. 640 (in Russ.).]
- Сыров А.В., Стуров Н.В. Идиопатическая синусовая тахикардия. *Трудный пациент*. 2015; 13 (7): 21–5 [Syrov A.V., Sturov N.V. Idiopathic sinus tachycardia. *Trudnyi patsient*. 2015; 13 (7): 21–5 (in Russ.).]
- Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2019; 775 с. [Smulevich A.B. Psychosomatic disorders in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 2019; 775 p. (in Russ.).]
- Незнованов Н.Г., Коцюбинский А.П., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная психиатрия. М.: «СИМК», 2020; 901 с. [Neznanov N.G., Kotsyubinsky A.P., Mazo G.E. Biopsychosocial psychiatry. M.: «SIMK», 2020; 901 p. (in Russ.).]
- Сидоров П.И., Новикова И.А. Ментальная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 725 с. [Sidorov P.I., Novikova I.A. Mental Medicine. M.: GEOTAR-Media, 2014; 725 p. (in Russ.).]
- Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани. М.: МИА, 2017; 399 с. [Nechaeva G.I., Martynov A.I. Dysplasia of connective tissue. M.: MIA, 2017; 399 p. (in Russ.).]
- Чистяков М.С. Паническое расстройство. Некоторые психодинамические аспекты. *Вестник психотерапии*. 2019; 71: 44–54 [Chistyakov M.S. Panic disorder. Some psychodynamic aspects. *Vestnik psikhoterapii*. 2019; 71: 44–54 (in Russ.).]
- Сиволап Ю.П. Паническое расстройство: клинические феномены и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (4): 112–6 [Sivolap Yu.P. Panic disorder: clinical phenomena and treatment options. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (4): 112–6 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20171174112-116
- Белялов Ф.И. Психосоматика. М. ГЭОТАР-Медиа, 2018; 339 с. [Bialov F.I. Psychosomatics. M.: GEOTAR-Media, 2018; 339 p. (in Russ.).]
- Табидзе А.А. Теория и практика генезиса психогенных заболеваний. *Психотерапия*. 2014; 11: 2–10 [Tabidze A.A. Theory and practice of genesis of psychogenic diseases. *Psychotherapy*. 2014; 11: 2–10 (in Russ.).]
- Арднт П., Клинген Н. Психосоматика и психотерапия. М.: Медпресс-информ, 2014; 365 с. [Arndt P., Klengen N. Psychosomatics and Psychotherapy. M.: Medpress-inform, 2014; 365 p. (in Russ.).]
- Волеель Б.А., Трошина Д.В. Соматизированная депрессия с когнитивными нарушениями у пациентки с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (4): 60–4 [Volel B.A., Troshina D.V. Somatic depression with cognitive impairment in a female patient with hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017; 9 (4): 60–4 (in Russ.).] DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-60-64
- Незнованов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. и др. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндотипу. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26 (3): 5–16 [Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. et al. Atypical depression: from phenotype to endophenotype. *Social and clinical psychiatry*. 2016; 26 (3): 5–16 (in Russ.).]
- Дупляков Д.В., Горбачева О.В., Головина Г.А. Лечение синдрома постуральной ортостатической тахикардии и неадекватной синусовой тахикардии. *Врач*. 2012; 4: 42–5 [Duplyakov D.V., Gorbacheva O.V., Golovina G.A. Treatment for postural orthostatic tachycardia syndrome and inadequate sinus tachycardia. *Vrach*. 2012; 4: 42–5 (in Russ.).]
- Lang U.E., Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 31: 761–77. DOI: 10.1159/000350094
- Fischer S., Macare C., Cleare A.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response – Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83: 200–11. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.012
- Eng, W., Heimberg, R.G. Interpersonal correlates of generalized anxiety disorder: self versus other perception. *Anxiety Disorders*. 2006; 20: 380–7. DOI: 10.1016/j.janxdis.2005.02.005
- Александровский Ю.А., Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике [Электронный ресурс]: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнованова. М.: Литтерра, 2014; 1080 с. [Aleksandrovskiy Yu.A., Rational pharmacotherapy in psychiatric practice [Electronic resource]: a guide for practicing doctors/under the general. Ed. Yu.A. Alexandrovskiy, N.G. Neznanov. M.: Litterra, 2014; 1080 p. (in Russ.).]
- Лысенко И.С., Караваева Т.А. Определение психотерапевтических мишеней на основе мотивационных тенденций у больных с разными типами невротических расстройств. *Вестник психотерапии*. 2015; 53: 7–19 [Lysenko I.S., Karavaeva T.A. The definition of psychotherapy targets on the basis of features motivational tendencies in patients with different types of neurotic disorders. *Vestnik psikhoterapii*. 2015; 53: 7–19 (in Russ.).]
- Смулевич А.Б., Иванов С.В., Самушица М.А. К проблеме биполярных аффективных расстройств, заимствующих ритм соматического заболевания. *Психические расстройства в общей медицине*. 2012; 2: 4–11 [Smulevich AB, Ivanov SV, Samushiya MA. To the problem of bipolar affective disorders borrowing the rhythm of somatic disease. *Mental disorders in general medicine*. 2012; 2: 4–11 (in Russ.).]
- Караваева Т.А., Коцюбинский А.П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. СПб: СпецЛит, 2018; 286 с. [Karavaeva T.A., Kotsyubinsky A.P. Cholistic diagnosis of border mental disorders. St. Petersburg: SpetsLit, 2018; 286 p. (in Russ.).]
- Рукавишников В.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. и др. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (1): 89–96 [Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. et al. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (1): 89–96 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201911901189

SINUS TACHYCARDIA AS A PSYCHOSOMATIC PHENOMENON (CLINICAL CASE)

A. Ereemeev, Candidate of Medical Sciences
Regional clinical hospital №2, Khabarovsk

A clinical case of a patient suffering from palpitations is considered. Sinus tachycardia, as the established cause of palpitations, was associated with a violation of the affective sphere, acting as a «psychosomatic phenomenon». Possible psychodynamic variants of sinus tachycardia are presented. Attention is focused on the differential diagnosis of sinus tachycardia and heterotopic arrhythmias.

Key words: cardiology, sinus tachycardia, psychosomatic disorders, affective disorders.

For citation: Ereemeev A. Sinus tachycardia as a psychosomatic phenomenon (clinical case). *Vrach*. 2021; 32 (4): 60–65. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-11>

Об авторе/About the author: Ereemeev A.G. ORCID: 0000-0002-3483-6979

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12>

Применение энтеросорбента Алесорб гель в комплексной терапии atopического дерматита

Е.А. Орлова, доктор медицинских наук,
Ю.А. Кандрашкина

Пензенский институт усовершенствования врачей –
филиал Российской медицинской академии непрерывного
профессионального образования Минздрава России
E-mail: lisaorl@yandex.ru

Проблема рационального, эффективного и безопасного лечения atopического дерматита (АтД) находится в фокусе пристального внимания практикующих врачей. Представлен собственный опыт комплексной терапии АтД у взрослых с применением современного энтеросорбента Алесорб гель.

Ключевые слова: дерматология, atopический дерматит, энтеросорбент, Алесорб гель, лечение, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А. Опыт применения энтеросорбента Алесорб гель в комплексной терапии atopического дерматита. Врач. 2021; 32 (4): 66–71. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12>

В общей структуре аллергических заболеваний алергодерматозы составляют $\leq 20\%$, наиболее распространенным среди них является atopический дерматит (АтД). Согласно современным представлениям, АтД – это хроническое аллергическое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся ранним дебютом, упорным течением, многообразием и тяжестью клинических проявлений [1–3]. Данное заболевание встречается преимущественно среди лиц молодого работоспособного возраста, часто – среди детей, при неправильной тактике лечения оно сопровождает их всю жизнь. Показатели распространенности АтД варьируют от 10 до 24% в детской популяции и от 1 до 12% – во взрослой [4].

АтД оказывает значимое негативное влияние на качество жизни пациентов, являясь причиной существенного экономического бремени в большинстве стран мира [5].

На протяжении многих лет знания о патогенезе заболевания совершенствовались и углублялись. В настоящее время считается, что в механизме развития АтД важную роль играет аллергенная нагрузка экзогенного и эндогенного происхождения [6, 7].

Существует тесная взаимосвязь между АтД и другими патологическими состояниями. Многочисленными исследованиями продемонстрирована ассоциация АтД с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что

требует переосмысления патогенеза этого заболевания и подходов к его терапии [8].

Слизистая оболочка ЖКТ, осуществляя защитную барьерную функцию, постоянно контактирует с чужеродными агентами и аллергенами. Изменение барьерной функции, которую обеспечивает система ЖКТ, способствует усиленному всасыванию в организм аллергенов вследствие изменения проницаемости слизистой оболочки, нарушению процессов их элиминации, и, как следствие, развитию сенсибилизации и реализации аллергического воспаления в коже [9]. При этом значение имеют как органическая, так и функциональная патология ЖКТ, которая наблюдается у 89–94% больных АтД [10,11].

В результате нарушения работы ЖКТ в организме развивается синдром эндогенной интоксикации, клинически проявляющийся изменением оттенка кожи на сероватый, мраморность, акроцианозом, сухостью и шелушением [12, 13]. Формирование данного синдрома обусловлено чрезмерным накоплением продуктов нарушенного метаболизма, повышением концентрации желчных кислот, уровня биологически активных веществ, образующихся в процессе антигенной стимуляции. Функциональное состояние ЖКТ также имеет большое значение в развитии и поддержании АтД. Наиболее часто у больных АтД регистрируются дисбактериоз кишечника, реактивные изменения поджелудочной железы, язвенное поражение желудка и кишечника. Сопутствующая патология ЖКТ существенно утяжеляет течение АтД, так как способствует постоянному поступлению антигенов, что усиливает сенсибилизацию. Подтверждением этого является корреляция степени нарушений ЖКТ с тяжестью клинических проявлений АД, а также улучшение течения заболевания при целенаправленном воздействии на эту патогенетическую составляющую [14].

Также известно, что в механизме АтД значимую роль играет нарушение работы антиоксидантной системы. У больных АтД отмечается нарушение процессов микроциркуляции в коже, что обуславливает недостаточную оксигенацию тканей. Накопление недоокисленных продуктов в очагах поражения поддерживает аллергическое воспаления в дерме и хроническое течение заболевания. Кроме того, помимо нарушений на клеточном уровне, происходит усиление процессов перекисного окисления, что влечет перегрузку антиоксидантных механизмов [15].

Таким образом, в связи с ассоциацией АтД с патологией органов ЖКТ, нарушением систем антиоксидантной защиты и детоксикации особую сложность представляет лечение пациентов, а также в достижение стабильного контроля над симптомами болезни. Поэтому в схемы лечения АтД совместно с гипоаллергенной диетой, топической терапией глюкокортикостероидами и эмолиентами, антигистаминными препаратами включают энтеросорбенты [16].

Энтеросорбенты – средства медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ и способные связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексообразования. Диапазон клинических эффектов энтеросорбции достаточно широк. Наиболее значимыми являются дезинтоксикационный, антидиарейный, противовоспалительный, антиаллергический, метаболический и цитопротективный эффекты.

В основе механизма действия энтеросорбентов лежит связывание и выведение из ЖКТ экзогенных и эндогенных токсических веществ, патогенных микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности и аллергенов, обусловленное физико-химическими свойствами сорбирующего вещества.

На современном этапе применяются разнообразные энтеросорбенты, которые различаются по лекарственной форме, химической структуре, селективности и механизмам действия. Лечебный эффект энтеросорбентов определяется прямым и опосредованным воздействием. Прямое действие обусловлено способностью сорбента связывать различные токсины и аллергены непосредственно в просвете органов пищеварения. Опосредованное действие направлено на подавление токсикоаллергических реакций, уменьшение нагрузки на органы детоксикации и экскреции, улучшение трофических процессов в стенке кишечника [17].

Энтеросорбенты долгое время успешно используют при комплексной терапии АтД. Элиминация и выведение токсических продуктов воспаления, аллергенов может существенно уменьшить клинические проявления интоксикации и тем самым способствовать стабилизации и разрешению кожного патологического процесса [14, 18].

Показано, что на фоне применения энтеросорбентов происходит благоприятное изменение функциональных показателей клеточного и гуморального иммунитета, увеличение числа Т-лимфоцитов, уменьшение эозинофилии, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов [20]. В результате применения энтеросорбентов значимо уменьшается зуд и интенсивность высыпаний, снижается частота и тяжесть обострения АтД. Существенным является то, что сорбенты позволяют уменьшить дозу гормонов, а в некоторых случаях – даже отменить их. Энтеросорбенты следует включать в комплексную терапию в самом начале обострения хронических аллергодерматозов. Современные энтеросорбенты должны обладать высокими сорбционными свойствами, иметь удобную лекарственную форму доставки и хорошие органолептические свойства, хорошо эвакуироваться из кишечника, поддерживать естественную кишечную микрофлору, быть нетравматичными для слизистых; они не должны обладать токсическими свойствами.

Сегодня особый интерес представляют комбинированные сорбенты, в состав которых входит диоксид кремния и янтарная кислота (ЯК). К таким средствам относится энтеросорбент Алесорб гель. Алесорб гель – комплекс кремния диоксида коллоидного и ЯК в форме геля. Совместное использование этих компонентов обладает взаимным потенцирующим влиянием, что в итоге повышает эффективность терапии. Согласно инструкции, Алесорб гель может применяться при острых и хронических интоксикациях, кишечных инфекциях различной этиологии, включая пищевые токсикоинфекции, а также диарейном синдроме неинфекционного происхождения; заболеваниях, сопровождающихся выраженной интоксикацией; острых отравлениях ядовитыми веществами, в том числе лекарственными средствами и алкоголем; при пищевой, лекарственной аллергии, дисбактериозе (в составе комплексной терапии). Алесорб гель имеет доступную цену, продается без рецепта. Препарат выпускается в виде геля для приема внутрь (в 1 упаковке 18 саше-пакетиков по 10 г), применяется с возраста 18 лет по 20 г 3–4 раза в день. Препарат рекомендуется принимать за 1 ч до еды. Алесорб гель не нужно разжевывать или предварительно измельчать – достаточно просто запить водой или соком, что очень удобно для пациентов. Продолжительность лечения составляет 7–10 дней. Комплексное воздействие компонентов препарата Алесорб гель обуславливает его высокие сорбционные свойства, что обеспечивает эффективную детоксикацию организма и нормализацию антиоксидантной системы, способствует формированию мощного защитного фактора – нормальной микрофлоры кишечника и ликвидации клинических проявлений дисбактериоза. Преимуществом препарата Алесорб гель является то, что состав позволяет решить несколько проблем во время приема. Кремния диоксид коллоидный – вещество, обладающее мощными сорбционными и детоксикационными свойствами. Он эффективно очищает организм от токсинов и аллергенов, так как относится к группе сорбентов с наибольшей сорбционной емкостью. Частицы диоксида кремния коллоидного, выступая в роли контейнера, абсорбируют в себя токсины, аллергены, метаболиты и др. и выводят их из организма; таким образом, снижается метаболическая нагрузка на органы детоксикации (печень, почки). Диоксид кремния коллоидного положительно влияет на реологические свойства слизи и обеспечивает протекцию слизистой оболочки кишечника. Кроме того, диоксид кремния коллоидный способствует коррекции обменных процессов, улучшает показатели иммунной системы, липидного обмена [12].

Другой компонент препарата Алесорб гель – ЯК – универсальный внутриклеточный метаболит, участвующий в обменных процессах. Превращение ЯК в организме связано с высвобождением энергии,

необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем, поддержание ее работы происходит за счет окисления ЯК. Широта диапазона неспецифического терапевтического влияния ЯК обусловлена энергопродукцией, которая во много раз превышает другие системы энергообеспечения. ЯК нормализует содержание гистамина и других биологически активных веществ и способствует повышению микроциркуляции в органах и тканях. Экзогенное поступление ЯК нормализует активность сукцинатдегидрогеназы, восстанавливает активность фермента — цитохромоксидазы дыхательной цепи митохондрий. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, ЯК снижает концентрацию недоокисленных продуктов в крови и тканях, в том числе коже. ЯК активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Таким образом, ЯК обладает антигипоксическим, антиоксидантным, метаболическим действием, снижает образование свободных радикалов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и энергетический потенциал клеток [20].

Отечественный препарат Алесорб гель, выпускаемый ООО «Фармфабрика» (Пенза) является энтеросорбентом нового поколения, поскольку отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам данной группы.

Проведенное независимое исследование в испытательной лаборатории Государственного автономного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» показало, что адсорбционная активность препарата Алесорб гель в 2 раза выше, чем у другого известного на рынке энтеросорбента в форме геля (Протокол испытаний №86а от 02.10.20).

Алесорб гель обладает приятным вкусом (лимон, мята, клубника, нейтральный), не содержит сахара, поэтому его можно рекомендовать пациентам, страдающим сахарным диабетом.

С учетом изложенного целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности препарата Алесорб гель в составе комплексной терапии АТД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей (ПИУВ) — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этической комитетом при ГБУЗ «Клиническая больница №4» (Протокол №36 от 14.12.20). В сравнительное открытое исследование включены 78 пациентов (48 женщин и 30 мужчин) в возрасте

от 18 до 55 лет (средний возраст — $37,15 \pm 1,19$ года) с АТД легкой и среднетяжелой степени в стадии обострения. Пациенты распределены на 2 группы: 1-ю (основную) группу составил 41 пациент (21 — с АТД легкой степени, 20 — средней). Пациенты этой группы получали Алесорб гель в составе комплексной терапии; 2-ю (контрольную) группу составили 37 пациентов: 17 — с АТД легкой степени, 20 — средней. Пациенты 2-й группы получали только базисную противоаллергическую терапию согласно степени тяжести заболевания. Диагноз АТД устанавливался на основании совокупности диагностических критериев, представленных в Клинических рекомендациях по АТД (2020). В задачи исследования входило оценить клиническую эффективность препарата Алесорб гель на основании регресса симптомов АТД с использованием инструментов оценки степени тяжести дерматоза (индекс SCORAD и шкала зуда), а также его безопасность. Согласно дизайну исследования, сформированы 2 группы пациентов с АТД, сопоставимых по полу, возрасту, степени тяжести и результатам аллергоиммунологического обследования. Для оценки степени тяжести АТД применялся индекс SCORAD, который учитывает площадь поврежденных кожных поверхностей, тяжесть состояния, субъективные ощущения. Для оценки зуда использовалась шкала зуда, где 0 баллов — нет зуда, 1 балл — слабый зуд, 2 балла — умеренный зуд, 3 балла — тяжелый зуд.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет включительно;
- диагноз АТД легкой и средней степени;
- отсутствие противопоказаний к использованию препарата Алесорб гель;
- отсутствие предыдущих курсов лечения энтеросорбентами в течение 1 мес;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Базисная противоаллергическая терапия включала антигистаминные препараты, топические глюкокортикоиды (0,1% мазь или крем на основе гидрокортизона 2 раза в день на очаги поражения) и эмолиенты в течение всего периода исследования. Также была рекомендована гипоаллергенная диета. Одновременное назначение препарата Алесорб гель и других лекарственных средств исключалось. Алесорб гель назначался в дозе 20 г 3 раза в сутки за 1 ч до еды. Продолжительность исследования составляла 10 дней. Динамика клинических изменений оценивалась на 5-й и 10-й дни с помощью контрольных осмотров, включающих определение текущего среднего значения SCORAD и шкалы зуда.

Безопасность оценивалась на основании выявления нежелательных явлений, кроме этого, учитывалось мнение больных об удобстве применения и переносимости препарата Алесорб гель.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования получены следующие данные. При первичной оценке тяжести состояния среднее значение индекса SCORAD для основной группы составляло $15,27 \pm 0,37$ балла для легкого течения АтД, $33,67 \pm 0,54$ балла – для среднетяжелого; в контрольной группе – $14,22 \pm 0,55$ – для легкого течения, $35,41 \pm 0,63$ балла – для среднетяжелого течения АтД.

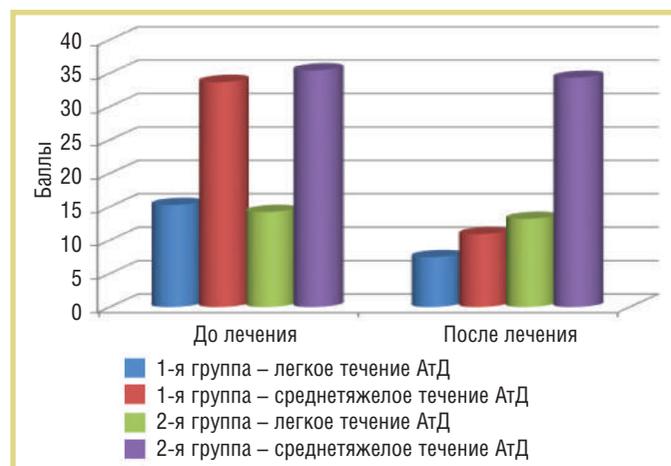
На фоне применения препарата Алесорб гель в течение 10 дней в дозе 20 г (1 пакетик) 3 раза в сутки отмечалась положительная динамика оцениваемых показателей по сравнению с группой контроля.

Индекс SCORAD у пациентов 1-й группы с легким течением АтД на 5-е сутки терапии составил $11,43 \pm 0,45$ балла, на 10-е сутки – $7,47 \pm 0,44$ балла ($p < 0,05$); в контрольной группе данный показатель составил на 5-й день – $13,42 \pm 0,35$ балла, на 10-е сутки – $13,18 \pm 0,37$ балла ($p > 0,05$). Индекс SCORAD у пациентов 1-й группы со среднетяжелым течением АтД на 5-е сутки терапии составил $18,27 \pm 0,54$ балла, на 10-е сутки – $10,88 \pm 0,53$ балла ($p < 0,05$), в контрольной группе данный показатель имел незначительную тенденцию к снижению и составил на 5-й день $34,41 \pm 0,60$ балла, на 10-й день – $34,31 \pm 0,39$ балла ($p > 0,05$) (см. рисунок). У пациентов 2-й группы (контрольной) не наблюдалось столь выраженного регресса кожных высыпаний и симптомов АтД. Сравнительный анализ показателей по SCORAD после лечения в изучаемых группах у больных АтД как легкой, так и среднетяжелой степени показал статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с АтД на фоне применения препарата Алесорб гель отмечалась более выраженная положительная динамика кожного процесса в виде исчезновения клинических проявлений болезни.

До начала лечения практически у всех пациентов отмечен зуд кожных покровов. У пациентов 1-й группы легкий зуд (1 балл по шкале зуда) диагностирован

у 5 (12,2%) пациентов, зуд средней интенсивности (2 балла) – у 24 (58,5%), тяжелый зуд (3 балла) – у 12 (29,3%). Уже через 5 дней применения препарата Алесорб гель число пациентов с сильным зудом уменьшилось до 4 (9,8%). К 10-му дню исследования лишь у 15 (36,6%) пациентов сохранялся слабый зуд и у 11 (26,8%) – зуд средней интенсивности, это были больные со среднетяжелым течением АтД. У остальных пациентов зуд отсутствовал. Применение препарата Алесорб гель в составе комплексной терапии привело к исчезновению зуда у большинства обследованных. У пациентов 2-й группы исходно легкий зуд (1 балл) диагностирован у 7 (18,9%) пациентов, зуд средней интенсивности (2 балла) – у 20 (54,1%), тяжелый зуд (3 балла) – у 10 (27%). В отличие от пациентов 1-й группы, существенной положительной динамики в отношении изменения интенсивности зуда на фоне терапии не отмечено. К 10-му дню исследования количественное распределение пациентов по степени интенсивности зуда было практически идентичным исходному. У 10 (27%) пациентов сохранялся слабый зуд, у 16 (43,2%) – средней интенсивности, у 7 (18,9%) – тяжелый. Лишь у 4 пациентов зуд отсутствовал.



Динамика показателей индекса SCORAD у больных АтД на фоне лечения

Changes in SCORAD scores in patients with AtD during treatment

АЛЕСОРБ®

ЭНТЕРОСОРБЕНТ ГЕЛЬ

ИННОВАЦИОННАЯ ЗАПАТЕНТОВАННАЯ РАЗРАБОТКА

АЛЕСОРБ
энтеросорбент гель +

с янтарной кислотой

гель для приема
внутрь, 16 пакетиков по 10 г

www.ERZIG.ru

- ✓ ПРИ АЛЛЕРГИИ
- ✓ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ
- ✓ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ

Данные клинических результатов по SCORAD и шкале зуда продемонстрировали более высокую терапевтическую эффективность в 1-й группе. Включение в комплексную терапию АтД энтеросорбента Алесорб гель позволило существенно уменьшить выраженность кожного процесса и зуда кожных покровов. У всех больных отмечалась положительная клиническая динамика, выражающаяся в уменьшении площади и интенсивности воспалительной реакции кожи. Кроме того, у большинства больных 1-й группы в дальнейшем удалось уменьшить объем медикаментозной базисной терапии.

Энтеросорбент Алесорб гель оказался эффективным в составе комплексной терапии АтД легкой и средней степени тяжести, о чем свидетельствует быстрое и значительное достижение положительного эффекта.

Побочные реакции на применение препарата были минимальными: у 1 (1,3%) пациента наблюдалась сухость во рту, у 1 (1,3%) — легкая тошнота, у 3 (3,8%) — запор, однако это не послужило поводом для отмены препарата.

Таким образом, включение в состав комплексного лечения пациентов с АтД энтеросорбента Алесорб гель в течение 10 дней повышало клиническую эффективность терапии, способствуя более быстрому купированию воспалительной реакции в коже. Препарат удобен для приема и безопасен, не токсичен и не вызывает побочных эффектов. На основании полученных результатов исследования можно рекомендовать использование энтеросорбента Алесорб гель в комплексе лечения больных АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что энтеросорбент Алесорб гель оказывает значимое положительное влияние на течение кожного воспалительного процесса при АтД, удобен в применении (готовая форма геля позволяет просто и комфортно использовать его в различных условиях, он не требует растворения в воде), не вызывает существенных нежелательных явлений, безопасен при использовании, относится к наиболее перспективному классу сорбентов на основе комбинации диоксида кремния и ЯК. Таким образом, применение препарата Алесорб гель в комплексном лечении АтД позволяет сократить продолжительность острой фазы заболевания, что, несомненно, улучшает течение болезни.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048

2. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016; 30 (5): 729–47. DOI: 10.1111/jdv.13599

3. Хайтова Р.М. Аллергология и клиническая иммунология. Под ред. Р.М.Хайтова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 336 с. [Khaitova R.M. Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Pod red. R.M.Khaitova, N.I. Il'inoi. M.: GEOTAR-Media, 2019; 336 s. (in Russ.)].

4. Mathiesen S.M., Thomsen S.F. The prevalence of atopic dermatitis in adults: systematic review on population studies. *Dermatol Online J.* 2019; 25 (8): 13030/qt6nj0x5k0.

5. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017; 137 (1): 26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012

6. Benedictis F.M., Franceschini F., Hill D., et al. On behalf of the EPAAC Study Group. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy.* 2009; 64 (2): 295–303. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01779.x

7. Celakovska J., Ettlerova K., Ettler K. et al. Egg Allergy in Adolescent and Adult Patient Suffering from Atopic Dermatitis – Association with Concomitant Allergic Diseases. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2015; 58 (1): 9–14. DOI: 10.14712/18059694.2015.85

8. Chu H., Shin J., Park Ch. et al. Clinical Diversity of Atopic Dermatitis: A Review of 5,000 Patients at a Single Institute. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2017; 9: 158. DOI: 10.4168/air.2017.9.2.158

9. Щербakov П., Ревякина В. Применение энтеросорбентов при atopическом дерматите у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2007; 6 (1): 134–6 [Shcherbakov P., Revyakina V. The application of enterosorbents to treat atopic dermatitis among children. *Current Pediatrics.* 2007; 6 (1): 134–6 (in Russ.)].

10. Жадамбаа Соел-Эрдэнэ. Батбаатар Г. Горшкова Г.В. Основные факторы, влияющие на течение atopического дерматита. IV Annual Meeting of Mongolian Society of allergology and International Educational Exchange Program American Academy of Allergy, Asthma and immunology. Ulaanbaatar. 2006; p. 15–6 [Zhadamba Soel-Erdene. Batbaatar G. Gorshkova G.V. Osnovnye faktory, vliyayushchie na techenie atopicheskogo dermatita. IV Annual Meeting of Mongolian Society of allergology and International Educational Exchange Program American Academy of Allergy, Asthma and immunology. Ulaanbaatar. 2006; p. 15–6 (in Russ.)].

11. Смирнова Г.И. Современные принципы патогенетической терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (2): 50–6 [Smirnova G. Pathogenetic therapy for atopic dermatitis in children: current issues. *Current Pediatrics.* 2006; 5 (2): 50–5 (in Russ.)].

12. Короткий Н.Г., Тихомиров Т.А., Таганов А.В. и др. Применение энтеросорбентов на основе сверхвысокодисперсного диоксида кремния в комплексной терапии atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016; 15 (5): 44–50 [Korotkii N.G., Tikhomirov T.A., Taganov A.V. et al. Application of enterosorbents based on superfine silicon dioxide in the combination therapy of atopic dermatitis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016; 15 (5): 44–50 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201615544-50

13. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. Использование энтеросорбции в лечении atopического дерматита. *Современная педиатрия.* 2005; 4 (9): 67–70 [Nagornaya N.V., Bordyugova E.V., Dubovaya A.V. Ispol'zovanie enterosorbtsii v lechenii atopicheskogo dermatita. *Sovremennaya pediatriya.* 2005; 4 (9): 67–70 (in Russ.)].

14. Круглова Л.С. Atopический дерматит и нарушения колонизации резистентности кишечника – взаимосвязь и методы коррекции. *РМЖ.* 2011; 28: 1786 [Kruglova L.S. Atopicheskii dermatit i narusheniya kolonial'noi rezistentnosti kishechnika – vzaimosvyaz' i metody korrektsii. *RMZh.* 2011; 28: 1786 (in Russ.)].

15. Куликова О.Д., Короткий Н.Г. Реамберин как средство терапии atopических дерматитов. Информационное письмо для врачей. М., 2004 [Kulikova O.D., Korotkii N.G. Reamberin kak sredstvo terapii atopicheskikh dermatitov. Informatsionnoe pis'mo dlya vrachei. M., 2004 (in Russ.)].

16. Николаев В. Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2007; 4: 7–17 [Nikolaev V. G. Enterosorbtsiya: sostoyanie voprosa i perspektivy na budushchee. *Vestnik problem biologii i meditsiny.* 2007; 4: 7–17 (in Russ.)].

17. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (6): 34–9 [Panfilova V.N., Taranushenko T.E. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric pharmacology.* 2012; 9 (6): 34–9 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v9i6.516

18. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Рощупкин А.Н. и др. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «Случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 268–72 [Danilova E.I., Trusova O.Yu., Roschupkin A.N. et al. Efficacy of Enterosorbent Based on Pectin, Inulin and Fennel Extract in Treating Children with Atopic Dermatitis: «Case-Control» Prospective Study. *Current Pediatrics*. 2016; 15(3): 268–72 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1564

19. Сорока И.А. Иммунологическая реактивность и антиоксидантная защита в условиях экспериментального эндотоксикоза и его сорбционной коррекции. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013; 2: 36 [Soroka I.A. Immunological reactivity and antioxidant protection in at experimental endotoxemia and its getter correction. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013; 2: 36 (in Russ.)].

20. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; 3: 16–30 [Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Khananashvili Ya.A. et al. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2016; 3: 16–30 (in Russ.)].

USE OF THE ENTEROSORBENT ALESORB GEL IN THE COMBINATION THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

E. Orlova, MD; Yu. Kandrashkina

Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

The problem of rational, effective, and safe treatment for atopic dermatitis (AtD) is in the focus of practitioners' close attention. The authors present their own experience with the currently available enterosorbent Alesorb gel in the combination therapy of adults with AtD.

Key words: dermatology, atopic dermatitis, enterosorbent, Alesorb gel, treatment, efficiency, safety.

For citation: Orlova E., Kandrashkina Yu. Use of the enterosorbent Alesorb gel in the combination therapy of atopic dermatitis. *Vrach*. 2021; 32 (4): 66–71. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-12>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-13>

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких

О.Г. Комиссарова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор, **В.А. Шорохова¹**,

Р.Ю. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, **В.В. Романов¹**, доктор медицинских наук, профессор
¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

*Представлены результаты исследования состояния кишечной микробиоты 56 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ) до начала и в процессе лечения. Установлено, что до начала противотуберкулезной химиотерапии у подавляющего большинства больных впервые выявленным ТЛ определяются дисбиотические нарушения кишечника. Дисбиоз кишечника проявляется существенным снижением содержания бифидобактерий, лактобактерий, типичных *Escherichia coli* и энтерококков. При изучении патогенной микрофлоры уровень грибов рода *Candida* до начала лечения не отличался от такового у здоровых людей, а гемолитические *E. coli* и золотистые стафилококки отсутствовали. Через 1 нед и 1 мес противотуберкулезной терапии количество бифидобактерий, лактобактерий, типичных *E. coli* и энтерококков продолжало оставаться на существенно сниженном уровне. Количество грибов рода *Candida* через 1 нед и 1 мес лечения неуклонно увеличивалось. Тревожным фактором являлось то, что в процессе противотуберкулезного лечения в составе кишечной микробиоты появлялись патологические микроорганизмы (гемолитические *E. coli* и золотистые стафилококки), которые выявлялись через 1 нед и 1 мес лечения.*

Ключевые слова: фтизиатрия, лечение, туберкулез легких, противотуберкулезная химиотерапия, микробиота кишечника.

Для цитирования: Комиссарова О.Г., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю. и др. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. *Врач*. 2021; 32 (4): 71–76. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-13>

В настоящее время ситуация по туберкулезу (ТБ) во всех регионах мира остается напряженной. Это связано с ростом числа больных ТБ с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью микобактерий (МБТ) и коморбидностью ТБ. По данным ВОЗ, в 2019 г. в мире заболели ТБ 10 млн человек, доля больных с рифампицин-резистентным ТБ составила 465 000, среди них с МЛУ МБТ – 78% [11]. В России показатель общей заболеваемости ТБ (2019) составил 41,2 на 100 тыс. населения. В 2019 г. зарегистрированы 36 286 больных ТБ с МЛУ МБТ [6].

К росту распространения штаммов МБТ с МЛУ/ШЛУ возбудителя, наряду с другими факторами, приводят низкая эффективность лечения пациентов этой категории. По данным ВОЗ, в 2019 г. эффективность лечения пациентов в мире в среднем составила 57%, а в России – 54% [6, 11]. Одной из причин низкой эффективности лечения больных ТБ является развитие нежелательных явлений на фоне приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) [9]. Среди побочных реакций на ПТП особое место занимает нарушение состояния кишечной микрофлоры [7].

Для характеристики популяции микроорганизмов отдельных органов и систем в определенный период на определенной географической территории используется термин «микробиота» [1, 3]. Микробиота человека представляет собой совокупность множества видов микроорганизмов. К настоящему времени уже известно, что микрофлора человека по количеству клеток на порядок (10^{14}) выше количества собственных клеток макроорганизма (10^{13}).

В состав нормальной микрофлоры (микробиоты) человека входят микроорганизмы, постоянно присутствующие в кишечнике человека (облигатные возбудители). К ним относятся грамположительные (бифидобактерии, лактобактерии, эубактерии, пептострептококки и клостридии) и грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии (бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы).

Другая составляющая нормальной микрофлоры называется транзитной (аллохтонной). Эти микроорганизмы поступают из внешней среды и неспособны к длительному существованию в здоровом организме и их качественный и количественный состав время от времени меняется. К ним относятся *Enterobacteriaceae* (условно патогенные грамотрицательные эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтеробактеры, цитробактеры), стафилококки, стрептококки, бациллы и др. [1, 3].

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет множество важных для организма человека функций, среди которых – создание колонизационной резистентности (сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой); пищеварительная функция; синтетическая функция (синтез многих макро- и микронутриентов (витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты и др.); детоксикационная и антиканцерогенная функция; участие в регуляции иммунного ответа и водно-солевого баланса; регуляция газового состава кишечника и др.

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и любые изменения в окружающей среде [3]. Поступающие в организм чужеродные вещества – ксенобиотики, неорганические и органические

токсины и прочие могут привести к развитию дисбаланса кишечной микрофлоры (дисбактериоз) [4, 10].

Согласно отраслевому стандарту, под термином «дисбактериоз кишечника» понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и (или) количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [2].

В литературе имеется определенный объем информации по изучению состояния кишечной микрофлоры у больных ТБ. В единичных работах, где проводилось изучение кишечной микробиоты у больных впервые выявленным ТБ, показано, что дисбактериоз развивается в результате воздействия МБТ и туберкулезной интоксикации на нормальную кишечную флору. В большинстве исследований изменение микробиоты кишечника у больных ТБ рассматривалось только как следствие влияния ПТП. В последние годы начали использовать новые методы определения состава кишечной микробиоты, внедрены новые ПТП в лечение больных ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Все это делает актуальным выяснение и уточнение патогенетического значения состояния микробиоты кишечника, а также совершенствование способов коррекции кишечной микрофлоры у больных туберкулезом легких (ТЛ).

Таким образом, изучение состояния кишечной микробиоты представляет большой интерес, поскольку развитие дисбактериоза может оказать влияние на течение и исходы ТЛ.

Целью исследования – изучение состояния микробиоты кишечника больных впервые выявленным ТЛ до начала и в процессе лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 56 больных впервые выявленным ТЛ, госпитализированных в стационар ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ). Среди пациентов было 27 (48,2%) мужчин и 29 (51,8%) женщин; возраст – от 20 до 60 лет. При распределении больных по формам ТЛ установлено, что большинство – 26 (46,4%) – составили пациенты с инфильтративным ТЛ, на 2-м месте диссеминированный ТЛ – 7 (12,5) и на 3-м – очаговый ТБ и туберкулемы легких – по 10,7%. Фиброзно-кавернозный ТЛ встречался у 8,9%, кавернозный ТБ – у 7,1%, цирротический ТЛ – у 3,6% пациентов. Распад в легочной ткани наблюдался у 30,3% пациентов. Бактериовыделение выявлялось в 58,9% случаев. При анализе спектра лекарственной устойчивости МБТ установлено, что у (62,5%) больных чувствительность МБТ к ПТП сохранялась. МЛУ МБТ определялась у 32,1%, ШЛУ – у 5,3% пациентов.

В условиях стационара всем больным проводили детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики,

в том числе компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы исследования). Состояние кишечной микробиоты исследовали с применением бактериологического и бактериоскопического методов. Проводили верификацию состава кишечной микробиоты с определением их количества. В качестве маркеров нарушения кишечной микробиоты (дисбактериоза) в кале определяли количество бифидобактерий, лактобактерий, клостридий, *Escherichia coli* типичных, *E. coli* лактозонегативных, *E. coli* гемолитических, других условно-патогенных энтеробактерий, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., неферментирующих бактерий, золотистого стафилококка, других стафилококков, энтерококков, грибов рода *Candida*, другой грибковой флоры и микрофлоры.

Для определения пределов нормальных колебаний отдельных видов кишечной микробиоты проводили исследования состава кишечной микробиоты у 27 здоровых добровольцев. Исследование проводили до начала лечения, через 7 дней и 1 мес химиотерапии (ХТ).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ» с соблюдением федерального закона о персональных данных с поправкой от 30.12.2017. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенства средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок [5]. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования состояния микробиоты кишечника у больных впервые выявленным ТЛ при поступлении в стационар представлены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, у большинства больных впервые выявленным ТЛ отмечалось снижение представителей нормальной микрофлоры кишечника – бифидобактерий (у 76,8%) и лактобактерий (у 66,1%). Снижение содержания типичных *E. coli* наблюдалось у 62,5%, у 18% – снижение уровня энтерококков. Повышение уровня *E. coli* лактозонегативных наблюдалось у 5%, *Enterobacter* spp. – у 1,8%, грибов рода *Candida* – у 7,1% пациентов. Колебания в показателях других маркеров кишечной микробиоты (клостридий, *E. coli* гемолитических, другие условно-патогенных энтеробактерий, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., неферментирующих бактерий, золотистого стафилококка, других стафилококков, другой грибковой флоры и другой микрофлоры) не выявлено.

Далее мы изучали динамику изменений микробиоты кишечника у обследованных больных через 1 нед и 1 мес ХТ.

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, через 1 нед ХТ число больных со сниженным уровнем бифидобактерий возросло с 76,8 до 96,4% ($\chi^2=16,6$; $p=0,0006$), а со сниженным содержанием лактобактерий – от 66,1 до 83,9% ($\chi^2=8,64$; $p=0,005$).

Частота встречаемости больных со сниженной концентрацией типичных *E. coli* незначительно возросла – с 62,5 до 67,8%. Число больных со сниженным уровнем энтерококков увеличивалось с 17,9 до 30,4% ($\chi^2=4,57$; $p=0,034$). К этому времени отмечалось появление больных с повышенным содержанием *Klebsiella* spp. (5,4% случаев), гемолитических *E. coli* (5,4% случаев), золотистого стафилококка (1,8% случаев). При этом частота

Таблица 1

Частота изменения показателей микробиоты кишечника у больных впервые выявленным ТЛ до начала лечения; n (%)

Table 1

The frequency of changes in the indicators of the gut microbiota in patients with new-onset PT before the start of treatment; n (%)

Показатели	Изменения маркеров кишечной микробиоты		
	норма	снижение	повышение
Бифидобактерии	13 (23,2)	43 (76,8)	0
Лактобактерии	19 (33,9)	37 (66,1)	0
<i>E. coli</i> типичные	21 (37,5)	35 (62,5)	0
<i>E. coli</i> лактозонегативные	53 (94,6)	0	3 (5,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	55 (98,2)	0	1 (1,8)
Энтерококки	46 (82,1)	10 (17,9)	0
Грибы рода <i>Candida</i>	50 (89,3)	0	3 (7,1)

встречаемости повышенного содержания грибов рода *Candida* увеличилась в 2 раза (с 7,1 до 14,3%), лактозонегативных *E. coli* – с 5,4 до 10,7%. Частота встречаемости *Enterobacter* spp. осталась на прежнем уровне (повышение в 1,8% случаев). Изменения в показателях других маркеров кишечной микробиоты к этому сроку не наблюдались.

Динамика изменения микробиоты кишечника при лечении больных впервые выявленным ТЛ через 1 мес ХТ представлена в табл. 3.

Как видно из приведенных данных, через 1 мес ХТ число больных со сниженным уровнем бифидобактерий и лактобактерий существенно не изменилось и приблизительно оставалось на предыдущем уровне (снижение уровня бифидобактерий выявлялось у 96,4%, лактобактерий – у 78,6% больных). Частота встречаемости сниженных концентраций типичных *E. coli* несколько увеличилась по сравнению с предыдущими периодами и составила 71,4% (до начала лечения – 62,5%, через 1 нед лечения – 67,2%). Число

больных со сниженным уровнем энтерококков продолжало увеличиваться и составило 33,9% (до начала лечения – 17,9%, через 1 нед лечения – 30,4%). Частота встречаемости повышенного содержания грибов рода *Candida* неуклонно увеличивалась по сравнению с предыдущими сроками (до начала лечения – 7,1%, через 1 нед лечения – 14,3% и через 1 мес лечения – 35,7%; $\chi^2=24,9$; $p_{1-3}=0,000$; $\chi^2=12,9$; $p_{2-3}=0,0005$). Тревожным фактором оказалось появление и дальнейшее увеличение числа больных с золотистым стафилококком (до начала лечения отсутствовал у больных, через 1 нед обнаружили у 1,8%, а через 1 мес – у 5%). По сравнению с предыдущими сроками, выявлены по 1 больному с повышенными значениями *Citrobacter* spp. и *Enterobacter* spp. Число больных с наличием лактозонегативных *E. coli* и гемолитических *E. coli* несколько снизилось по сравнению с предыдущим сроками исследования. Остальные маркеры микробиоты кишечника не изменялись.

Динамика изменения микробиоты кишечника при лечении больных впервые выявленным ТЛ до начала лечения, через 1 нед и 1 мес ХТ представлена в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, количество бифидобактерий до начала лечения было достоверно ниже по сравнению с таковым у здоровых лиц. Через 1 нед лечения их количество продолжало достоверно снижаться, а через 1 мес лечения оставался на том же уровне. Содержание лактобактерий до начала лечения было достоверно ниже по сравнению со здоровыми. Через 1 нед и 1 мес лечения количество лактобактерий существенно не изме-

Таблица 2
Частота изменения показателей микробиоты кишечника у больных впервые выявленным ТЛ через 1 нед после начала лечения; n (%)
Table 2
The frequency of changes in the indicators of the gut microbiota in patients with new-onset PT 1 week after the start of treatment; n (%)

Показатели	Изменения маркеров кишечной микробиоты		
	норма	снижение	повышение
Бифидобактерии	2 (3,6)	54 (96,4)	0
Лактобактерии	9 (16,1)	47 (83,9)	0
<i>E. coli</i> типичные	15 (26,8)	38 (67,8)	3 (5,4)
<i>E. coli</i> лактозонегативные	50 (89,3)	0	6 (10,7)
<i>E. coli</i> гемолитические	53 (94,6)	0	3 (5,4)
<i>Klebsiella</i> spp.	53 (94,6)	0	3 (5,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	55 (98,2)	0	1 (1,8)
<i>Serratia</i> spp.	56 (100)	0	0
Золотистый стафилококк	55 (98,2)	0	1 (1,8)
Энтерококки	39 (69,6)	17 (30,4)	0
Грибы рода <i>Candida</i>	48 (85,7)	0	8 (14,3)

Таблица 3
Частота изменения показателей микробиоты кишечника у больных впервые выявленным ТЛ через 1 мес после начала лечения; n (%)
Table 3
The frequency of changes in the indicators of the gut microbiota in patients with new-onset PT 1 month after the start of treatment; n (%)

Показатели	Изменения маркеров кишечной микробиоты		
	норма	снижение	повышение
Бифидобактерии	2 (3,6)	54 (96,4)	0
Лактобактерии	12 (21,4)	44 (78,6)	0
<i>E. coli</i> типичные	16 (28,6)	40 (71,4)	0
<i>E. coli</i> лактозонегативные	52 (92,9)	0	4 (7,1)
<i>E. coli</i> гемолитические	55 (98,2)	0	1 (1,8)
<i>Klebsiella</i> spp.	53 (94,6)	0	3 (5,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	55 (98,2)	0	1 (1,8)
Золотистый стафилококк	53 (94,6)	0	3 (5,4)
Энтерококки	37 (66,1)	19 (33,9)	0
Грибы рода <i>Candida</i>	36 (64,3)	0	20 (35,7)

Количественные показатели маркеров кишечной микробиоты у больных ТЛ до и в процессе лечения (M±m; амплитуда)

Таблица 4

Quantitative indicators of gut microbiota markers in patients with PT before and during treatment (M±m; amplitude)

Table 4

Показатели	Здоровые	Больные ТЛ		
		до начала лечения	через 1 нед лечения	через 1 мес лечения
Бифидобактерии, Ig КОЕ/1г	9,50±0,09	6,37±0,20*	5,71±0,2* p _{1,2} <0,02	5,62±0,2* p ₁₋₃ <0,02
Амплитуда	9–10	5–9	3–9	3–8
Лактобактерии, Ig КОЕ/1г	7,5±0,1	5,31±0,15*	5,21±0,14*	4,96±0,12*
Амплитуда	7–8	4–7	4–7	3–7
Клостридии, Ig КОЕ/1г	2,5±0,2	3,0±0,1*	2,96±0,10*	2,84±0,10
Амплитуда	0–5	2–3	2–3	0–4
<i>E. coli</i> типичные, Ig КОЕ/1г	7,5±0,1	6,51±0,18*	5,96±0,18* p _{1,2} <0,05	5,84±0,18* p ₁₋₃ <0,05
Амплитуда	7–8	5–8	4–9	3–8
<i>E. coli</i> гемолитические, Ig КОЕ/1г	0±0	0±0	0,19±0,16	0,19±0,16
Амплитуда			0–6	0–6
<i>E. coli</i> лактозонегативные, Ig КОЕ/1г	2,5±0,2	0,37±0,23*	0,37±0,23*	0,37±0,23*
Амплитуда	0–5	0–7	0–7	0–7
<i>Klebsiella</i> spp., Ig КОЕ/1г	2,0±0,2	0±0	0±0	0,25±0,21*
Амплитуда	0–4			0–8
<i>Enterobacter</i> spp., Ig КОЕ/1г	2,0±0,2	0,20±0,18*	0,20±0,18*	0,28±0,19*
Амплитуда	0–4	0–7	0–7	0–7
Золотистый стафилококк, Ig КОЕ/1г	0±0	0±0	0,09±0,08	0,25±0,12
Амплитуда			0–3	0–3
Энтерококки, Ig КОЕ/1г	6,5±0,2	5,40±0,17*	5,25±0,19*	5,03±0,18*
Амплитуда	5–8	4–8	3–7	3–8
Грибы рода <i>Candida</i> , Ig КОЕ/1г	2,0±0,2	1,45±0,20	2,37±0,30 p _{1,2} <0,05	2,75±0,30 p ₁₋₃ <0,05
Амплитуда	0–4	0–5	0–5	0–6

Примечание. * – различия с нормой достоверны.

Note: * – the differences with normal values are significant.

нялось и оставалось сниженным. Количество типичных *E. coli* до начала лечения было достоверно ниже по сравнению со здоровыми. Через 1 нед лечения их количество продолжало достоверно снижаться, а через 1 мес лечения оставалось на том же уровне. Содержание энтерококков до начала лечения было достоверно ниже по сравнению со здоровыми. Через 1 нед и 1 мес лечения количество энтерококков существенно не изменялось и оставалось на прежнем уровне. Количество грибов рода *Candida* до начала лечения достоверно не отличалось от такового у здоровых. Через 1 нед и 1 мес лечения их количество повышалось и их уровень был достоверно выше по сравнению с таковым до начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что до начала противотуберкулезной ХТ у подавляющего большинства пациентов с впервые выявленным ТЛ определяются дисбиотические нарушения кишечника, что согласуется с другими литературными данными [7, 8]. Дисбиоз кишечника проявлялся существенным снижением содержания бифидобактерий, лактобактерий, типичных *E. coli* и энтерококков. Из патогенной микрофлоры уровень грибов рода *Candida* до начала лечения не отличался от такового у здоровых лиц, а гемолитические *E. coli* и золотистые стафилококки отсутствовали. Через 1 нед и 1 мес противотуберкулезной терапии количество бифидобактерий, лактобактерий, типичных *E. coli* и энтерококков продолжало оставаться на существенно сниженном уровне. Количество грибов рода *Candida* через 1 нед и 1 мес лечения неуклонно увеличивалось, что согласуется с данными других авторов [7, 8]. Тревожным фактором являлось то, что в процессе противотуберкулезного лечения в составе кишечной микробиоты появлялись патологические микроорганизмы (гемолитические *E. coli* и золотистые стафилококки), которые выявлялись через 1 нед и 1 мес лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа проведена при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» и подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

Литература/Reference

1. Голошубина В.В., Трухан Д.И., Багишева Н.В. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики. *РМЖ*. 2020; 12: 17–22 [Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. *RMJ*. 2020; 12: 17–22 (in Russ.)].
2. Дисбактериоз кишечника. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Приложение утверждено приказом Минздрава России от 09.06.2003 №231 [Disbakterioz kishhechnika. OST 91500.11.0004-2003. Protokol vedeniya bol'nyh. Prilozhenie utverzhdeno prikazom Minzdrava Rossii ot 09.06.2003 №231 (in Russ.)].

3. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ*. 2017; 17: 1244–7 [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *RMJ*. 2017; 17: 1244–7 (in Russ.)].
4. Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 7 (I): 2–6 [Lazebnik L.B. Innovations in correction of intestinal dysbiosis of various origins. *RMJ. Medical Review*. 2018; 7 (I): 2–6 (in Russ.)].
5. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Statisticheskie metody v meditsine. M.: Prakticheskaya meditsina, 2021; 136 s. (in Russ.)].
6. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020; 99 с. [Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. i dr. Resursy i deyatel'nost' protivotuberkuleznykh organizatsii Rossiiskoi Federatsii v 2018–2019gg. (statisticheskie materialy). M.: RIO TsNIIOIZ, 2020; 99 s. (in Russ.)].
7. Цыгина Т.Ю. Совершенствование комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при дисбиозе толстой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 29 с. [Cygina T.Yu. Sovershenstvovanie kompleksnogo lecheniya bol'nykh infil'trativnym tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудителя pri disbioze tolstoj kishki. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010; 29 s. (in Russ.)].
8. Шугаева С.Н. Дисбиотические нарушения кишечника и их коррекция у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002; 44 с. [Shugaeva S.N. Disbioticheskie narusheniya kishechnika i ih korrekciya u vperve vyavlennykh bol'nykh tuberkulezom organov dyhaniya. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2002; 44 s. (in Russ.)].
9. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Федеральный справочник здравоохранения России*. 2017; 17: 175–9 [Ergeshov A.E., Komissarova O.G. Podhody k lecheniyu bol'nykh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудителя. *Federal'nyj spravochnik zdavoohranenie Rossii*. 2017; 17: 175–9 (in Russ.)].
10. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016; 22 (6): 458–78. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003
11. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.

THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS

Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; **V. Shorokhova**¹, **R. Abdullaev**¹, MD; Professor **V. Romanov**¹, MD

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper presents the results investigating the gut microbiota in 56 patients with new-onset pulmonary tuberculosis (PT) before and during treatment. Before the start of anti-tuberculosis chemotherapy, the vast majority of patients with new-onset PT have been found to have intestinal dysbiotic disorders. Intestinal dysbiosis is manifested by a substantial decrease in the content of bifidobacteria, lactobacilli, typical *Escherichia coli*, and enterococci. Studying the pathogenic microflora revealed that before treatment the level of *Candida fungi* did not differ from that of healthy people, whereas hemolytic *E. coli* and *Staphylococcus aureus* were absent. After 1 week and 1 month of anti-tuberculosis therapy, the number of bifidobacteria, lactobacilli, typical *E. coli*, and enterococci continued to remain at a significantly reduced level. The number of *Candida fungi* increased steadily following 1 week and 1 month of treatment. The alarming factor was that during anti-tuberculosis treatment, the gut microbiota contained pathological microorganisms (hemolytic *E. coli* and *Staphylococcus aureus*) that were detected after 1 week and 1 month of treatment.

Key words: phthisiology, treatment, pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis chemotherapy, gut microbiota.

For citation: Komissarova O., Shorokhova V., Abdullaev R. et al. The gut microbiota in patients with new-onset pulmonary tuberculosis. *Vrach*. 2021; 32 (4): 71–76. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-13>

Об авторах/About the authors: Komissarova O.G. ORCID: 0000-0003-4427-3804; Abdullaev R.Yu. ORCID: 0000-0002-9105-9264

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-14>

Разработка логистических регрессионных уравнений для оценки синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом

С.В. Ким^{1, 2},
А.С. Пушкин^{1–3}, кандидат медицинских наук,
С.А. Рукавишников^{1–3}, доктор биологических наук, профессор,
В.В. Яковлев⁴, доктор медицинских наук,
А.Н. Наркевич⁵, кандидат медицинских наук
¹Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург
²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России
⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны России, Санкт-Петербург
⁵Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
E-mail: Somavila@yahoo.com

Возраст является надежным предиктором неблагоприятных исходов при остром коронарном синдроме (ОКС). В этом контексте особое значение приобретает главный фактор риска у пожилых пациентов – синдром старческой астении (ССА), или хрупкость.

Цель настоящего исследования – разработка математической модели логистической регрессии для выявления ССА у пациентов с ОКС и оценка ее качества в сравнении с другими исследовательскими инструментами, обычно используемыми для комплексной гериатрической оценки пациентов с ОКС.

Материал и методы. Для построения математических моделей логистической регрессии использованы данные 300 пациентов с ОКС. У 50 (16,7%) пациентов диагностирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, у 126 (42,0%) – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и у 124 (41,3%) – нестабильная стенокардия. Оценка ССА производилась с помощью шкал оценки хрупкости Green и Fried. В ходе исследования осуществлялось построение математических моделей логистической регрессии с применением методов Enter и пошаговых прямых и обратных методов.

Результаты. Показатели чувствительности, специфичности и точности при оценке хрупкости пациентов с ОКС при применении модели, построенной с применением обратного пошагового метода, имеют максимальные значения и составляют соответственно 86,3 (80,1; 90,7%), 90,8 (84,9; 94,5%) и 88,4 (86,0; 89,7%). При уменьшении числа измеряемых у пациента параметров с 7 до 4 показатели чувствительности, специфичности и точности ниже и составляют соответственно 81,3 (74,5; 86,5%), 87,2 (80,7; 91,8%), 84,1 (81,5; 85,7%).

Заключение. В ходе исследования построены 3 математические модели логистической регрессии, позволяющие производить оценку хрупкости пациентов с ОКС, которые могут быть использованы в условиях неотложной помощи на догоспитальном этапе и после выписки из стационара.

Ключевые слова: кардиология, острый коронарный синдром, хрупкость, синдром старческой астении, оценочные шкалы, логистическая регрессия.

Для цитирования: Ким С.В., Пушкин А.С., Рукавишников С.А. и др. Разработка логистических регрессионных уравнений для оценки синдрома старческой астении у пациентов с острым коронарным синдромом. *Врач*. 2021; 32 (4): 76–83. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-14>

В последнее время уделяется все большее внимание старшему поколению, что связывают с долговременной тенденцией старения населения по всему миру [1]. Глобальному старению популяции способствуют успехи в области клинической медицины, улучшение и развитие диагностики, достижения и распространение интервенционного лечения, что привело к увеличению продолжительности фазы ремиссии многих возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе ИБС [2, 3].

А.У. Chang и соавт. [4] проанализировали данные с 1990 по 2017 гг., установив «средний возраст старения», к которому обычно накапливается несколько заболеваний, характерных для пожилого и старческого возраста. Этот возраст составил 65 лет. В свой список ученые включили 92 болезни, среди которых лидировали заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда – ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, мерцательная аритмия), а также болезнь Альцгеймера, ухудшение слуха, катаракта и глаукома, травмы, полученные при падении во время ходьбы и другие. Ученые, сравнивая скорости старения жителей 192 стран, установили, что болезни, которые традиционно ассоциируются с преклонным возрастом, развиваются у жителей разных стран в разном возрасте, иногда с разницей более чем в 30 лет. Россию отнесли к числу стран, чье население стареет быстрее, чем в среднем в мире. Жители Швейцарии и Японии начинают ощущать себя на 65 лет примерно в 76 лет. В России характерный для такого возраста перечень заболеваний регистрируется в 59 лет. Для большинства людей такой демографический сдвиг привел к изменениям профиля здоровья в сторону увеличения числа сопутствующих заболеваний и функциональной зависимости от окружающих людей с ухудшением восстановительных и адаптационных резервов, снижением физической активности, повышением уязвимости при стрессах.

В качестве характеристики, позволяющей предсказать развитие снижения когнитивных и физических функций у пожилых людей, в 1974 г. в США Ч.Ф. Фэйхи (Ch.F. Fahey) совместно с Федеральным советом по проблемам старения (The Federal Council on Aging) ввели термин «*frailty*» [5, 6]. Старческая астения (СА), или хрупкость (*frailty*) является самостоятельным синдромом, определяемым у части пожилых пациентов, и сопровождается снижением функциональных резервов организма, увеличением уязвимости к действию стрессовых факторов, к которым относится резкое обострение любого хронического заболевания и, в частности, ухудшение течения ИБС и развитие острого ИМ.

Для оценки наличия синдрома СА (ССА) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) наиболее изучены шкалы Fried [7] и Green score [8–10]. В настоящее время одним из наиболее широко исполь-

зуемых показателей значительного снижения физической активности является индекс фенотипа слабости из 5 переменных, предложенный L. Fried и соавт. [7], который основан на системе оценок (Да / Нет) и предполагает наличие хрупкости при сумме баллов ≥ 3 . Подход фенотипа использует модель, включающую непреднамеренную потерю массы тела, утомляемость, снижение силы рукопожатия, скорости ходьбы и уровня физической активности. Авторами предложены диагностические критерии, известные как «Fried L. et al. Frailty Phenotype» или «Cardiovascular Health Study Frailty screenig Scale». Показано, что «хрупкий» фенотип является независимым предиктором падений, ухудшения мобильности, увеличения потребности в посторонней помощи и госпитализации, а также риска смерти в течение 5 лет [11]. Наличие СА может помешать вести активный образ жизни в пожилом возрасте и становится все более распространенным среди стареющего населения.

Исследователи и клиницисты сходятся во мнении, что последствия СА являются многомерными, а причины – многофакторными, что приводит к повышенной уязвимости к внешним воздействиям. Существует соглашение о том, что СА тесно связана, но отличается от инвалидности, уязвимости и мультиморбидности [12]. СА как концепция полезна для выявления пожилых людей, подверженных риску неблагоприятных последствий, при этом не следует забывать о том, что СА (и ее последствия) можно предотвратить.

Тем не менее консенсус еще не достигнут в отношении количества переменных, которые должны быть включены в протокол измерения для определения СА [13, 14], или как на самом деле их лучше измерить [15–17], особенно в условиях неотложной помощи. Все существующие инструменты оценки хрупкости были разработаны для обследования лиц, проживающих в домах престарелых, и проверены с целью прогнозирования повторной госпитализации или смертности.

В настоящее время в медицинской практике довольно широко применение получили различные математические методы [18–22]. Одним из таких методов, который позволяет существенно повысить качество оценки состояния пациентов, что показано в значительном числе исследований, является метод логистической регрессии [23, 24].

Целью настоящего исследования явилась разработка математической модели логистической регрессии для определения хрупкости пациентов с ОКС и оценка ее качества.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для построения математических моделей логистической регрессии использованы данные 300 пациентов с ОКС, поступивших в отделение неотложной

кардиологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в период с января 2018 по декабрь 2019 гг. У 50 (16,7%) пациентов диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*, у 126 (42,0%) – ИМ без подъема сегмента *ST* и у 124 (41,3%) – нестабильная стенокардия. Медиана возраста пациентов составила 73 (68; 81) года, минимальный возраст – 60 лет, максимальный – 97 лет.

Среди включенных в исследование пациентов 159 относились к хрупким, а 141 – к нехрупким. Хрупкость (*frailty*) пациентов с ОКС устанавливалась с помощью двух шкал оценки синдрома СА – шкал оценки хрупкости Green [8, 9] и Fried [7]. Для оценки ССА по шкале Green использовались следующие параметры:

- динамометрия;
- оценка скорости ходьбы;
- оценка физической активности по шкале Katz [25, 26];
- концентрация альбумина.

По результатам оценки при помощи данной шкалы ССА диагностировался при сумме баллов ≥ 5 из 12 возможных. Для оценки ССА по шкале Fried оценивались динамометрия, скорость походки, физическая активность по шкале IPAQ [27–29], потеря массы тела за последний год и чувство усталости и истощения за последнее время по самооценке. При наличии суммы баллов ≥ 3 из 5 возможных диагностировалось наличие у пациента ССА.

Комплексная сопутствующая патология оценивалась согласно индексу коморбидности (Charlson M., 1987) с помощью онлайн-калькулятора [30].

Приверженность лечению оценивалась с помощью клинико-психологической тестовой методики Мориски–Грина (1986). При утвердительном ответе на один из 4 вопросов диагностировалось снижение приверженности больного лечению.

Психоэмоциональный статус определяли с помощью краткой шкалы Mini-mental State Examination (MMSE) [31]. Результат 28–30 баллов свидетельствовал о нормальном когнитивном статусе, 26–27 баллов – о легком, 24–25 баллов – об умеренном, ≤ 23 баллов – о выраженном когнитивном нарушении.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью с 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Пройденное расстояние 426–550 м соответствовало хронической сердечной недостаточности I функционального класса (ФК), 301–425 м – II ФК, 151–300 м – III ФК, ≤ 150 м – IV ФК.

Динамометрия проводилась на обеих кистях с помощью механического кистевого динамометра ДК-50. Перемещение стрелки на 1 деление соответствовало увеличению приложенной к пружине силы на 1 даН (1 даН = 10 Н). Фиксация показаний осуществлялась переключателем на задней панели прибора. При измерении силы кисти во времени переключатель должен находиться в положении «0». Пациент вытягивал руку

с кистевым динамометром и отводил ее в сторону перпендикулярно туловищу. Свободная рука при этом была расслаблена и опущена вниз. После этого по команде пациент сжимал кистевой динамометр максимально сильно. Измерения производились 4 раза поочередно для каждой руки.

Для оценки активности повседневной жизни Activities of daily living (ADL) применялись такие шкалы ADL, как индекс активности повседневной жизни по Катц (Katz Activities of Daily Living) и индекс активности повседневной активности Бартела (Barthel ADL Index).

Индекс активности повседневной жизни по Катц (Katz S. et al., 1963) использовался для оценки зависимости/независимости больного в таких активностях, как купание, одевание, пользование туалетом, перемещение в пределах комнаты, способность контролировать акты мочеиспускания и дефекации. Для каждой из сфер функционирования отмечали подходящее описание, где 0 соответствовал крайней зависимости пациента от окружающих, 2 – самостоятельности, при этом знак «*» после пункта показывает, что данный уровень функционирования согласно нижеприведенной классификации расценивается как «полная независимость». Выделяли 7 различных категорий индекса независимости в повседневной жизни. Для каждого пациента категория определялась на основании его «независимости» либо «зависимости» в отношении 6 указанных функций (купание, одевание, посещение туалета, способность к перемещению в пределах комнаты и контролю тазовых функций) определенным уровнем от А до G или от А до 3 (в русскоязычном варианте), где А – независимость во всех активностях, а G – зависимость в отношении всех шести.

Расширенный индекс Катц [25], или «лестница повседневной активности», использовался для анализа зависимости/независимости в отношении таких активностей, как уборка, покупки, пользование транспортом, приготовление пищи наряду с купанием, одеванием, использованием туалетом, перемещением и контролем тазовых функций. Соответственно набору «зависимостей» пациенту присваивался числовой код согласно таблице, где 0 – независимость во всех активностях, 10 – зависимость, при этом активности расположены в виде условной лестницы от сложных к элементарным.

Индекс активностей повседневной жизни Бартела – Barthel ADL Index (Mahoney F., Barthel D., 1965) включал оценку 10 пунктов, относящиеся к сфере самообслуживания и мобильности человека. Оценка производилась по сумме баллов, определенных у индивида по каждому из разделов. Оценочные ранги «0» соответствовали невозможности выполнения, «5» – требовалась помощь в выполнении и «10» – полная независимость в выполнении задания [32]. Также

в качестве признака для включения в математические модели использованы данные короткого Международного опросника для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ). Данный опросник предлагал пациенту вспомнить всю его физическую активность за неделю, оценивались количество и интенсивность физических нагрузок, их продолжительность, наличие пеших прогулок и их продолжительность, а также время, проведенное в сидячем положении. Интенсивной считалась физическая нагрузка >10 мин, приводящая к повышению пульса на 20% и выше (плавание, бег, фитнес). Для лиц старше 65 лет гиподинамией считалась сумма баллов <7 [29].

Лабораторные методы исследования. В сыворотке крови определяли содержание альбумина, общего белка, глюкозы, показатели липидного спектра крови. Функциональное состояние почек оценивалось по уровню сывороточного креатинина, мочевины, калия, микроальбуминурии. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. Клинический анализ крови проводился с целью исключения воспалительных изменений и анемии. ЭКГ-исследование проводилось на аппарате Schiller CARD10VIT ЛТ-2 (Швейцария) в 12 стандартных отведениях.

Для оценки хрупкости в математические модели логистической регрессии включались следующие признаки: пол (у женщин признак кодировался 0, у мужчин – 1), возраст (годы), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), наличие ОКС с элевацией сегмента ST (при отсутствии признак кодировался 0, при наличии – 1), повышение тропонина I при поступлении (при отсутствии признак кодировался 0, при наличии – 1), степень тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip (1–4), концентрация гемоглобина (г/л), глюкозы (мкмоль/л), креатинина (мкмоль/л), общего белка (г/л), альбумина (г/л), результаты динамометрии (даН), оценки по шкале MMSE (баллы), шкале Katz (баллы), шкале Бартела (баллы), наличие потери массы тела за 1 год (при отсутствии признак кодировался 0, при наличии – 1), пониженных значений IPAQ (при отсутствии признак кодировался 0, при наличии – 1) и скорость походки (м/с).

Анализ данных и построение логистических регрессионных уравнений осуществлялось с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Качественные данные представлены в процентах, а количественные – в виде медианы (*Me*), 1-го и 3-го квартилей (*Me* [Q₁; Q₃]). В ходе исследования осуществлялось построение различных моделей с применением методов «Enter» и пошаговых прямых и обратных методов. Метод «Enter» заключается в том, что в математическую модель логистической регрессии принудительно включаются все признаки пациентов.

При использовании прямого пошагового метода в математическую модель логистической регрессии на первом шаге добавляется только 1 признак, имеющий наибольшую статистически значимую связь с хрупкостью пациентов. На следующем шаге в модель включается следующий признак. Такой пошаговый процесс продолжается до тех пор, пока в модель не будут включены все признаки, имеющие статистическую значимую связь с хрупкостью пациентов.

При использовании обратного пошагового метода на первом шаге в математическую модель логистической регрессии включаются все признаки пациентов. На следующем шаге из модели исключается признак, который имеет наименьшую связь с хрупкостью пациентов. Такой пошаговый процесс продолжается до тех пор, пока в модели не останутся те признаки, которые имеют хотя бы минимальную статистически значимую связь с хрупкостью пациентов.

В ходе исследования необходимо получить математическую модель логистической регрессии, имеющую наилучшее качество оценки хрупкости пациентов и при этом наименьшее число признаков, на основе которых эта оценка осуществляется. Последнее является весьма актуальным в условиях временных ограничений для определения тактики медицинской помощи пациентам с ОКС.

Качество построенных математических моделей логистической регрессии оценивалось с помощью коэффициента детерминации Нэйджелкерка (R^2) и критерия χ^2 . Качество оценки хрупкости пациентов осуществлялось с помощью показателей чувствительности (*Sen*), специфичности (*Spec*) и точности (*Acc*), представленных в процентах. Для каждого из этих показателей также рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе построения математических моделей с применением 3 описанных методов включения признаков в модель были получены 3 логистических регрессионных уравнения, качество оценки хрупкости которых представлено в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 результатов видно, что при включении всех анализируемых у пациентов признаков были получены далеко не наибольшие значения показателей чувствительности, специфичности и точности. При этом в модель логистической регрессии входит наибольшее число параметров, что, несомненно, сказывается на возможности его практического применения. Уменьшение числа входных признаков более чем в 2,5 раза путем использования обратного пошагового метода позволило получить наибольшие значения показателей чувствительности, специфичности и точности.

Использование прямого пошагового метода для отбора признаков в математическую модель логисти-

Математические модели логистической регрессии и их качество оценки хрупкости; 95% ДИ, %

Таблица 1

Mathematical models for logistic regression and their quality of assessment of the fragility of a patient; 95% CI, %

Table 1

Метод отбора признаков	Число входных признаков	R ²	p	Sen	Spec	Acc
Enter	18	0,685	<0,001	85,0 (78,7; 89,7)	88,7 (82,4; 92,9)	86,7 (84,3; 88,2)
Прямой пошаговый	4	0,647	<0,001	81,3 (74,5; 86,5)	87,2 (80,7; 91,8)	84,1 (81,5; 85,7)
Обратный пошаговый	7	0,672	<0,001	86,3 (80,1; 90,7)	90,8 (84,9; 94,5)	88,4 (86,0; 89,7)

ческой регрессии позволило получить модель, включающую лишь 4 входных признака. Однако при этом получены наименьшие значения показателей качества оценки хрупкости пациентов с ОКС.

Математическая модель логистической регрессии, полученная с использованием метода Enter, представлена в табл. 2.

Входные признаки, входящие в математическую модель логистической регрессии, полученной с использованием метода Enter

Таблица 2

Input features included in the mathematical model of logistic regression obtained using the Enter method

Table 2

Входной признак	Коэффициент признака	Уровень значимости
Мужской пол (0 – нет, 1 – да)	4,070	<0,001
Возраст, годы	-0,001	0,984
ИМТ, кг/м ²	-0,076	0,004
ОКС с подъемом сегмента ST (0 – нет, 1 – да)	-0,773	0,149
Повышенный уровень тропонина I (0 – нет, 1 – да)	0,144	0,722
ОСН по Killip	-0,111	0,676
Гемоглобин, г/л	-0,011	0,261
Глюкоза, ммоль/л	-0,014	0,841
Креатинин, мкмоль/л	0,002	0,773
Общий белок, г/л	0,049	0,054
Альбумин, г/л	-0,184	0,060
Динамометрия, даН	-0,515	<0,001
MMSE, балл	0,120	0,443
Скорость походки, м/с	-0,294	0,781
Шкала Katz, баллы	-0,450	0,459
Шкала Бартела, баллы	0,018	0,600
Потеря массы тела за 1 год (0 – нет, 1 – да)	1,259	0,072
Пониженный IPAQ (0 – нет, 1 – да)	2,389	<0,001
Константа	17,478	0,019

При исключении статистически незначимых признаков при использовании обратного пошагового метода для построения логистического регрессионного уравнения оценки хрупкости пациентов было получены результаты, представленные в табл. 3.

При включении только статистически значимых признаков при использовании прямого пошагового метода для построения логистического регрессионного уравнения оценки хрупкости пациентов получены результаты, представленные в табл. 4.

Полученные результаты показывают, что в практической деятельности для оперативной оценки хрупкости пациентов могут быть использованы логистические регрессионные уравнения, полученные прямым и обратным пошаговыми методами. В случае, когда временные затраты на получение параметров пациентов, необходимых для использования данных моделей, незначительны, то предпочтительнее использовать логистическое уравнение, представленное в табл. 4. В случае, когда получение данных параметров затруднительно или затратно по времени, может быть использовано логистическое уравнение, представленное в табл. 3.

Входные признаки, входящие в математическую модель логистической регрессии, полученной с использованием обратного пошагового метода

Таблица 3

Input features included in the mathematical model of logistic regression obtained using the inverse step-by-step method

Table 3

Входной признак	Коэффициент признака	Уровень значимости
Мужской пол (0 – нет, 1 – да)	4,136	<0,001
ИМТ, кг/м ²	-0,080	0,001
Общий белок, г/л	0,052	0,032
Альбумин, г/л	-0,152	0,074
Динамометрия, даН	-0,513	<0,001
Потеря массы тела за 1 год (0 – нет, 1 – да)	0,859	0,045
Пониженный IPAQ (0 – нет, 1 – да)	2,492	<0,001
Константа	14,345	0,001

Проиллюстрировать применение полученных уравнений можно на следующих примерах.

Пациент М., 83 года, ИМТ – 47 кг/м², значительной потери массы тела в течение предыдущего года не отмечено, диагноз – ОКС с элевацией сегмента ST, степень тяжести ОЧН по Killip – 1. По результатам лабораторных исследований: концентрация тропонина I – в норме, концентрация гемоглобина крови – 153 г/л, глюкозы – 5,7 ммоль/л, креатинина – 103 мкмоль/л, общего белка – 79 г/л, альбумина – 39,9 г/л. По результатам оценки когнитивных функций: шкала MMSE – 10 баллов, динамометрия – 23,7 даН, скорость походки – 1,14 м/с, шкала Katz – 5,6 балла, шкала Бартела – 90 баллов, значения шкалы IPAQ в норме.

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 2, получено следующее значение:

$$y = 4,070 \cdot 0 - 0,001 \cdot 79 - 0,076 \cdot 48 - 0,773 \cdot 0 + 0,144 \cdot 0 - 0,111 \cdot 1 - 0,011 \cdot 103 - 0,014 \cdot 7 + 0,002 \cdot 92 + 0,049 \cdot 64 - 0,184 \cdot 39,9 - 0,515 \cdot 23,6 + 0,120 \cdot 9 - 0,294 \cdot 1,14 - 0,450 \cdot 6 + 0,018 \cdot 100 + 1,259 \cdot 1 + 2,389 \cdot 0 + 17,478 = -2,663$$

где y – промежуточное расчетное значение.

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 3:

$$y = 4,136 \cdot 0 - 0,080 \cdot 48 + 0,052 \cdot 64 - 0,152 \cdot 39,9 - 0,513 \cdot 23,6 + 0,859 \cdot 1 + 2,492 \cdot 0 + 14,345 = -3,480$$

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 4:

$$y = 3,797 \cdot 0 - 0,074 \cdot 48 - 0,484 \cdot 23,6 + 2,656 \cdot 0 + 11,197 = -3,777$$

Для интерпретации полученных значений необходимо данные значения использовать в выражении:

$$y' = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где, y' – вероятность наличия у пациента хрупкости, e – константа, число Эйлера, равное 2,718, y – промежуточное расчетное значение, полученное по результатам применения построенных логистических регрессионных уравнений.

При использовании полученных значений у рассчитано:

$$y' = \frac{1}{1 + e^{-0,514}} = 0,626$$

$$y' = \frac{1}{1 + e^{-0,606}} = 0,647$$

$$y' = \frac{1}{1 + e^{-0,045}} = 0,511$$

Умножив полученные значения на 100, может быть получена вероятность наличия у пациента хрупкости. Так, при использовании 1-го логистического регрессионного уравнения вероятность наличия хрупкости у пациента М. составляет 62,6%, 2-го – 64,7%, 3-го – 51,1%. При окончательном заключении о наличии или отсутствии хрупкости у пациента можно использовать следующее правило: «Если вероятность наличия хрупкости < 50%, то пациенту присваивается отсутствие хрупкости, если $\geq 50\%$, то – наличие хрупкости». Полученные результаты свидетельствуют о наличии хрупкости пациента в представленном примере.

В качестве обратного примера можно привести следующий случай.

Пациентка Н., 79 лет, ИМТ – 48 кг/м², в течение предыдущего года была значительная потеря массы тела, диагноз – ОКС без элевации сегмента ST, степень тяжести ОЧН по Killip – 1. По результатам лабораторных исследований: концентрация тропонина I – в норме, концентрация гемоглобина крови – 103 г/л, глюкозы – 7,0 ммоль/л, креатинина – 92 мкмоль/л, общего белка – 64 г/л, альбумина – 39,9 г/л. По результатам оценки когнитивных функций: шкала MMSE – 9 баллов, динамометрия – 23,6 даН, скорость походки – 1,14 м/с, шкала Katz – 6 баллов, шкала Бартель – 100 баллов, значения шкалы IPAQ в норме.

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 2, получено следующее значение:

Таблица 4		
Входные признаки, входящие в математическую модель логистической регрессии, полученной с использованием прямого пошагового метода		
Table 4		
Input features included in the mathematical model of logistic regression obtained using the direct step-by-step method		
Входной признак	Коэффициент признака	Уровень значимости
Мужской пол (0 – нет, 1 – да)	3,797	<0,001
ИМТ, кг/м ²	-0,074	0,002
Динамометрия, даН	-0,484	<0,001
Пониженный IPAQ (0 – нет, 1 – да)	2,656	<0,001
Константа	11,197	<0,001

$$y = 4,070 \cdot 0 - 0,001 \cdot 79 - 0,076 \cdot 48 - 0,773 \cdot 0 + 0,144 \cdot 0 - 0,111 \cdot 1 - 0,011 \cdot 103 - 0,014 \cdot 7 + 0,002 \cdot 92 + 0,049 \cdot 64 - 0,184 \cdot 39,9 - 0,515 \cdot 23,6 + 0,120 \cdot 9 - 0,294 \cdot 1,14 - 0,450 \cdot 6 + 0,018 \cdot 100 + 1,259 \cdot 1 + 2,389 \cdot 0 + 17,478 = -2,663$$

где y – промежуточное расчетное значение.

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 3, следует:

$$y = 4,136 \cdot 0 - 0,080 \cdot 48 + 0,052 \cdot 64 - 0,152 \cdot 39,9 - 0,513 \cdot 23,6 + 0,859 \cdot 1 + 2,492 \cdot 0 + 14,345 = -3,480$$

При использовании логистического регрессионного уравнения, представленного в табл. 4, получено:

$$y = 3,797 \cdot 0 - 0,074 \cdot 48 - 0,484 \cdot 23,6 + 2,656 \cdot 0 + 11,197 = -3,777$$

При использовании полученных значений у рассчитано:

$$y' = \frac{1}{1 + e^{2,663}} = 0,065$$

$$y' = \frac{1}{1 + e^{3,480}} = 0,030$$

$$y' = \frac{1}{1 + e^{3,777}} = 0,022$$

При использовании 1-го логистического регрессионного уравнения вероятность наличия хрупкости у пациентки Н. составляет 6,5%, 2-го – 3,0%, 3-го – 2,2%. Полученные результаты в представленном примере свидетельствуют об отсутствии хрупкости у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования построены 3 математические модели логистической регрессии, позволяющие производить оценку хрупкости пациентов с ОКС. Для оценки хрупкости в зависимости от временных затрат и сложности получения у пациентов необходимых параметров могут быть использованы модели, построенные с применением прямого и обратного пошагового метода. Показатели чувствительности, специфичности и точности при оценке хрупкости пациентов с ОКС при применении модели, построенной с применением обратного пошагового метода, имеют максимальные значения и составляют соответственно 86,3 (80,1; 90,7%); 90,8 (84,9; 94,5%) и 88,4 (86,0; 89,7%). При уменьшении числа измеряемых у пациента параметров с 7 до 4 показатели чувствительности, специфичности и точности ниже

и составляют, соответственно, 81,3 (74,5; 86,5%), 87,2 (80,7; 91,8%), 84,1 (81,5; 85,7%). Полученные математические модели логистической регрессии могут быть использованы в клинической практике для оперативной оценки хрупкости при поступлении пациентов с ОКС и определения тактики их дальнейшего ведения.

* * *

Работа выполнена с соблюдением этических стандартов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы:

Ким С.В., Пушкин А.С., Рукавишников С.А.

Сбор и анализ данных:

Ким С.В.

Статистическая обработка данных:

Наркевич А.Н., Ким С.В.

Написание статьи:

Ким С.В.

Исправление статьи:

Пушкин А.С., Яковлев В.В.

Утверждение окончательного варианта статьи:

Пушкин А.С., Яковлев В.В.

Литература/Reference

1. Beard J.R., Officer de Carvalho I.A., Sadana R. et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2145–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4
2. Shanmugam V., Harper R., Meredith I. et al. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12 (2): 174–84. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.012
3. Агафонова О.В., Гриценко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия: Учебник. Под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Щукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 840 с. [Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V. et al. Poliklinicheskaya terapiya: Uchebnik. Pod red. D.I. Davydкина, Yu.V. Shchukina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2020; 840 s. (in Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840
4. Angela Y.C., Vegard F.S., Stefanos T. et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019; 4: e159–e167. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30019-2
5. Hogan D.B., MacKnight C., Bergman H. Steering Committee. Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin. Exp. Res*. 2003; 15 (3): 1–29.
6. Manthorpe J., Iliffe S. Frailty – from bedside to buzzword? *J Integrated Care*. 2015; 23 (3): 120–8. DOI: 10.1108/JICA-01-2015-0007
7. Fried L., Tangen C., Walston J. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56: 146–56. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
8. Sanchis J., Bonanad C., Ruiz V. et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014; 168: 784–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.022
9. Sanchis J., Ruiz C., Bonanad G. et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92 (6): 934–9. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.018
10. Zhang S., Meng H., Chen Q. et al. Is frailty a prognostic factor for adverse outcomes in older patients with acute coronary syndrome? *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32: 1435–42. DOI: 10.1007/s40520-019-01311-6

11. Hao Q., Zhou L., Dong B. et al. The role of frailty in predicting mortality and readmission in older adults in acute care wards: a prospective study. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 1207. DOI: 10.1038/s41598-018-38072-7
12. Elisabetta T., Rita P., Simone B. et al. Frailty in patients admitted to hospital for acute coronary syndrome: when, how and why? *J Geriatr Cardiol*. 2019; 16 (2): 129–37. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.02.005
13. Jeremy W., Thomas R., Susan Z. et al. Integrating Frailty Research into the Medical Specialties-Report from a U13 Conference. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65 (10): 2134–9. DOI: 10.1111/jgs.14902
14. Pablo D.V., Albert A.S., Maria T.V. et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 72 (1): 63–71. DOI: 10.1016/j.rec.2018.06.035
15. Baldwin M.R., Reid M.C., Westlake A.A. et al. The feasibility of measuring frailty to predict disability and mortality in older medical intensive care unit survivors. *J Crit Care*. 2014; 29 (3): 401–8. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2013.12.019
16. Papachristou E., Wannamethee S., Lennon L. et al. Ability of self-reported frailty components to predict incident disability, falls, and all-cause mortality: results from a population-based study of older British men. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 (2): 152–7. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.020
17. Nidadavolu L.S., Ehrlich A.L., Sieber F.E. Preoperative evaluation of the frail patient. *Anesth Analg*. 2020; 130 (6): 1493–503. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004735
18. Graham A., Brown C. 4th. Frailty, aging, and cardiovascular surgery. *Anesth Analg*. 2017; 124 (4): 1053–60. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001560
19. Taneja S., Mitnitski A., Rockwood K. et al. Dynamical network model for age-related health deficits and mortality. *Phys Rev E*. 2016; 93 (2): 022309. DOI: 10.1103/PhysRevE.93.022309
20. Mitnitski A., Rutenberg A., Farrell S. et al. Aging, frailty and complex networks. *Biogerontology*. 2017; 18 (4): 433–46. DOI: 10.1007/s10522-017-9684-x
21. Farrell S., Mitnitski A., Rockwood K. et al. Network model of human aging: Frailty limits and information measures. *Phys Rev E*. 2016; 94 (5–1): 052409. DOI: 10.1103/PhysRevE.94.052409
22. Ambale-Venkatesh B., Yang X., Wu C. et al. cardiovascular event prediction by machine learning: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017; 121 (9): 1092–101. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311312
23. Juárez-Cedillo T., Basurto Acevedo L., Vega-García S. et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study 2014. *Ann Hematol*. 2014; 14 (2): 395–402. DOI: 10.1007/s00277-014-2155-4
24. Kong S., Ahn D., Kim B. et al. A novel fracture prediction model using machine learning in a community-based cohort. *JBMR Plus*. 2020; 4 (3): e10337. DOI: 10.1002/jbm4.10337
25. Fuentes-García A. Katz Activities of Daily Living Scale. In: Michalos A.C. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. N.: Springer, Dordrecht. 2014; p.311. DOI: 10.1007/978-94-007-0753-5_1572
26. Katz S., Downs T.D., Cash H.R. et al. Progress in Development of the Index of ADL. *Gerontologist*. 1970; 10 (1): 20–30. DOI: 10.1093/geront/10.1_Part_1.20
27. International Physical Activity Questionnaire. Home. Retrieved available at: <https://sites.google.com/site/theipaq> [Accessed 18.10.2020].
28. Lee P.H., Macfarlane D.J., Lam T.H. et al. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8: 115. DOI: 10.1186/1479-5868-8-115
29. Sanchez-Lastra M., Martínez-Lemos I., Cancela J. et al. Physical activity questionnaires: a systematic review and analysis of their psychometric properties in Spanish population over 60 years old. *Rev Esp Salud Publica*. 2018; 92: e201805018.
30. Charlson M., Pompei P., Ales K. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
31. Tseng S., Liu L., Peng L. et al. Development and validation of a tool to screen for cognitive frailty among community-dwelling elders. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23: 904–9. DOI: 10.1007/s12603-019-1235-5
32. Aimo A., Barison A., Mammini C. et al. The Barthel Index in elderly acute heart failure patients. Frailty matters. *Int J Cardiol*. 2018; 254: 240–1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.010

DEVELOPMENT OF LOGISTIC REGRESSION EQUATIONS FOR FRAILTY ASSESSING IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

S. Kim^{1,2}; A. Pushkin¹⁻³, Candidate of Medical Sciences; Professor

S. Rukavishnikova¹⁻³, Biol. Dr.; V. Yakovlev⁴, MD; A. Narkevich⁵, Candidate of Medical Sciences

¹City Multi-field Hospital №2, Saint-Petersburg

²Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

⁵Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Age is a reliable predictor of poor outcomes in acute coronary syndrome (ACS). In this particular meaning, the main risk factor in elderly patients – senile asthenia syndrome (SAS) or «frailty», is acquiring.

The aim of this study is to develop a mathematical logistic regression model for other patients with acute coronary syndrome and to assess its quality in comparison with research tools commonly used for the comprehensive geriatric assessment of patients with ACS.

Material and methods. To construct mathematical models of logistic regression, data on 300 patients with ACS were used. 50 (16.7%) patients were diagnosed with myocardial infarction with ST segment elevation, 126 (42.0%) patients had myocardial infarction without ST segment elevation, and 124 (41.3%) patients had unstable angina pectoris. Frailty was assessed using two scales: the Green frailty rating scale and the Fried frailty rating scale. In the course of the study, mathematical models of logistic regression were constructed using the «Enter» methods and step-by-step direct and reverse methods.

Results. Indicators of sensitivity, specificity and accuracy in assessing the frailty of patients with ACS when using a model built using the reverse stepwise method, have maximum values and are respectively 86.3 (80.1; 90.7%), 90.8 (84.9; 94.5%) and 88.4 (86.0; 89.7%). With a decrease in the number of parameters measured in a patient from 7 to 4, the indices of sensitivity, specificity and accuracy are lower and amount to 81.3 (74.5; 86.5%), 87.2 (80.7; 91.8%), 84.1 (81.5; 85.7%).

Conclusion. In the course of the study, three mathematical models of logistic regression were built, which allow assessing the fragility of patients with ACS, which can be used in an emergency, at the prehospital stage and after discharge from the hospital.

Key words: cardiology, acute coronary syndrome, frailty, senile asthenia syndrome, rating scales, logistic regression.

For citation: Kim S., Pushkin A., Rukavishnikova S. et al. Development of logistic regression equations for frailty assessing in patients with acute coronary syndrome. *Vrach*. 2021; 32 (4): 76–83. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-14>

Об авторах/About the authors: Kim S.V. ORCID: 0000-0002-9830-4605; Pushkin A.S. ORCID: 0000-0003-2875-9521; Rukavishnikova S.A. ORCID: 0000-0002-8161-2425; Yakovlev V.V. ORCID: 0000-0001-5310-0812; Narkevich A.N. ORCID: 0000-0002-1489-5058

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-15>

Call-центры как информационная и психологическая помощь населению в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19

А.С. Бенян¹, доктор медицинских наук,
Е.А. Бородулина², доктор медицинских наук, профессор,
А.В. Калинин², кандидат медицинских наук,
А.С. Сутягин²,
К.В. Жилинская²

¹Министерство здравоохранения Самарской области, Самара

²Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

E-mail: borodulinbe@yandex.ru

В период пандемии появилась необходимость оказания информационной и психологической поддержки населению.

Цель: изучить роль и эффективность работы call-центров в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы. Исследование проводилось с использованием Google Forms на основании опросника, включающего 14 вопросов и размещенного в социальных сетях.

Результаты. В течение 1 сут в опросе приняли участие 370 человек – сотрудников call-центров, в основном студентов медицинских вузов. По результатам анализа анкет составлен «портрет» граждан, обратившихся в call-центр: средний возраст – 46–60 лет, работающие, семейные, проживающие с родителями-пенсионерами, обращавшиеся чаще в вечернее время субботы и воскресенья, не получившие эффекта от самолечения, обеспокоенные имеющейся информацией в социальных сетях о росте заболевших, с претензиями о невозможности получить квалифицированную помощь. Через 2 мес работы отмечено снятие социальной напряженности; основной целью обращений стала необходимость получения конкретной информации, на 70% сократились панические обращения.

Заключение. Одной из мер, сдерживающих распространение пандемии COVID-19, являются call-центры, которые оказывают не только буферную функцию, но также и реальную помощь людям в сложной психоэмоциональной ситуации.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, COVID-19, call-центр, оценка эффективности, опрос, психоэмоциональное состояние, паника, Самарская область.

Для цитирования: Бенян А.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В. и др. Call-центры как информационная и психологическая помощь населению в период распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Врач*. 2021; 32 (4): 84–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-15>

Новая коронавирусная инфекция (нКВИ) SARS-CoV-2 (COVID-19) превратилась в глобальную проблему для всего человечества, распространившись по миру [1–3]. По данным ВОЗ, на январь 2021 г. вирус поразил 103 млн человек и стал причиной смерти 2,24 млн заболевших.

В период начала пандемии система здравоохранения России вынуждена в срочном порядке принимать организационные решения для работы в новых условиях распространения инфекции. Были организованы дополнительные коечные фонды, перепрофилировались лечебные учреждения, привлекались к работе врачи различных специальностей, организовывались курсы обучения врачей в новых условиях, организовано волонтерское движение. Наиболее активно приняли участие в работе студенты медицинских вузов. Студенты-медики оказывали помощь на различных уровнях – студенты начальных курсов работали санитарями, средних курсов и после обучения – в качестве среднего медицинского персонала, ординаторы становились помощниками врачей.

В период формирования организационных мероприятий чрезвычайно высокая нагрузка легла на первичное звено здравоохранения, в первую очередь – на общую поликлиническую сеть.

В период пандемической нервозности особенно необходимой была помощь в повышении доступности информации и оказания информационной и психологической помощи населению.

Стрессогенный потенциал развернувшейся пандемии COVID-19 связан с тем, что люди чувствовали непосредственную угрозу не только здоровью, но и жизни [4]. Это вызывало сильный страх за себя, за близких и знакомых, вносило панику. Стрессовый фактор аккумулировался за счет продолжительности ситуации, неизвестности, появившихся ограничений, формирующегося дефицита лекарств, ощущения глобальности бедствия [5].

Психические реакции на опасность во многом универсальны. Панике подвергаются люди вне зависимости от их профессии, пола или возраста. Пандемия внесла в жизнь населения значительные изменения [1].

По поручению губернатора Самарской области Дмитрия Азарова с 03 апреля 2020 г. работает служба психологической помощи для граждан, находящихся на самоизоляции в период карантина. Были созданы call-центры, которые помогают человеку принять правильное решение в сложившейся ситуации.

Информация о создании call-центров была доведена до всего населения. Позвонить мог любой, кому нужна консультация, информационная и психологическая помощь и те, кому нужно просто услышать чей-то голос и понять, что он не одинок в этой ситуации. Специалисты центров отвечают на интересующие граждан вопросы и предоставляют подробную

информацию по распространению инфекции и мерах профилактики.

Цель нашей работы – изучить роль и эффективность работы call-центров в период распространения нКВИ COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа call-центров организована в круглосуточном режиме, любой человек может позвонить в случае появления симптомов инфекционного заболевания на горячую линию по телефону. Свободный оператор принимает вызов, выясняет причины обращения. При наличии респираторных жалоб заполняется опросный лист, определяется вероятность инфицирования нКВИ. При подозрении карта вызова передается врачу и запускается процесс оказания непосредственной медицинской помощи в зависимости от симптомов.

Сотрудники центров отвечали на вопросы граждан и предоставляли подробную информацию по распространению инфекции и мерах профилактики, оказывали психологическую поддержку.

Работа call-центров оценивалась с помощью опросника для сотрудников, включающего 14 вопросов. Ссылки на опрос размещались в социальных сетях. Исследование проводилось с использованием Google Forms. Опрос был анонимными и конфиденциальными. Вопросы анкетирования направлены на выяснение причин, времени обращений, контингента обращающихся. Исследование проводилось в период начавшегося роста и максимальной социальной напряженности в октябре 2020 г. и спустя 2 мес (январь 2021 г.).

Опрос включал информацию о сотруднике (пол, возраст) и вопросы о работе: время суток и день недели, жалобы при обращении, имеются ли звонки не по теме, социальные характеристики (одинокие, семейные, работающие, неработающие), среднее число совместно проживающих, возможность контакта с человеком, пораженным возбудителем нКВИ, предшествующее лечение, сроки обращения и состояние обратившихся.

В обработку вошли 350 анкет сотрудников call-центра. Обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных анкет показал, что среди сотрудников call-центров работают преимущественно женщины – 304 (87%), мужчин – 46 (13%), чаще молодые, возраст большинства женщин – 18–21 год (табл. 1).

Большинство сотрудников – 214 (61%) – были студентами, также работали медицинские сестры – 74 (21%), ординаторы – 31 (9%), врачи – 31 (9%).

Изучение анкет-опросников показало, что с 6⁰⁰ до 12⁰⁰ ч утра в call-центр обращались 85 (19%) граждан,

днем с 12⁰⁰ до 18⁰⁰ ч – 91 (20%), в вечерние часы – с 18⁰⁰ до 23⁰⁰ – 195 (42%), ночью – 82 (19%). Наиболее часто (42%) обращались в вечерние часы. Данный факт можно объяснить как особенностью течения инфекционного процесса (увеличение клинических проявлений инфекционных заболеваний в вечерние часы), так и психоэмоциональным состоянием. Жалобы на подъем температуры вечером, появление сильного кашля, нарастающее удушье вселяло страх за собственную жизнь. Большинство обратившихся, боясь госпитализации, обращались сначала в call-центр с надеждой получить избавление от страхов.

При изучении частоты обращаемости по дням недели показано, что наибольший удельный вес приходился на выходные – 414 (52%) обращений, при этом чаще в воскресенье – 29%. Вторая половина обращений – на будние дни недели – 359 (48%), чаще понедельник – 165 (18%) и пятницу – 161 (17%) случаев. Значительное количество обращений в выходные дни связано с наличием свободного времени, выходными в поликлинике и желанием использовать современные информационные ресурсы. В понедельник увеличенное количество обращений связано с необходимостью получения больничного листа или справки о нетрудоспособности в связи с отсутствием улучшения или прогрессированием тяжести состояния.

Средний возраст 228 (65%) обратившихся в call-центр – 46–60 лет, старше 60 лет – 110 (31%), в возрасте от 18–45 лет обращались всего в 12 (4%) случаях. Пациенты старшего возраста более склонны к тревожности, так как являются уязвимой социальной группой для данного заболевания [6].

В структуре жалоб лидирующие позиции занимают неспецифические жалобы, характерные для всех инфекционных заболеваний, такие как слабость – 350 (100%), сухой/влажный кашель – 344 (98%), заложенность за грудиной – 338 (96%), одышка – 307 (88%). Среди данных показателей удельный вес распределен равномерно. Потеря обоняния в структуре жалоб имеет небольшой удельный вес – 100 (28%) случаев обращений. Это связано с клиническим течением нКВИ, клинические проявления которой не-

Таблица 1
Возраст сотрудников call-центров; n (%)
Table 1
Age of call center employees; n (%)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
18–20	14 (4)	189 (54)
21–30	26 (7)	107 (31)
31–45	6 (2)	8 (2)
Всего	46 (13)	304 (87)

специфичны и не являются критерием тяжести для обратившегося [7].

Частота обращений пациентов в тяжелом состоянии обычно составляла ≤ 5 раз в сутки – они обращались сразу в скорую медицинскую помощь.

Предшествующее лечение среди обратившихся в call-центр получали 265 (76%) больных. Самолечением пациенты занимались в надежде собственными силами справиться с заболеванием, по причине самообмана и боязни быть госпитализированными [8].

Анализ частоты контактов с больными нКВИ COVID-19 показал, что у 231 (66%) обратившегося в call-центр отмечено 1–3 контакта, у 94 (27%) – 4–7 контактов, у 25 (7%) – ≥ 7 контактов. На основании данных показателей можно сделать заключение о высокой контагиозности вируса во время латентного периода клинических проявлений [9].

Семейные и работающие люди составили соответственно 277 (40%) и 278 (40%) случаев, одинокие и неработающие – 73 (10%) и 72 (10%). Обратившиеся в call-центр проживали совместно с 1 человеком в 27 (8%) случаях, с 2 – в 131 (37%), с 3 – в 185 (53%), ≥ 4 – в 7 (2%). В call-центр чаще всего обращались сами пациенты – 246 (71%), их родственники – 88 (25%), соседи заболевшего – в 16 (4%) случаях.

Большинство звонили в панике – 347 (37%) и подавленном состоянии – 246 (36%), в раздражении – 216 (23%). В спокойном состоянии обращались за помощью всего в 33 (4%) случаях. Данное наблюдение показывает не меньшую, а может и основную важность работы call-центров – оказание психологической поддержки. Спустя 2 мес (январь 2021 г.) выявлено снижение почти в 7 раз числа обращающихся в панике людей, что является результатом проведенных мер по снижению тревожности среди населения (табл. 2) [10].

Любая миссия сопровождается наличием неспецифичных явлений. Количество звонков, не имеющих никакой связи с нКВИ, достигало 40 (11%) случаев в октябре 2020 г. Через 2 мес выявлено полное отсутствие звонков «не по теме».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день одной из мер, сдерживающих распространение пандемии COVID-19, являются call-центры, которые не только оказывают буферную функцию, но также помогают людям в сложной психоэмоциональной ситуации. После проведенной кампании по информированию населения резко снизилось число необоснованных вызовов скорой помощи и полностью исчезли звонки «не по теме», что уменьшило число жалоб на невозможность дозвониться по номеру 03. Изменения других ответов остались приблизительно на том же уровне и не являются статистически значимыми. Основная роль call-центров – оказать грамотную информационную помощь и эмоциональную поддержку. Решение вопросов, задаваемых пациентами с легким течением инфекции COVID-19, помогло практическому здравоохранению разгрузить первичное звено амбулаторной службы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В. и др. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65 (1): 6–15 [Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Kolobukhina L.V. et al. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak. *Problems of Virology*. 2020; 65 (1): 6–15 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
2. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Military Medical Research*. 2020; 7 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
3. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 123–31 [Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M. et al. New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children. *Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 123–31 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105
4. Александровский Ю., Лобастов О., Спивак Л. и др. Психогении в экстремальных условиях. М.: Медицина, 1991 [Aleksandrovskii Yu., Lobastov O., Spivak L. et al. *Psikhogonii v ekstremal'nykh usloviyakh*. M.: Meditsina, 1991 (in Russ.)].
5. Bookwalter C.M. Drug Shortages Amid the COVID-19 Pandemic. *US Pharm*. 2021; 46 (2): 25–8.
6. Meng H., Xu Y., Dai J. et al. Analyze the psychological impact of COVID-19 among the elderly population in China and make corresponding suggestions. *Psychiatry Res*. 2020; 289: 112983. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112983
7. Baj J., Karakuła-Juchnowicz H., Teresiński G. et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1753. DOI: 10.3390/jcm9061753

Психическое состояние людей, обратившихся в call-центр; n (%)		
Table 2		
The mental health status of people who have applied to the call center; n (%)		
Психическое состояние	Октябрь 2020 г.	Январь 2021 г.
Паника	347 (37)	52 (15)
Подавленное состояние	246 (36)	38 (11)
Раздражение	216 (23)	28 (8)
Спокойное состояние	33 (4)	232 (66)

8. Afridi M.I., Rasool G., Tabassum R. et al. Prevalence and pattern of self-medication in Karachi: A community survey. *Pak J Med Sci.* 2015; 31 (5): 1241–5. DOI: 10.12669/pjms.315.8216

9. Liu J., Liao X., Qian S. et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (6): 1320–3. DOI: 10.3201/eid2606.200239

10. Nicomedes C.J.C., Avila R.M.A. An analysis on the panic during COVID-19 pandemic through an online form. *J Affect Disord.* 2020; 276: 14–22. DOI: 10.1016/j.jad.2020.06.046

CALL CENTERS AS INFORMATION AND PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE TO THE POPULATION DURING THE SPREAD OF THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

A. Benyan¹, MD; Professor E. Borodulina^{2,*}, MD; A. Kalinkin², Candidate of Medical Sciences; A. Sutyagin²; K. Zhilinskaya²

¹Ministry of Health of the Samara Region, Samara

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

Provision of information and psychological support was necessary assistance to the population during the pandemic.

Objective: to investigate the role and effectiveness of call centers during the spread of the novel coronavirus infection (COVID-19).

Material and methods: A questionnaire that included 14 questions was designed to place in social networks. The investigation was conducted using Google Forms.

Results. There was a high social activity was noted; 370 people including the employees of call centers, mostly medical students, took part in the survey during a day. The questionnaire analysis could create a portrait of citizens who most commonly applied to the call center: their mean age was 46–60 years; these who were employed or family persons; lived with their retired parents; these who applied more frequently in the evening on Saturday and Sunday; these who had no effect of self-medication or were anxious, panic about the available information on the growth of patients in social networks, with claims to the inability to get qualified help. After 2 months of work, social tension was noted to be relieved; appeals were associated with the need to obtain specific information; and the state of panic appeals decreased by 70%.

Conclusion. Today, call centers that provide not only a buffer function, but also a real help to people in a difficult psychoemotional situation are one of the measures that curb the spread of the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19; call center; estimate of efficiency; survey, psychoemotional state; panic; Samara Region.

For citation: Benyan A., Borodulina E., Kalinkin A. et al. Call centers as information and psychological assistance to the population during the spread of the novel coronavirus infection (COVID-19). *Vrach.* 2021; 32 (4): 84–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-04-15>

Об авторах/About the authors: *Borodulina E.A. ORCID: 0000-0002-3063-1538

Готовое решение для медицинских учреждений



Современная альтернатива
закупкам дезинфицирующих средств

Автоматизированная установка
«СТЭЛ-АНК-СУПЕР SAS-100» для получения
электрохимически активированного раствора
Анолит АНК СУПЕР на месте потребления



- ✓ Производительность 100±10 л/час
- ✓ Компактное размещение
- ✓ Бесперебойное получение объема анолита,
достаточного для обработки
5300-6600 кв. м/сутки
- ✓ Минимальные затраты: вода, соль и электричество

Анолит АНК СУПЕР – дезинфицирующее средство широкого спектра действия

эффективен в отношении бактерий (включая возбудителей ИСМП, особо опасных инфекций, туберкулеза), вирусов, грибов; обладает спороцидной активностью
4 класс малоопасных веществ по ГОСТ 12.1.007-76



- Эффективно
- Безопасно
- Экологично
- Универсально
- Экономично

Эффективность подтверждена:

- ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора
- ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России
- ГУП «Московский городской центр дезинфекции»
- ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Свидетельство о государственной регистрации Федеральной службы по защите прав потребителя и благополучия человека № RU.77.99.88.002.E.000777.03.21 от 11.03.2021 г.

ООО «Делфин Аква» | Россия, Москва

+7 (495) 993-46-46 доб. 16-92, 65-50 info@delfin-aqua.com



Скинорен® – эталонный* препарат азелаиновой кислоты для лечения акне и коррекции постакне у женщин**



профиль эффективности и безопасности доказан в клинических исследованиях с участием более чем **3500 пациентов**^{1,2}

* Является референтным препаратом азелаиновой кислоты. ГРЛС, июнь 2020

** в виде поствоспалительной гиперпигментации

1. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. J Drugs Dermatol. 2015;14(9):964–8. 2. Хлебникова А.Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. Вестник Дерматологии и Венерологии 2015;(5):116–121

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Скинорен®. Действующее вещество: азелаиновая кислота 15% (гель) и 20% (крем). Лекарственная форма: гель для наружного применения, крем для наружного применения. Показания к применению: угревая сыпь легкой и средней степени тяжести. Дополнительно для геля: розацеа. Дополнительно для крема: гиперпигментация типа мелазмы. Противопоказания: гиперчувствительность, детский возраст до 12 лет (угревая сыпь), до 18 лет (розацеа и гиперпигментация типа мелазмы). Способ применения и дозы: 2 раза в день. Длительность индивидуальна. Улучшение наступает, как правило, через 4 недели лечения, при необходимости возможно применение в течение нескольких месяцев. Побочное действие: зуд, жжение, боль, сыпь, отек, депигментация, обострение астмы, аллергические реакции. Особые указания: избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки. Во время лечения избегать использования спиртовых растворов, вяжущих средств, абразивных или отшелушивающих средств (для пилинга). Беременность и лактация: если польза превышает риск. При лактации не наносить на молочные железы. Лекарственные взаимодействия: не выявлено. Условия отпуска из аптек: без рецепта.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»
125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 2,
тел. +7(495)789-11-60, info.ru@leo-pharma.com

МАТ-37864-8-2020 Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2011. - т. 15. – №2. – С. 11-21.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).
3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.