

ISSN 1997-7689

№2 (79)
2024

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.net

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**
Корректор — **Н.Ф. Мартынова**
Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина**
Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5

Приволжский исследовательский медицинский университет
Телефон: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@yandex.ru
Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок 603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© **МА** 2024

Заказ № 235

Дата выхода в свет 26.06.2024
Усл. печ. л. 17.67. Тираж 370 экз.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)

Жукова О.В., д.фармацевт.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Изуткин Д.А., д.ф.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Карпова И.Ю., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Мординов А.А., к.ф.н., зав. кафедрой социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Шлико И.Л., д.м.н., доцент, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Благодарова А.С., д.м.н., ректор ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь)

Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Заславский Д.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России (Санкт-Петербург)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Розино В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Тамразова О.Б., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии РАН, ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хелминская Н.М., д.м.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии стоматологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь) Минздрава России (Н. Новгород)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Шкарин В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021




EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
Bavrina A.P., PhD, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Zhukova O.V., DSc, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Privolzhsky Research Medical University
Izutkin D.A., DSc, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Karpova I.Yu., MD, Department of Pediatric Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Mordvinov A.A., PhD, Head of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., MD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Shivko I.L., MD, Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

FOUNDER AND PUBLISHER

 **Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation**

Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.net

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **N.F. Martynova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@yandex.ru
Website: www.medalmanac.ru

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA – Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)
Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)
Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Blagonravova A. S., MD, Rector of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm)
Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Zaslavsky D.V., DM, Professor, Department of Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg)
Illarionov S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)
Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)
Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)
Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)
Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)
Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)
Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)
Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)
Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)
Tamrazova O.B., DM, Professor of the Department of Dermatovenereology with a course of cosmetology of the Russian Academy of Sciences, RUDN University (Moscow)
Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Helmskaya N.M., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of Maxillofacial Surgery and Dentistry, Faculty of Dentistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)
Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)
Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical
University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© **MA** 2024

Order No. 235
Publication date: 26.06.2024
Conv. printer's sheets is 17.67
Printing is 370 copies.

Обзоры

Роль неинвазивных методов в диагностике фиброза печени при алкогольной болезни печени (обзор)..... 6
 А.А. Усанова, Фади Кузма, Э.К. Новикова, Н.П. Сергутова

Reviews

The role of non-invasive methods in the diagnosis of liver fibrosis in alcoholic liver disease (review)..... 6
 A.A. Usanova, Fadi Kuzma, E.K. Novikova, N.P. Sergutova

Оригинальные исследования

Взаимосвязь нейротрофического фактора и вегетативного дисбаланса у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией..... 15
 С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, Н.Н. Слюсарь

Original research

The relationship between neurotrophic factor and autonomic imbalance in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology 15
 S.S. Rubina, L.V. Chichanovskaya, I.I. Makarova, N.N. Slyusar

Особенности дифференцировки В-лимфоцитов у беременных с преэклампсией в зависимости от индекса массы тела..... 26
 З.С. Хизриева, А.В. Кудряшова, И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, К.Д. Рукавишников

Differentiation of B-lymphocytes in pregnant women with preeclampsia 26
 Z.S. Khizrieva, A.V. Kudryashova, I.A. Panova, E.A. Rokotyanskaya, K.D. Rukavishnikov

Современные методы диагностики и лечения

Оценка эффективности использования комбинированного препарата с экстрактом простаты и α -адреноблокатором в консервативной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы 36
 Н.А. Нашивочникова, А.В. Крупин

Modern methods diagnosis and treatment

Evaluation of the effectiveness of using a combination drug with prostate extract and an α -blocker in the conservative treatment of patients with benign prostatic hyperplasia 36
 N.A. Nashivochnikova, A.V. Krupin

Характер отдаленных результатов после удаления желчного пузыря по поводу желчнокаменной болезни 45
 В.Э. Федоров, Б.С. Харитонов, А.Д. Асланов, О.Е. Логвина, М.А. Готыжев

The nature of long-term results after gallbladder removal for gallstone disease..... 45
 V.E. Fedorov, B.S. Kharitonov, A.D. Aslanov, O.E. Logvina, M.A. Gotyzhev

К вопросу о метаболических изменениях при послеоперационных тромбозах бедренно-инфраингвинальных шунтов у больных периферическим атеросклерозом 53
 Н.И. Глушков, Т.С. Зеленина, Д.А. Галицкий, П.Д. Пуздряк, В.Ю. Гаврилов, М.А. Иванов, А.Н. Звягинцева

On the issue of metabolic changes during postoperative thrombosis of femoral-infrainguinal shunts in patients with peripheral atherosclerosis..... 53
 N.I. Glushkov, T.S. Zelenina, D.A. Galitsky, P.D. Puzdryak, V.Yu. Gavrillov, M.A. Ivanov, A.N. Zvyagintseva

Оценка гигиенического ухода за съёмными акриловыми протезами у пациентов с отсутствием зубов и красным плоским лишаем на основании изучения гигиенического индекса..... 60
 Е.О. Лещева, Н.В. Чиркова, О.А. Успенская, Ж.В. Вечеркина

Assessment of hygienic care for removable acrylic dentures in patients with rootlessness and lichen planus based on the study of the hygienic index..... 60
 E.O. Leshcheva, N.V. Chirkova, O.A. Uspenskaya, Zh.V. Vecherkina

Неглект у больных с острым нелакунарным полушарным ишемическим инсультом: клинические подтипы, частота встречаемости и связь с локализацией очага поражения 67
 В.Н. Григорьева, М.А. Семака, Т.А. Сорокина

Neglect in patients with acute non-lacunar hemispheric ischemic stroke: clinical subtypes, their incidence and association with the lesion localization..... 67
 V.N. Grigoryeva, M.A. Semaka, T.A. Sorokina

Динамика химических элементов ротовой жидкости после отбеливания зубов76	Dynamics of chemical elements of oral fluid after teeth whitening76
О.А. Успенская, Л.Я. Никуличева	O.A. Uspenskaya, L.Ya. Nikulicheva

Социальные проблемы здоровья

Social health issues

Коррекция и профилактика поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний 81	Correction and prophylaxis of the behavioral riskfactors of the cardio-vascular diseases 81
Д.А. Изуткин	D.A. Izutkin
Особенности ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке Республики Татарстан 89	Features of HIV infection in the South-East of the Republic of Tatarstan 89
А.К. Тимерханова, М.А. Патяшина, Л.Г. Авдонина, Н.И. Галиуллин, Н.А. Ивойлова	A.K. Timerkhanova, M.A. Patyashina, L.G. Avdonina, N.I. Galiullin, N.A. Ivoilova

Случай из практики

Case Study

Случай сочетанного применения методик системного и местного вспомогательного кровоснабжения для купирования кардиогенного шока 99	A case where the use of systemic and local auxiliary blood supply techniques was combined to relieve cardiogenic shock 99
Е.Б. Шахов, Е.В. Чеботарь, А.Д. Лямаев, М.Ю. Новиков, А.В. Ласточкин, Е.В. Жарикова	E.B. Shakhov, E.V. Chebotar, A.D. Ljamaev, M.Yu. Novikov, A.V. Lastochkin, E.V. Zharikova
Клинический случай кардиоэмболического инсульта у пациента с протезированными клапанами 108	Clinical case of cardioembolic stroke in a patient with prosthetic valves 108
Н.Д. Кобзева, Э.В. Варданян, М.А. Стуликова, В.Д. Олейникова	N.D. Kobzeva, E.V. Vardanyan, M.A. Stulikova, V.D. Oleynikova

В помощь практическому врачу

To help the practitioner

Современные взгляды на персистенцию боли у пациентов с синдромом оперированного позвоночника117	Modern view of persistent pain in patients with operated back syndrome117
О.А. Сухова, Е.А. Антипенко, М.Б. Климычева	O.A. Sukhova, E.A. Antipenko, M.B. Klimycheva
Возможности левилимаба в профилактике тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинического звена124	Possibilities of levilimab in the prevention of severe course of coronavirus infection in patients with COVID-19 in the outpatient clinic 124
Т.Н. Ниженко, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов, Ж.М. Сизова, Н.И. Лapidус	T.N. Nizhenko, E.V. Shikh, V.N. Drozdov, Z.M. Sizova, N.I. Lapidus
Особенности клинического статуса и лабораторных показателей у пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, перенесших новую коронавирусную инфекцию133	Clinical features and laboratory findings in patients after COVID-19 infection and coronary artery bypass graft surgery133
А.О. Логинова, Е.И. Тарловская	A.O. Loginova, E.I. Tarlovskaya

Знаменательные даты

Homo quisque fortunae faber — Каждый человек — творец своей судьбы (о профессоре А.А. Ожерельеве) 140
Е.А. Чижова, Н.Н. Благоднравова
Нижегородской стоматологии — 100 лет! 146
Л.В. Вдовина, С.М. Толмачева, А.В. Кочубейник, П.В. Смирнова, А.Д. Орлова

РОЛЬ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

УДК 616.36–002

3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 10.03.2024

А. А. Усанова, Фади Кузма, Э. К. Новикова, Н. П. Сергутова

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск
В диагностике фиброза печени «золотым стандартом» служит биопсия печени. Несмотря на высокую диагностическую точность, биопсия печени имеет немало недостатков, включая инвазивность, низкую применимость, вариабельность образцов, высокую стоимость и потенциальные осложнения. Это делает вопрос о поиске альтернативных неинвазивных методов диагностики весьма важным.

В данном обзоре представлены современные неинвазивные методы диагностики, применяемые для оценки фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени, такие как различные виды эластографий: точечная эластография сдвиговой волны (pSWE), двухмерная эластография сдвиговой волны (2D-SWE), — а также магнитно-резонансная томография, патентованные и непатентованные биомаркеры: Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) и фибро-тест (FibroTest, FT). Обсуждается специфика каждого метода, ограничения в контексте применения у данной группы пациентов, основные преимущества неинвазивных методов для пациентов, возможности многократного применения, низкая стоимость. Проводится анализ результатов исследований, которые подчеркивают значимость неинвазивных методов диагностики в рутинной практике для более точной детекции фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени, что способствует раннему выявлению заболевания, определению степени его тяжести и своевременному началу лечения. В заключение подчеркивается необходимость интеграции неинвазивных методов диагностики в лечебные практики для улучшения прогноза и эффективности лечения пациентов с алкогольной болезнью печени. С целью определения оптимальных пороговых значений и обеспечения их широкого применения в клинической практике требуются дополнительные исследования с более четкой стандартизацией используемых методик.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени; фиброз; биомаркеры фиброза печени; эластография.

THE ROLE OF NON-INVASIVE METHODS IN THE DIAGNOSIS OF LIVER FIBROSIS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE (REVIEW)

A. A. Usanova, Fadi Kuzma, E. K. Novikova, N. P. Sergutova

Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk

In the diagnosis of liver fibrosis, the “gold standard” is a liver biopsy. Despite its high diagnostic accuracy, liver biopsy has many disadvantages, including invasiveness, low applicability, sample variability, high cost, and potential complications. This makes the search for alternative non-invasive diagnostic methods very important.

This review presents modern non-invasive diagnostic methods used to assess liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease, such as various types of elastography: point shear wave elastography (pSWE), two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE), as well as magnetic resonance imaging, proprietary and non-proprietary biomarkers: Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) and FibroTest (FT). The specifics of each method, limitations in the context of use in this group of patients, the main advantages of non-invasive methods for patients, the possibility of repeated use, and low cost are discussed. An analysis of the results of studies is carried out that emphasize the importance of non-invasive diagnostic methods in routine practice for more accurate detection of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease, which contributes to the early detection of the disease, determination of its severity and timely initiation of treatment. In conclusion, the need to integrate non-invasive diagnostic methods into treatment practices is emphasized to improve the prognosis and effectiveness of treatment for patients with alcoholic liver disease. In order to determine optimal threshold values and ensure their widespread use in clinical practice, additional research is required with a clearer standardization of the methods used.

Key words: alcoholic liver disease; fibrosis; biomarkers of liver fibrosis; elastography.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная болезнь печени (АБП) — одна из основных причин повреждения печени по всему миру, согласно данным Всемирной организации здравоохранения [1]. Более 40% всех случаев смерти у пациентов с патологией печени связаны с употреблением алкоголя [2]. Количество пациентов, нуждающихся в пересадке печени из-за АБП, значительно возросло.

Алкогольная болезнь печени — клинко-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем — от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий: фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Алкогольная болезнь печени лидирует в гепатологии из-за широкой распространенности и высокого риска развития фиброза печени.

АБП редко выявляется на ранних стадиях. Большинство пациентов узнают о диагнозе уже на стадии декомпенсации, когда развиваются цирроз печени и его осложнения [3]. Диагноз АБП подозревается при потреблении алкоголя более 20 г в день у женщин и более 30 г в день у мужчин, а также при наличии клинических и/или лабораторных изменений,

указывающих на повреждение печени или внепеченочные проявления АБП [4]. Поскольку значительная часть пациентов с алкогольной зависимостью не имеет клинических симптомов или лабораторных отклонений, необходимо проводить соответствующий скрининг [5].

Стеатоз печени развивается у 90% тяжелых потребителей алкоголя, а 5–10% из них прогрессируют к циррозу печени в течение 5 лет [6]. Цирроз печени — главный фактор, влияющий на выживаемость пациентов [7]. Поэтому раннее выявление и диагностика фиброза являются наиболее важными задачами в лечении пациентов с АБП.

«Золотым стандартом» для диагностики и стадирования диффузных изменений в печени стала биопсия [4]. Однако этот метод инвазивный и имеет ряд ограничений, таких как риск развития осложнений в 7% случаев и ошибки при отборе образцов [8]. В последнее время большое внимание уделяется неинвазивным методам оценки фиброза при АБП.

Основные преимущества неинвазивных методов — их приемлемость для пациентов, возможность повторного применения и низкая стоимость. Среди таких исследований выделяют сывороточные маркеры и методы эластографии [9].

Цель работы — анализ по материалам научных исследований вопросов использования неинвазив-

ных методов диагностики фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени, преимуществ и ограничений рассматриваемых методов.

МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ, ФИБРОТЕСТ И НЕПАТЕНТОВАННЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Сывороточные маркеры не всегда специфичны и могут быть повышены не только при фиброзе печени, что ограничивает их точность в диагностике ее воспаления.

Среди патентованных биомаркеров наиболее широко используются маркеры фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis, ELF™) и фибро-тест (FibroTest, FT). Мета-анализ, включающий девять исследований, показал, что тест ELF обладает хорошей точностью в прогнозировании гистологической стадии фиброза. Это свидетельствует о его потенциале в диагностике и оценке степени фиброза при АБП.

Кроме того, одно из проспективных исследований подтвердило, что ELF и FT имеют сравнимую диагностическую точность для АБП, оцениваемую по показателю площади под кривой Receiver Operating Characteristics (ROC) Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC). Значение AUROC составляло 0,92 для ELF и 0,9 для FT, что указывает на их способность исключить наличие продвинутого фиброза при АБП [10]. Конкретно значение $ELF < 10,5$ или значение $FT < 0,58$ может служить критерием для исключения продвинутого фиброза при АБП.

Однако биомаркеры имеют свои ограничения и для подтверждения их точности и применимости в различных популяциях пациентов с АБП требуются дополнительные исследования.

Из непатентованных сывороточных биомаркеров

в отношении оценки фиброза печени при АБП заслуживают внимания индекс возраста тромбоцитов (Age-platelet index, AGE), индекс отношения АСТ к тромбоцитам (AST to Platelet Ratio Index, APRI) [11], индекс фиброза Fibrosis-4 (Index for Liver Fibrosis, FIB-4) [12] и индекс АСТ/АЛТ (AST/ALT) [13].

Ранее проведенное сравнение основных биологических оценок позволяет сделать вывод, что маркеры фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis, ELF™) и фибро-тест (FibroTest, FT) являются наиболее эффективными методами для диагностики фиброза печени при АБП (табл. 1) [9, 14, 15].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И МРТ-МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

Особое место среди неинвазивных методов оценки стеатоза печени занимают ультразвуковые методы и методы, основанные на магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В современной практике методы МРТ используют плотность протонов жира (МРТ-ПЖЖ) и рутинно применяемый МРТ-сканер для обнаружения стеатоза печени. Методы МРТ обладают хорошей чувствительностью и специфичностью — соответственно 76,7–90,0 и 80,2–87,0% [16, 17]. У методов МРТ есть несколько преимуществ, включая высокую точность диагностики стеатоза печени по сравнению с пункцией печени. Недостатки методов МРТ связаны с высокой стоимостью и продолжительностью исследования, а также с ограничениями в использовании у пациентов с клаустрофобией или избыточным весом. Тем не менее, несмотря на эти ограничения, методы МРТ остаются ценным инструментом для диагностики стеатоза печени. В дальнейшем необходимо уточнить и расширить применение методов МРТ, чтобы оптимизировать их использование

Таблица 1

Сравнение патентованных и непатентованных сывороточных биомаркеров при алкогольной болезни печени

Биомаркер	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
APRI cutoff 0.5 [15]	0,79	84	41
APRI ≥ 1 [11]	0,80	38	90
FIB $\geq 3,25$ [11]	0,85	58	91
AST/ALT ratio ≥ 1 [11]	0,76	85	46
Age-platelet index $\geq 6,0$ [11]	0,81	65	85
ELF $\geq 10,5$ [11]	0,92	79	91
FT $\geq 0,58$ [11]	0,90	67	87

Примечания: AUS — area Under Curve; ELF — Enhanced Liver Fibrosis; FT — FibroTest; APRI — AST to Platelet Ratio Index; FIB — Index for Liver Fibrosis; AST/ALT — aspartate aminotransferase /alanine aminotransferase.

в оценке стеатоза печени и учитывать различные популяции пациентов. Также важно провести сравнительные исследования с другими неинвазивными методами для определения наиболее эффективных и экономически целесообразных подходов к оценке стеатоза печени.

Ультразвуковой В-режим — первая линия среди методов скрининга и оценки жировой печени, так как накопление жиров изменяет ультразвуковую картину печени [9]. Этот метод безопасен, доступен, повторяем и экономичен, обладает чувствительностью от 60 до 94% и специфичностью от 88 до 95% [18]. Однако данный метод не предоставляет информацию о наличии и стадии фиброза, кроме того, эффективность метода зависит от тяжести процесса, поскольку его информативность выше при тяжелом стеатозе по сравнению с легким и зависит от опыта врача ультразвуковой диагностики [19, 20].

В клиническую практику внедрен новый неинвазивный ультразвуковой эластографический параметр под названием «управляемый параметр ослабления» (Controlled Attenuation Parameter, CAP). Этот параметр основан на вибрационном контролируемом затухании ультразвукового сигнала, предназначен для оценки стеатоза печени методом транзистентной эластографии (Vibration-Controlled Transient Elastography, VTCE) и интегрирован в устройство FibroScan (Echosens, Париж, Франция), позволяющее одновременно оценивать стеатоз и фиброз печени [21]. С помощью CAP измеряют распространение ультразвука в зависимости от физической характеристики среды распространения и выявляют ослабление ультразвука при частоте 3,5 МГц [22]. Однако при применении у пациентов с избыточным весом и ожирением его производительность снижается. Впоследствии был разработан датчик с частотой 2,5 МГц, позволяющий проводить измерения на глубину до 7,5 см [23]. Результаты исследования выражаются в децибелах на метр (дБ/м) в диапазоне от 100 до 400 дБ/м. CAP отображается только при корректном измерении плотности печени (Liver Stiffness Measurements, LSM) и рекомендуется Всемирной федерацией по ультразвуку в медицине и биологии (WFUMB) как точный метод для обнаружения стеатоза печени [24]. CAP продемонстрировал высокую точность в диагностике стеатоза в исследованиях и мета-анализе, включающих различные группы пациентов [25], особенно при неалкогольной жировой болезни печени [26].

Однако имеется только одно исследование, проведенное M. Thiele и соавт. [27], посвященное алкогольной болезни печени. В рамках этого исследования у 562 пациентов с АБП измеряли параметр ослабления ультразвука (CAP), определяли ультразвуковую бимодальную проекцию и проводили печеночную биопсию. В результате CAP оказался точнее в оценке стеатоза печени, чем стандартное ультразвуковое

исследование. Значение CAP выше 290 дБ/м указывало на наличие стеатоза с 88% специфичностью, что означает, что в 88% случаев стеатоз был правильно определен. С другой стороны, CAP ниже 220 дБ/м исключал появление стеатоза с 90% чувствительностью, т.е. в 90% случаев стеатоз был правильно исключен. Кроме того, CAP показал хорошие площади под ROC-кривыми (AUROC) для различных степеней стеатоза. Значения AUROC составили 0,77, 0,78 и 0,82 для легкого, умеренного и тяжелого стеатоза соответственно. Это свидетельствует о способности CAP эффективно различать разные степени стеатоза печени. Интересно отметить, что CAP-значения были выше в среднем на 40 дБ/м у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами без такового. Это наблюдение указывает на связь между АБП и метаболическим синдромом и подчеркивает важность учета метаболического статуса при интерпретации результатов CAP.

В этом многоцентровом исследовании также было изучено влияние детоксикации на значения CAP. У 293 таких пациентов CAP снизился на 32 ± 47 дБ/м после детоксикации. Несколько производителей ультразвукового оборудования разработали новое программное обеспечение для количественной оценки стеатоза, которое интегрировано в ультразвуковые аппараты. Основой этих методов также является оценка ослабления ультразвукового луча. Примеры таких методов — Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP) от General Electric Healthcare (GEH), Attenuation imaging (ATI), разработанная Canon, Attenuation (ATT) от Hitachi, SSp. PLUS (Sound Speed Plane-wave UltraSound) и Att. PLUS (Attenuation Plane-wave UltraSound) от Supersonic Imagine, а также TAI™ (Tissue Attenuation Image) и TSI™ (Tissue Scatter-distribution Image) от Samsung. Несмотря на то что эти новые методики находятся на стадии оценки, пока нет данных относительно их применимости при АБП. Для оценки эффективности этих новых методов при диагностике стеатоза печени у пациентов с АБП нужны дальнейшие исследования.

Оценка фиброза печени, вызванного алкоголем, с использованием эластографии на основе ультразвука — важное звено диагностики алкогольного стеатогепатита. Наличие фиброза и цирроза печени — главный предиктор выживаемости у пациентов с АБП, поэтому оценка плотности печени (liver stiffness, LS) имеет большое значение у пациентов с высоким риском [28].

Методы эластографии печени на основе ультразвука становятся все более надежными в измерении жесткости печени (LS) и подтверждаются недавно опубликованными рекомендациями [29]. Транзистентная эластография (FibroScan, EchoSens, Париж, Франция), первая разработанная эластографическая методика, является наиболее широко используемым методом, она неинвазивна, быстра и воспро-

Исследования по оценке диагностической точности транзитной эластографии по сравнению с биопсией у пациентов с алкогольной болезнью печени

Исследование	Кол-во пациентов	Пороговые значения стадий фиброза, кПа		
		F2	F3	F4
J. Anastasiou et al., 2010 [30]	14	>7,15	–	>12,50
E. Bardou-Jacquet et al., 2013 [31]	8	>7,15	–	>17,00
J. Boursier et al., 2009 [32]	106	>7,15	>9,50	>17,30
V. de Ledinghen et al., 2012 [33]	34	>7,15	>9,50	>12,50
M. Fernandez et al., 2015 [34]	139	>7,15	>10,50	>18,00
F. Janssens et al., 2010 [35]	49	>7,15	–	>21,10
H. Lannerstedt et al., 2013 [36]	16	>7,15	>9,50	>12,50
M. Lemoine et al., 2008 [37]	48	>7,15	–	>34,90
S. Mueller et al., 2010 [38]	101	>7,15	>8,00	>11,50
P. Nahon et al., 2008 [39]	147	>7,15	–	>22,60
E. Nguyen-Khac et al., 2008 [40]	103	>7,15	>11,00	>19,50
S. Muller et al., 2015 [41]	364	>6,00	>8,00	>12,50
E. Nguyen-Khac et al., 2018 [42]	188	–	>13,00	>20,80
S.G. Kim et al., 2009 [43]	45	>7,15	>9,50	>25,80

изводима, с меньшими ошибками выборки [9]. Наиболее важные исследования по АБП перечислены в таблице выше, большинство из которых подтверждено биопсией (табл. 2).

Эти исследования показали хорошие результаты в диагностике цирроза печени с AUROC от 0,87 [44] до 0,97, но пороговые значения довольно сильно различаются, скорее всего, из-за разных степеней воспаления у этих пациентов, вызванного недавним употреблением алкоголя и оцененного по уровню АСТ.

Несколько исследований, проведенных С.Мюллером и соавт. [38, 41], показали, что полный отказ от алкоголя ведет к снижению на 13% показателя плотности тканей печени через одну неделю, и даже сокращение потребления алкоголя на 40% может привести к снижению этого показателя на 17% [24]. В другом исследовании плотность тканей печени уменьшилась почти у 80% пациентов, поступивших на детоксикацию от алкоголя с показателями АСТ >100 Ед/мл [25]. Предварительные данные наблюдений за длительной абстиненцией, проводившихся в течение более 5 лет, показывают, что плотность тканей печени снижается на 50% [47].

За транзитной эластографией изучались другие, основанные на ультразвуке методы, такие как точечная эластография сдвиговой волны (pSWE), двухмерная эластография сдвиговой волны (2D-SWE), встроенные в ультразвуковые системы [48].

Существует несколько исследований, в которых представлены данные об эффективности pSWE при АБП (табл. 3), с небольшим количеством включенных пациентов, а в некоторых исследованиях данные показывают широкий диапазон значений.

Важный аспект эластографии печени при алкогольном фиброзе печени по сравнению с фиброзом других этиологий — наличие воспаления, определяемого уровнем АСТ. При алкогольном заболевании печени уровни АСТ обычно выше, чем АЛТ. Наличие стеатогепатита с АСТ >100 Ед/мл увеличивает жесткость печени у пациентов с АБП, поэтому было предложено оценить наличие выраженного фиброза, когда АСТ снижается ниже <100 Ед/мл [40]. Для этого был разработан алгоритм для адаптированных к воспалению пороговых значений при АБП [42] на основе многоцентрового исследования, в которое было включено более 2000 пациентов с подтвержденным вирусным гепатитом С (ВГС) и АБП методом биопсии. При отсутствии признаков воспаления, определяемого повышенными трансаминазами, пороговые значения для АБП и ВГС были схожи. Пороговые значения увеличивались экспоненциально по отношению к медиане АСТ. После применения формулы было улучшено соответствие пороговых значений АСТ гистологической стадии как для ВГС, так и для АБП, поэтому использование адаптированных к воспалению пороговых значений позволяет из-

Таблица 3

**Исследования эффективности точечной эластографии сдвиговой волны
у пациентов с алкогольной болезнью печени**

Исследование	Кол-во пациентов	Пороговые значения для стадий фиброза, m/s		
		F2	F3	F4
A. Kiani et al., 2016 [49]	69	>1,63	>1,84	>1,94
D. Zhang et al., 2014 [50]	112	>1,27	>1,40	>1,65
Y. Cho et al., 2020 [51]	251	>1,46	>1,47	>1,66

бежать повторной оценки жесткости печени при АБП. В одном из мета-анализов [43] было доказано, что в дополнение к АСТ существенное влияние на оценку жесткости при АБП может оказывать еще и билирубин. Билирубин был независимо связан с наличием бессимптомного и нетяжелого стеатогепатита по гистологическим признакам.

С экономической точки зрения расходы системы здравоохранения, связанные с АБП на поздних стадиях, очень высоки, поэтому неинвазивные методы эластографии для диагностики выраженного алкогольного фиброза печени оказались экономически эффективными, а также они могут использоваться для скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свете эпидемии заболеваний печени, связанных с употреблением алкоголя, возникает острая потребность в эффективных методах выявления и оценки пациентов, находящихся в зоне риска. В этом контексте неинвазивные методы эластографии представляют собой перспективное решение, позволяющее проводить скрининг, диагностику и контроль стеатоза печени и фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени с высокой точностью и эффективностью.

Неинвазивные методы эластографии, такие как транзиентная эластография, точечная Share Wave Elastography, двухмерная Share Wave Elastography, предлагают надежную альтернативу традиционным инвазивным процедурам, таким как печеночная биопсия. Они позволяют оценить степень стеатоза печени (жировой инфильтрации) и фиброза печени, что является важным для определения стадии и прогноза алкогольной болезни печени.

Одним из наиболее широко используемых методов является транзиентная эластография, которая основана на измерении скорости распространения упругих волн в печени. Транзиентная эластография демонстрирует высокую точность в оценке степени фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью

печени. Однако следует отметить, что пороговые значения транзиентной эластографии могут варьироваться в зависимости от наличия воспаления и уровня активности алкогольной болезни печени. Поэтому важно учитывать дополнительные факторы при интерпретации результатов. Кроме транзиентной эластографии, другие методы эластографии, такие как точечная Share Wave Elastography, двухмерная Share Wave Elastography, также показывают потенциал в диагностике и контроле алкогольной болезни печени. Они обладают своими преимуществами и ограничениями, и их эффективность требует дальнейшего изучения и стандартизации.

Безусловно, на современном этапе неинвазивные методы эластографии представляют собой перспективные инструменты для скрининга, диагностики и контроля стеатоза печени и фиброза печени у пациентов с алкогольной болезнью печени. Они обеспечивают высокую точность и эффективность и могут значительно улучшить диагностический процесс и прогноз пациентов. Однако необходимо провести дополнительные исследования и стандартизировать методики, чтобы определить оптимальные пороговые значения и обеспечить их широкое применение в клинической практике.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Kim D., Li A.A., Gadiparthi C., Khan M.A., Cholankeril G., Glenn J.S., Ahmed A. Changing trends in etiology-based annual mortality from chronic liver disease, from 2007 through 2016. *Gastroenterology* 2018; 155(4): 1154–1163.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.008>.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(3): 245–266, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8).
3. Sweatt S.K., Gower B.A., Chieh A.Y., Liu Y., Li L. HHS public

access. *Physiol Behav* 2016; 176: 139–148, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.026>. Alcohol-related.

4. Thursz M., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Moreno C., Spahr L., Sterneck M., Cortez-Pinto H.; European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69(1): 154–181, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.

5. Askgaard G., Leon D.A., Kjær M.S., Deleuran T., Gerds T.A., Tolstrup J.S. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: a nationwide prospective cohort study. *Hepatology* 2017; 65(3): 929–937, <https://doi.org/10.1002/hep.28943>.

6. Elzainy A., El Sadik A., Altowayan W.M. Comparison between the regenerative and therapeutic impacts of bone marrow mesenchymal stem cells and adipose mesenchymal stem cells pre-treated with melatonin on liver fibrosis. *Biomolecules* 2024; 14(3): 297, <https://doi.org/10.3390/biom14030297>.

7. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H., Gao B., Gual A., Lackner C., Mathurin P., Mueller S., Szabo G., Tsukamoto H. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 16, <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>.

8. Filingeri V., Francioso S., Sforza D., Santopaolo F., Oddi F.M., Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(17): 3609–3617.

9. Moreno C., Mueller S., Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019; 70(2): 273–283, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.025>.

10. Byenfeldt M., Kihlberg J., Nasr P., Grönlund C., Lindam A., Bartholomä W.C., Lundberg P., Ekstedt M. Altered probe pressure and body position increase diagnostic accuracy for men and women in detecting hepatic steatosis using quantitative ultrasound. *Eur Radiol* 2024, <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10655-1>.

11. Bangaru S., Sundaresh R., Lee A., Prause N., Hao F., Dong T.S., Tincopa M., Cholankeril G., Rich N.E., Kawamoto J., Bhattacharya D., Han S.B., Patel A.A., Shaheen M., Benhammou J.N. Predictive algorithm for hepatic steatosis detection using elastography data in the Veterans affairs electronic health records. *Dig Dis Sci* 2023; 68(12): 4474–4484, <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08043-8>.

12. Kazi I.N., Kuo L., Tsai E. Noninvasive methods for assessing liver fibrosis and steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2024; 20(1): 21–29.

13. Elias E.D., Uhanova J., Minuk G.Y. Serum immunoglobulin A levels and alcohol-induced liver disease. *Can Liver J* 2020; 3(2): 177–187, <https://doi.org/10.3138/canlivj.2019-0006>.

14. Hadeifi A., Degre D., Trepo E., Moreno C. Noninvasive diagnosis in alcohol-related liver disease. *Health Sci Rep* 2020; 3(1): e146, <https://doi.org/10.1002/hsr.2146>.

15. Asphaug L., Thiele M., Krag A., Melberg H.O. Cost-effectiveness of noninvasive screening for alcohol-related liver fibrosis. *Hepatology* 2020; 71(6): 2093–2104, <https://doi.org/10.1002/hep.30979>.

16. Han M.A.T. Noninvasive tests (NITs) for hepatic fibrosis in fatty liver syndrome. *Life (Basel)* 2020; 10(9): 198, <https://doi.org/10.3390/life10090198>.

17. Altamirano J., Qi Q., Choudhry S., Abdallah M., Singal A.K., Humar A., Bataller R., Borhani A.A., Duarte-Rojo A. Non-invasive

diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 31, <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.11.14>.

18. Lin Y., Li H., Jin C., Wang H., Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(1): e0227358, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227358>.

19. Stähli P., Becchetti C., Korta Martiartu N., Berzigotti A., Frenz M., Jaeger M. First-in-human diagnostic study of hepatic steatosis with computed ultrasound tomography in echo mode. *Commun Med (Lond)* 2023; 3(1): 176, <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00409-3>.

20. Yang L., Zhu H., Zhang X., Fu X., Xu M., Ai X., Qian J. Evaluation of hepatic functional reserve of hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm) by liver shear wave velocity combined with multiple parameters. *Front Oncol* 2024; 14: 1301052, <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1301052>.

21. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., Mi Y.Q., de Ledinghen V., Kumar M., Lupsor-Platon M., Han K.H., Cardoso A.C., Ferraioli G., Chan W.K., Wong V.W., Myers R.P., Chayama K., Friedrich-Rust M., Beaugrand M., Shen F., Hiriart J.B., Sarin S.K., Badea R., Jung K.S., Marcellin P., Filice C., Mahadeva S., Wong G.L., Crotty P., Masaki K., Bojunga J., Bedossa P., Keim V., Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66(5): 1022–1030, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>.

22. Wang J.-L., Jiang S.-W., Hu A.-R., Zhou A.-W., Hu T., Li H.-S., Fan Y., Lin K. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: current status and future perspective. *Heliyon* 2024; 10(5): e27325, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27325>.

23. Ferraioli G., Wong V.W.S., Castera L., Berzigotti A., Sporea I., Dietrich C.F., Choi B.I., Wilson S.R., Kudo M., Barr R.G. Liver ultrasound elastography: an update to the World federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44(12): 2419–2440, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>.

24. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., Anstee Q.M., Sheridan D., Guha I.N., Cobbold J.F., Deeks J.J., Paradis V., Bedossa P., Newsome P.N. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1717–1730, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>.

25. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A., Bota S., Cantisani V., Castera L., Cosgrove D., Ferraioli G., Friedrich-Rust M., Gilja O.H., Goertz R.S., Karlas T., de Knecht R., de Ledinghen V., Piscaglia F., Procopet B., Saftoiu A., Sidhu P.S., Sporea I., Thiele M. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography. *Ultraschall Med* 2017; 38(4): e16–e47, <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.

26. Jayasekera D., Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2023; 15(5): 609–640, <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i5.609>.

27. Thiele M., Rausch V., Fluhr G., Kjærgaard M., Piecha F., Mueller J., Straub B.K., Lupsor-Platon M., De-Ledinghen V., Seitz H.K., Detlefsen S., Madsen B., Krag A., Mueller S. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *J Hepatol* 2018; 68(5): 1025–1032, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.029>.

28. Cossiga V., La Civita E., Bruzzese D., Guarino M., Fiorentino A., Sorrentino R., Pontillo G., Vallefucio L., Brusa S., Montella E., Terracciano D., Morisco F., Portella G. Enhanced liver fibrosis score as a noninvasive biomarker in hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral agents. *Front Pharmacol* 2022; 13: 891398, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.891398>.
29. Xie X., Yu Y. Prognosis value of liver stiffness measurements by 2D-SWE in primary HBV-positive hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation. *Transl Cancer Res* 2020; 9(4): 2518–2526, <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.04>.
30. Anastasiou J., Alisa A., Virtue S., Portmann B., Murray-Lyon I., Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(4): 474–480, <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328332dd0a>.
31. Bardou-Jacquet E., Legros L., Soro D., Latournerie M., Guillygomarc A., Le Lan C., Brissot P., Guyader D., Moirand R. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013; 19(4): 516–522, <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.516>.
32. Boursier J., Vergniol J., Sawadogo A., Dakka T., Michalak S., Gallois Y., Le Tallec V., Oberti F., Fouchard-Hubert I., Dib N., Rousselet M.C., Konate A., Amrani N., de Ledinghen V., Cales P. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009; 29(10): 1507–1515, <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02101.x>.
33. De Ledinghen V., Wong V.W.S., Vergniol J., Wong G.L.H., Foucher J., Chu S.H.T., Le Bail B., Choi P.C., Chermak F., Yiu K.K., Merrouche W., Chan H.L. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol* 2012; 56(4): 833–839, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.017>.
34. Fernandez M., Trepo E., Degre D., Gustot T., Verset L., Demetter P., Deviere J., Adler M., Moreno C. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(9): 1074–1079, <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000392>.
35. Janssens F., de Suray N., Piessevaux H., Horsmans Y., de Timary P., Stärkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(8): 575–582, <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181cb4216>.
36. Lannerstedt H., Konopski Z., Sandvik L., Haaland T., Loberg E.M., Haukeland J.W. Combining transient elastography with FIB4 enhances sensitivity in detecting advanced fibrosis of the liver. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(1): 93–100, <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.746389>.
37. Lemoine M., Katsahian S., Zioli M., Nahon P., Ganne-Carrie N., Kazemi F., Grando-Lemaire V., Trinchet J.C., Beaugrand M. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9): 1102–1110, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03825.x>.
38. Mueller S., Millonig G., Sarovska L., Friedrich S., Reimann F.M., Pritsch M., Eisele S., Stickel F., Longerich T., Schirmacher P., Seitz H.K. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(8): 966–972, <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i8.966>.
39. Nahon P., Kettaneh A., Tengher-Barna I., Zioli M., de Ledinghen V., Douvin C., Marcellin P., Ganne-Carrie N., Trinchet J.C., Beaugrand M. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 49(6): 1062–1068, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.011>.
40. Nguyen-Khac E., Chatelain D., Tramier B., Decrombecque C., Robert B., Joly J.-P., Brevet M., Grignon P., Lion S., Le Page L., Dupas J.-L. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using Fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1188–1198, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03831.x>.
41. Mueller S., Englert S., Seitz H.K., Badea R.I., Erhardt A., Bozaari B., Beaugrand M., Lupsor-Platon M. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int* 2015; 35(12): 2514–2521, <https://doi.org/10.1111/liv.12904>.
42. Nguyen-Khac E., Thiele M., Voican C., Nahon P., Moreno C., Boursier J., Mueller S., de Ledinghen V., Stärkel P., Gyune Kim S., Fernandez M., Madsen B., Naveau S., Krag A., Perlemuter G., Zioli M., Chatelain D., Diouf M. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(9): 614–625, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30124-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30124-9).
43. Kim S.G., Kim Y.S., Jung S.W., Kim H.K., Jang J.Y., Moon J.H., Kim H.S., Lee J.S., Lee M.S., Shim C.S., Kim B.S. The usefulness of transient elastography to diagnose cirrhosis in patients with alcoholic liver disease. *Korean J Hepatol* 2009; 15(1): 42–51, <https://doi.org/10.3350/kjhep.2009.15.1.42>.
44. Ferraioli G., Maiocchi L., Lissandrin R., Tinelli C., de Silvestri A., Filice C.; Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of the ElastPQ technique for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a “Real life” single center study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25(3): 331–335, <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.epq>.
45. Herrmann E., de Ledinghen V., Cassinotto C., Chu W.C., Leung V.Y., Ferraioli G., Filice C., Castera L., Vilgrain V., Ronot M., Dumortier J., Guibal A., Pol S., Trebicka J., Jansen C., Strassburg C., Zheng R., Zheng J., Francque S., Vanwolleghem T., Vonghia L., Manesis E.K., Zoumpoulis P., Sporea I., Thiele M., Krag A., Cohen-Bacrie C., Criton A., Gay J., Deffieux T., Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1): 260–272, <https://doi.org/10.1002/hep.29179>.
46. Bende F., Sporea I., Sirlu R., Nistorescu S., Fofiu R., Baldea V., Popescu A. The performance of a 2-dimensional shear-wave elastography technique for predicting different stages of liver fibrosis using transient elastography as the control method. *Ultrasound Q* 2020; 37(2): 97–104, <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000527>.
47. Foncea C., Popescu A., Lupusoru R., Fofiu R., Sirlu R., Danila M., Sporea I. Comparative study between pSWE and 2D-SWE techniques integrated in the same ultrasound machine, with transient elastography as the reference method. *Med Ultrason* 2020; 22(1): 13–19, <https://doi.org/10.11152/mu-2179>.
48. Losurdo G., Ditunno I., Novielli D., Celiberto F., Iannone A.,

Castellaneta A., Dell'Aquila P., Ranaldo N., Rendina M., Barone M., Ierardi E., Di Leo A. Comparison of transient elastography and point shear wave elastography for analysis of liver stiffness: a prospective study. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(6): 604, <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060604>.

49. Kiani A., Brun V., Laine F., Turlin B., Morcet J., Michalak S., Le Gruyer A., Legros L., Bardou-Jacquet E., Gandon Y., Moirand R. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing liver fibrosis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(20): 4926–4935, <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4926>.

50. Zhang D., Li P., Chen M., Liu L., Liu Y., Zhao Y., Wang R. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdom Imaging* 2014; 40(4): 723–729, <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0154-5>.

51. Cho Y., Choi Y.I., Oh S., Han J., Joo S.K., Lee D.H., Jung Y.J., Kim B.G., Lee K.L., Kim W. Point shear wave elastography predicts fibrosis severity and steatohepatitis in alcohol-related liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14(2): 270–280, <https://doi.org/10.1007/s12072-019-10009-w>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Усанова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск;

Фади Кузма, старший преподаватель кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск;

Э.К. Новикова, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск;

Н.П. Сергутова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск.

Для контактов: Фади Кузма,
e-mail: fadykuzma@mail.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА И ВЕГЕТАТИВНОГО ДИСБАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

УДК 612.284.2
3.1.24 — неврология
Поступила 11.01.2024

С.С. Рубина, Л.В. Чичановская, И.И. Макарова, Н.Н. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

Цель исследования — определить взаимосвязь нейротрофического фактора и вегетативного дисбаланса у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) и коморбидной патологией.

Материалы и методы. Обследованы 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст $52,86 \pm 9,75$ года). Основную группу составили пациенты с ОАС средней и тяжелой степени, группу сравнения — без ОАС. Проведены антропометрия, нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений, полисомнография и регистрация вариабельности сердечного ритма (ВСР), магнитно-резонансная томография головного мозга. Методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем изучали нейротрофический фактор головного мозга (BDNF).

Результаты. У большинства пациентов с апноэ выявлены хроническая ишемия головного мозга, лейкоареоз, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Показатель нейропластичности BDNF был выше в основной группе. Преддементные нарушения памяти по шкале Mini Mental Stat Examination (краткая шкала оценки психического статуса, MMSE) установлены у большинства пациентов с апноэ, при этом средний балл у них был значимо ниже, чем в группе сравнения. В основной группе обнаружена связь между преддементными нарушениями по шкале MMSE и BDNF и средним баллом по шкале MMSE и BDNF. У пациентов с ОАС при ортостатической нагрузке такие показатели анализа спектральной структуры ритма сердца, как абсолютная суммарная мощность спектра (TP), мощность очень низкочастотных колебаний (медленные волны 2-го порядка, VLF), и временного анализа — коэффициент вариации (CV) и среднее квадратическое отклонение величин интервалов R-R (SDNN) были значимо ниже, чем в группе сравнения. Установлено, что CV и SDNN у пациентов с ОАС коррелировали с BDNF. Показатели временного анализа — амплитуда моды (АМо), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) и индекс напряжения (ИН) — в основной группе были значимо выше, чем в группе сравнения. У пациентов с ОАС между АМо, а также ИН установлена отрицательная корреляция с BDNF.

Заключение. У пациентов с обструктивным апноэ сна установлена дисфункция автономной нервной системы на надсегментарном уровне, умеренные когнитивные нарушения смешанной этиологии (сосудистые когнитивные расстройства и паттерны болезни Альцгеймера). Наряду с сосудистыми поражениями выявлены атрофические изменения. Адаптивное повышение нейропластичности на фоне повышенной активности симпатического отдела, сниженной общей мощности спектра не может компенсировать развитие ишемии мозга, что, вероятно, связано с сохраняющейся интермиттирующей гипоксией у пациентов с апноэ. В клинической практике целесообразно включать в алгоритм диагностики коморбидной патологии (вегетативной дисфункции, хронической ишемии мозга) у пациентов с апноэ расширенное нейропсихологическое обследование, МРТ и исследование значений BDNF в сыворотке крови.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; вариабельность сердечного ритма; магнитно-резонансная томография головного мозга; нейропсихологическое обследование; нейротрофический фактор головного мозга (BDNF).

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROTROPHIC FACTOR AND AUTONOMIC IMBALANCE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND COMORBID PATHOLOGY

S.S. Rubina, L.V. Chichanovskaya, I.I. Makarova, N.N. Slyusar

Tver State Medical University, Tver

Purpose — to study relationship between neurotrophic factor and autonomic imbalance in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and comorbid pathology.

Materials and methods: 65 patients (40 men and 25 women, average age 52.86 ± 9.75 years) were examined. Subjects were divided into 2 groups: a main group which included patients with moderate and severe OSA and a comparison group consisting of subjects without OSA. Anthropometry, neuropsychological assessment of cognitive impairment, polysomnography and recording of heart rate variability (HRV), and magnetic resonance imaging of the brain were performed. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was studied using enzyme immunoassay with appropriate testing systems.

Results: In most patients with sleep apnea, chronic cerebral ischemia, leukoaraiosis, subcortical gliosis and expansion of the subarachnoid space were detected via MRI. The BDNF neuroplasticity index was higher in the main group. Predementia memory impairment on the Mini Mental Stat Examination (MMSE) was established in the majority of patients with apnea, and their average score was significantly lower than in the comparison group. In the main group, a connection was found between pre-dementia disorders on the MMSE and BDNF scales and the average score on the MMSE and BDNF scales. In patients with OSA during orthostatic load, such indicators of analysis of the spectral structure of the heart rhythm as absolute total spectrum power (TP), power of very low-frequency oscillations (slow waves of the 2nd order, VLF), and time analysis — the coefficient of variation (CV) and standard deviation of the values of the R-R intervals (SDNN) were significantly lower than in the comparison group. It was found that CV and SDNN in patients with OSA correlated with BDNF. The indicators of time analysis — mode amplitude (AMo), indicator of the adequacy of regulatory processes (PAPP) and voltage index (IN) — in the main group were significantly higher than in the comparison group. In patients with OSA, a negative correlation with BDNF was established between AMo and IN.

Conclusion: In patients with obstructive sleep apnea, dysfunction of the autonomic nervous system at the suprasegmental level and moderate cognitive impairment of mixed etiology (vascular cognitive disorders and patterns of Alzheimer's disease) have been established. Along with vascular lesions, atrophic changes were detected. An adaptive increase in neuroplasticity against the background of increased activity of the sympathetic department and reduced overall spectrum power cannot compensate for the development of cerebral ischemia, which is likely due to persistent intermittent hypoxia in patients with apnea. In clinical practice, it is advisable to include in the algorithm for diagnosing comorbid pathology (vegetative dysfunction, chronic cerebral ischemia) in patients with apnea, an extended neuropsychological examination, MRI and a study of BDNF values in the blood serum.

Key words: obstructive sleep apnea; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; heart rate variability; magnetic resonance imaging of the brain; neuropsychological examination; brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

ВВЕДЕНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) представляет собой заболевание с повторными эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока в результате обструкции верхних дыхательных путей при сохранении дыхательных усилий и, как следствие, вызывает снижение насыщения крови кислородом и фрагментацию сна, сопровождается храпом и избыточной дневной сонливостью [1]. В МКБ-10 апноэ во сне относится к классу болезней нервной системы (G00–G99) и обозначается шифром G47.3.

В работах ряда исследователей показано, что ОАС ассоциировано с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2], рисками возникновения хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и когнитивных расстройств [3–6]. Имеются данные, что когнитивные нарушения у пациентов с ОАС тесно связаны с периодической гипоксией, системным воспалением и прерывистым сном [4, 7, 8]. В свою очередь, энцефалопатия по гипоксическому типу у пациентов с апноэ вызывает вегетативный дисбаланс с преобладанием активности симпатoadrenalовой системы [9, 10], что является фактором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12].

Известно, что ключевым регулятором функциональной и структурной пластичности в мозге является нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [13]. В работе K. Flores и соавт. [14] показана взаимосвязь BDNF и когнитивных нарушений у пациентов с ОАС, где повышенная экспрессия BDNF у пациентов с апноэ была не способна предотвратить более выраженный у них когнитивный дефицит в сравнении с контрольной группой.

Несмотря на большое количество исследований по проблеме ОАС, нами не найдено в отечественной и зарубежной литературе информации о взаимосвязи BDNF с вегетативным дисбалансом.

Цель исследования — определить взаимосвязь нейротрофического фактора и вегетативного дисбаланса у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу проводили в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (с поправками 2013 г.), с «Правилами клинической практики Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все обследуемые подписывали информированное добровольное согласие. Обследованы 65 пациентов (40 мужчин и 25 женщин, средний возраст $52,86 \pm 9,75$ года). Выполнено наблюдательное исследование «случай-контроль». У пациентов оценивали

наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ) и ХИГМ. Диагноз ХИГМ I–II стадии устанавливали на основании рекомендаций экспертов [15], магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на томографе Magnetom Impact Expert (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и нейропсихологического обследования.

МРТ головного мозга проводилась в Т1, Т2, FLAIR режимах в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Определяли преимущественную локализацию и выраженность лейкоареоза (ЛА) по 5-балльной шкале [16]. Оценивали ширину ЛА на уровне тел боковых желудочков, диаметр очагов субкортикального глиоза (СГ) и выражали размеры ЛА и СГ в миллиметрах. Измеряли линейные размеры тел (РТБЖ) и передних рогов боковых желудочков (РПРБЖ) мозга, линейные размеры третьего желудочка (РШЖ) в аксиальной плоскости, оценивали субарахноидальное пространство (СП) базальной и конвекситальной поверхностей. При анализе МР-томограмм рассчитывали относительные размеры (индексы) передних рогов (ИПР) и индекс тел боковых желудочков (ИТБЖ) по формулам [17–19]:

$ИПР = A/B \times 100\%$, где А — расстояние между самыми латеральными участками передних рогов боковых желудочков; В — максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа;

$ИТБЖ = B/V \times 100\%$, где В — расстояние от наиболее удаленного от костей свода черепа края тела бокового желудочка; V — максимальное расстояние между внутренними пластинками костей черепа.

Для уточнения этиологии когнитивных расстройств провели расширенное нейропсихологическое обследование.

В качестве скрининга когнитивных расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера (БА), использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental Stat Examination, MMSE) [20]. При анализе полученных данных применяли стандартную интерпретацию: 28–30 баллов — нет нарушений когнитивных функций, 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности и 0–10 баллов — тяжелая деменция.

Учитывая недостаточную чувствительность в клинической практике шкалы MMSE, для диагностики сосудистых когнитивных расстройств [21] использовали ряд дополнительных тестов.

Выраженность когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией передних отделов головного мозга и лобно-подкорковых связей, исследовали с помощью батареи тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB, БТЛД) [22]. Результаты приводятся в баллах: 17–18 — норма, 12–16 — легкие когнитивные расстройства, 11 баллов и менее — деменция лобного типа.

Дефицит когнитивных способностей выявляли тестом «5 слов» [22]. Полученные значения оценивали по 10-балльной шкале, при этом значения 8–9 баллов и менее расценивали как расстройства, характерные для БА.

Уровень внимания изучали с помощью пробы Шульте [23]. В норме время выполнения пробы Шульте составляет 25–30 с.

Для исследования зрительно-пространственных функций применяли тест рисования часов [22]. Результат менее 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных расстройств.

Критерий включения — наличие жалоб на нарушения сна. Критерии исключения: ОАС легкой степени тяжести, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания, сахарный диабет, дефицитные, дистиреоидные и другие состояния, вызывающие дисметаболическую энцефалопатию. Также были исключены пациенты с синдромом Пиквика после консультативно-диагностического приема у кардиолога и пульмонолога. В исследование не входила оценка альвеолярной вентиляции у пациентов в дневное время и раСО_2 в артериальной крови.

Всем обследуемым проводили измерения массы тела (кг), роста (см), объема шеи (см), расчет индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$).

Для выявления ОАС и оценки вегетативного статуса обследуемым проведена полисомнография и регистрация ВСП с использованием программ «Нейрон-Спектр NET» (ООО «Нейрософт», г. Иваново). Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, приведенной в рекомендациях Российского общества сомнологов в 2018 г. [24]. Диагноз ОАС устанавливали исходя из данных анамнеза, опроса больного, полисомнографии и диагностических критериев ОАС [24]. В симптомокомплексе пациента учитывали:

А. Присутствие хотя бы одного симптома (1. Неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница. 2. Пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья. 3. Постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна со слов окружающих).

Б. Пять и более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) в сочетании с критериями пункта А, или

В. Пятнадцать и более любых обструктивных респираторных событий за час сна или за час исследования (при полисомнографии) независимо от наличия критериев пункта А.

ВСП регистрировали в покое «лежа» (фоновая запись) и при ортостатической нагрузке (ортостаз) [25]. Оценивали следующие показатели: среднюю длительность интервалов R–R (RRNN, мс), среднее ква-

дратическое отклонение величин интервалов R–R (SDNN, мс), квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс), коэффициент вариации (CV), Moda (Mo, мс), амплитуду моды (AMo, %), вариационный размах (DX, мс), вегетативный показатель ритма (ВПР, усл. ед.), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР, усл. ед.), мощность высокочастотных колебаний (дыхательные волны, HF, мс^2 , %), мощность низкочастотных колебаний (медленные волны 1-го порядка, LF, мс^2 , %), мощность очень низкочастотных колебаний (медленные волны 2-го порядка, VLF, мс^2 , %), абсолютную суммарную мощность спектра (TP, мс^2), индекс централизации (ИЦ, усл. ед.), индекс напряжения (ИН, усл. ед.). В дальнейшем анализе использовали только значимые различия показателей ритма сердца между группами при ортостазе.

Исследование значений BDNF проводили в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (Cloud-Clone Corp., США) на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» (Россия). Результаты выражались в пг/мл.

Для статистической обработки данных пользовались программой SPSS Statistics 23.0. Данные описывали с помощью медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (P25, P75), нормальные распределения — в виде среднего \pm стандартное отклонение. Для сравнения двух выборок применяли методы непараметрической статистики — критерий Манна–Уитни и параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном и Пирсона — при нормальном распределении исследуемых показателей. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной группы с ОАС ($n=37$) и группы сравнения — без апноэ ($n=28$) были сопоставимы по возрасту и количеству курящих лиц (табл. 1). Средний уровень сатурации был выше в группе сравнения, а индекса десатурации — у пациентов с апноэ. Нами установлена положительная связь между индексом десатурации и индексом массы тела ($r=0,375$, $p=0,022$), окружностью шеи ($r=0,513$, $p=0,001$) и индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) ($r=0,670$, $p=0,000$).

Гипертоническая болезнь чаще встречалась у пациентов с ОАС. Средние значения ИМТ и окружности шеи оказались выше в основной группе. Нами обнаружена положительная связь в основной группе между ИМТ и окружностью шеи ($r=0,554$, $p=0,000$) и ИАГ ($r=0,399$, $p=0,014$).

Хроническая ишемия головного мозга выявлена у большинства пациентов с апноэ ($p=0,000$). Изучае-

мый нами показатель нейропластичности BDNF был выше у пациентов с ОАС ($p=0,006$).

При оценке состояния когнитивной сферы пациентов нарушений дементного уровня выявлено не было. Жалобы на нарушение памяти на текущие события предъявляли 28 пациентов с ОАС (75,70%) и 10 пациентов группы сравнения (35,70%) ($p=0,000$).

Преддементные нарушения памяти по шкале MMSE выявлены у большинства пациентов с апноэ (см. табл. 1), при этом средний балл у них был значимо ниже, чем в группе сравнения. Нами обнаружена связь в основной группе между предметными нарушениями по шкале MMSE и BDNF ($r=0,302$, $p=0,014$) и средним баллом по шкале MMSE и BDNF ($r=-0,266$, $p=0,032$).

Исследование управляющих функций по данным БТЛД показало, что у пациентов основной группы средний балл этого теста был значимо ниже.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». Обнаружена связь в основной группе между средним баллом по тесту «5 слов» и BDNF ($r=-0,258$, $p=0,038$).

При исследовании зрительно-пространственных функций средний балл теста «Рисование часов»

у больных с ОАС был значимо ниже, чем в группе сравнения.

Уровень внимания, оцененный с помощью пробы Шульте, был значимо ниже у пациентов с апноэ.

При проведении МРТ головного мозга патологические изменения выявлены у большинства пациентов с ОАС и характеризовались значимым изменением МР-сигнала в веществе вокруг желудочков мозга (лейкоареоз, ЛА), более частыми и многочисленными (более 3 очагов) очагами ЛА вблизи корковых отделов мозга (субкортикальный глиоз, СГ) и признаками расширения СП (табл. 2). СГ у пациентов с апноэ преимущественно локализовался в лобной доле ($p=0,017$), реже в лобно-теменной и теменной областях (различия между группами не значимы) и был больше по размерам, чем в группе сравнения ($p=0,001$). Нами обнаружена связь в основной группе между частотой встречаемости ЛА и ХИГМ ($r=0,369$, $p=0,024$) и вниманием ($r=0,375$, $p=0,022$), между размерами СГ и ХИГМ ($r=0,513$, $p=0,001$), между частотой встречаемости СГ и вниманием ($r=0,378$, $p=0,021$). Кроме того, выявлена положительная связь у обследованных нами пациентов между лобной локализацией СГ и преддементными нарушениями памяти по шкале MMSE ($r=0,261$, $p=0,036$) и вниманием при

Таблица 1

Общая характеристика групп обследованных

Показатель	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28	P
Возраст (лет)	53,49±10,36	52,04±9,00	0,557
ИМТ (кг/м ²)	38,84±9,06	31,16±5,05	0,000*
Объем шеи (см)	45,91±4,42	40,50±3,67	0,000*
ИАГ в час, Ме (25%; 75%)	68,60 (51,77; 94,93)	2,39 (1,61; 4,10)	0,000*
Сатурация (%), Ме (25%; 75%)	93,00 (89,50; 94,00)	96,00 (95,00; 97,00)	0,000*
Десатурация в час Ме (25%; 75%)	50,16 (31,35; 77,08)	1,80 (0,75; 3,08)	0,000*
Курение, n (%)	19 (51,40)	10 (35,70)	0,215
ГБ, n (%)	36 (97,30)	12 (42,90)	0,000*
ХИГМ, n (%)	28 (75,70)	7 (25,00)	0,000*
BDNF, пг/мл	16,27 (15,16; 16,83)	14,72 (12,47; 16,83)	0,006*
MMSE, n (%)	23 (62,20)	1 (3,60)	0,000*
MMSE, ср. балл, Ме (25%; 75%)	27,00 (26,00; 29,00)	30,00 (29,00; 30,00)	0,000*
Тест 5 слов, ср. балл, Ме (25%; 75%)	7,00 (6,00; 8,00)	10,00 (9,00; 10,00)	0,000*
Проба Шульте, с	45,91 (37,15; 51,02)	31,13 (28,46; 39,39)	0,000*
БТЛД, ср. балл, Ме (25%; 75%)	17,00 (16,00; 18,00)	18,00 (18,00; 18,00)	0,002*
Тест рисования часов, ср. балл, Ме (25%; 75%)	9,00 (7,00; 10,00)	10,00 (9,25; 10,00)	0,003*

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ; ГБ — гипертоническая болезнь; ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга; BDNF — нейротрофический фактор; MMSE — Mini Mental Stat Examination, краткая шкала оценки психического статуса; БТЛД — батарея тестов для оценки лобной дисфункции; * — значимые различия значений между основной и группой сравнения при $p<0,05$.

Показатели данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в группах обследованных

Показатель	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28	P
Перивентрикулярный ЛА, n (%)	30 (81,10)	6 (21,40)	0,000*
Ширина перивентрикулярного ЛА, мм, Me (25%; 75%)	4,00 (1,15; 4,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,000*
СГ, n (%)	32 (86,50)	9 (32,10)	0,000*
Диаметр СГ, мм, Me (25%; 75%)	4,00 (3,00; 5,00)	0,00 (0,00; 4,62)	0,001*
СГ, n (%)			
Единичный (≤ 3)	17 (45,90)	8 (28,60)	0,154
Многочисленный (> 3)	15 (40,50)	1 (3,60)	0,000*
СГ, n (%)			
Лоб	17 (45,90)	5 (17,90)	0,017*
Лоб-темя	11 (29,70)	4 (14,30)	0,148
Темя	4 (10,80)	2 (7,10)	0,619
Нет	5 (13,50)	17 (60,70)	0,000*
Расширение СП, n (%)	15 (40,50)	5 (17,90)	0,044*
ИПР, Me (25%; 75%)	24,60 (22,65; 25,95)	22,00 (22,00; 24,00)	0,002*
ИТБЖ, Me (25%; 75%)	26,00 (20,00; 38,20)	19,00 (19,00; 25,25)	0,004*
РПРБЖ, мм, Me (25%; 75%)	5,00 (5,00; 6,50)	3,75 (3,00; 5,00)	0,000*
РТБЖ, мм, Me (25%; 75%)	9,00 (8,00; 10,00)	6,00 (5,00; 7,75)	0,000*
РПЖЖ, мм, Me (25%; 75%)	6,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 4,00)	0,000*

Примечания: ЛА — лейкоареоз; СГ — субкортикальный глиоз; ИПР — индекс передних рогов, возрастная норма до 60 лет 24,0–26,3 [17]; ИТБЖ — индекс тел боковых желудочков, возрастная норма после 50 лет 22,6–26,0 [17]; РПРБЖ — размер передних рогов боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет — 5,5 мм [17]; РТБЖ — размер тел боковых желудочков, возрастная норма в 40–60 лет 7,9–8,0 мм [17]; РПЖЖ — размер 3-го желудочка, возрастная норма в 40–60 лет 3,5 мм [17]; * — значимые различия значений между основной и группой сравнения при $p < 0,05$.

выполнении пробы Шульте ($r=0,260$, $p=0,037$). Установлена отрицательная связь в основной группе между частотой встречаемости расширения СП и BDNF ($r = -0,330$, $p=0,046$).

Следует отметить, что атрофических изменений в области гиппокампа нами не установлено.

Относительные и линейные размеры желудочков мозга у пациентов с ОАС были значимо больше, чем в группе сравнения (см. табл. 2). Нами обнаружена отрицательная связь у пациентов с апноэ между ИТБЖ и BDNF ($r = -0,355$, $p=0,031$).

Для анализа нами были выбраны показатели ВСП у пациентов с ОАС, имеющие значимые различия с группой сравнения при ортостатической нагрузке (табл. 3). Так, у пациентов с ОАС при ортостатической нагрузке такие показатели анализа спектральной структуры ритма сердца, как TP, VLF, и временного анализа — CV и SDNN были значимо ниже, чем в группе сравнения. Установлено, что CV и SDNN у пациентов с ОАС коррелировали с BDNF ($r=0,378$, $p=0,021$; $r=0,416$, $p=0,010$ соответственно).

Другие показатели временного анализа — АМо,

ПАПР и ИН — в основной группе были значимо выше, чем в группе сравнения. У пациентов с ОАС между АМо, а также ИН установлена отрицательная корреляция с BDNF ($r = -0,375$, $p=0,022$; $r = -0,344$, $p=0,037$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде клинических работ ОАС рассматривается как фактор риска дисциркуляторной энцефалопатии и когнитивных нарушений [3, 4], что подтверждается результатами нашего исследования, где ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ при ИМТ более 38 кг/м^2 (2-я степень ожирения) и объеме шеи более 45 см. В работе В.В. Семченко и соавт. [26] показано повышение нейропластичности при хронической ишемии.

Нами установлено, что предметные когнитивные нарушения по шкале MMSE выявлены у большинства пациентов с апноэ. По мнению В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской, низкие значения показателей по шкале MMSE отражают нарушения памяти, харак-

Таблица 3

Значение показателей variability сердечного ритма в группах обследованных, Me (25%; 75%)

Показатели, ед. изм.	Состояние	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=28	P
AMo, %	покой	47,70 (31,05; 62,85)	45,80 (36,62; 58,40)	0,895
	ортостаз	62,80 (54,85; 75,30)	52,80 (45,22; 57,75)	0,001*
SDNN, мс	покой	70,00 (51,00; 108,50)	67,50 (35,75; 107,50)	0,560
	ортостаз	26,00 (18,00; 36,00)	36,50 (25,25; 41,00)	0,019*
CV, %	покой	8,62 (6,31; 12,29)	8,52 (4,19; 10,95)	0,314
	ортостаз	3,64 (2,40; 5,50)	4,55 (3,76; 5,79)	0,023*
TP, мс ²	покой	4800,00 (2081,50; 13792,00)	4821,50 (1125,75; 10130,75)	0,781
	ортостаз	631,00 (276,50; 1072,00)	947,00 (592,50; 1575,00)	0,040*
VLF, мс ²	покой	1397,00 (675,00; 4272,50)	941,00 (380,75; 4495,50)	0,596
	ортостаз	286,00 (178,00; 588,50)	661,50 (247,25; 1268,00)	0,031*
ПАПР, усл. ед.	покой	48,60 (32,40; 76,75)	46,70 (35,42; 62,70)	0,686
	ортостаз	85,30 (71,50; 111,80)	71,65 (57,35; 86,87)	0,015*
ИИ, усл. ед.	покой	61,52 (21,15; 132,46)	63,05 (23,78; 181,94)	0,672
	ортостаз	357,82 (220,67; 596,17)	182,41 (135,69; 365,61)	0,015*

* — значимые различия значений между основной и группой сравнения при $p < 0,05$.

терные для БА [22]. Полученные нами результаты по данной шкале могут отражать аналогичный тип нарушения памяти у пациентов с апноэ. Обнаруженная нами положительная связь в основной группе между выявленными преддементными нарушениями и сниженным средним баллом по шкале MMSE и BDNF может указывать на активацию адаптационных структурно-функциональных перестроек в головном мозге.

Более низкие значения среднего балла у пациентов с апноэ по данным БТЛД могут свидетельствовать о дисфункции передних отделов головного мозга [22].

Затруднения при рисовании часов были сильнее у пациентов с нарушениями дыхания. По данным литературы, низкие показатели этого теста обусловлены дисрегуляцией управляющих лобных функций [22]. Вероятно, у пациентов с ОАС такие изменения могут возникать из-за разобщения передних отделов головного мозга с базальными ганглиями из-за интермиттирующей гипоксемии, что требует дальнейшего изучения.

Нами выявлен значимый дефицит когнитивных способностей у пациентов с апноэ при выполнении теста «5 слов». По данным В.В. Захарова и Т.Г. Вознесенской [22], данные изменения когнитивных способностей характерны для БА. Следует отметить, что между средним баллом теста «5 слов» и BDNF установлена отрицательная связь, что может указывать на компенсаторную активацию нейропластичности при более выраженных когнитивных нарушениях.

При исследовании внимания с помощью пробы Шульте нами выявлено значимое снижение этого показателя у пациентов с ОАС.

Таким образом, по данным нейropsychологического обследования у пациентов с апноэ выявлены признаки, характерные для БА на фоне хронической прогрессирующей субкортикальной энцефалопатии.

Нами получены статистически значимые изменения головного мозга при нейровизуализации у пациентов с апноэ. Так, у большинства из них на МРТ головного мозга выявлены ЛА, субкортикальный глиоз и расширение субарахноидального пространства, что характерно для ХИГМ. Установлено, что у пациентов в основной группе РТБЖ — 9,00 (возрастная норма в 40–60 лет — 7,9–8,0 мм [17]), РШЖ — 6,00 (возрастная норма в 40–60 лет — 3,5 мм [17]), а ИТБЖ равен 26,00 — на верхней границе нормы (возрастная норма после 50 лет — 22,6–26,0 [17]). Такие результаты свидетельствуют о наличии внутренней заместительной гидроцефалии у данных пациентов вследствие развивающейся внутренней церебральной атрофии, которая способствует функциональному разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами, активно участвующими в когнитивных процессах [27]. Расширение СП и желудочковой системы мозга говорит о смешанной за-

местительной гидроцефалии у пациентов с апноэ. Разобщению лобной коры с нижележащими подкорковыми структурами также может способствовать преимущественная локализация СГ у пациентов с апноэ в лобной области. При увеличении ЛА и размеров СГ возрастает частота встречаемости ХИГМ и нарушения внимания при выполнении пробы Шульте. У пациентов в основной группе установлены отрицательные связи между средним уровнем содержания BDNF в сыворотке крови и расширением СП и между BDNF и ИТБЖ, демонстрирующие снижение уровня нейропластичности на фоне прогрессирования наружной и внутренней заместительной гидроцефалии вследствие церебральной атрофии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о смешанном характере изменений головного мозга у пациентов с ОАС. Наряду с сосудистыми поражениями (ЛА, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения.

Р.Вирхов [28] неоднократно отмечал важную роль регуляторных систем в нормальной работе физиологических систем: «Не жизнь в ненормальных условиях, не нарушение как таковое вызывает болезнь, напротив, болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата». Существует мнение, что вегетативные расстройства и ХИГМ имеют двустороннюю патогенетическую взаимосвязь [29].

Выявленная нами низкая суммарная мощность спектра (TP, SDNN) при ортостатической нагрузке может свидетельствовать о понижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы [9], а сниженный показатель VLF — о повышенной активности надсегментарных (центральных) отделов симпатического отдела нервной системы [30, 31]. Значимое снижение CV при ортостазе у пациентов с ОАС может отражать преобладание влияния симпатического отдела на сердечный ритм [32].

Новым и важным аспектом является выявленная нами положительная связь CV и SDNN у пациентов с ОАС с BDNF, которая показывает адаптивное повышение нейропластичности на фоне повышенной активности симпатического отдела автономной нервной системы и сниженной общей мощности спектра. Однако, учитывая, что ХИГМ выявлена у большинства пациентов с апноэ, повышение BDNF не может компенсировать развитие ишемии мозга. Полученные нами результаты, вероятно, связаны с сохраняющейся интермиттирующей гипоксией у пациентов с апноэ.

ИН, ПАПР — одни из часто используемых показателей, отражающих суммарный вегетативный индекс [31]. По данным В.М. Михайлова [25], ИН характеризует активность механизмов симпатической регуляции. По нашим данным, ИН значительно выше у пациентов с апноэ. Впервые нами установлена отрицательная связь между ИН у пациентов с ОАС и BDNF, что может указывать на подавляющее влия-

ние повышенной активности симпатического отдела на нейрогенез.

Показатель АМо у пациентов с ОАС был значительно выше, чем в группе сравнения. И чем больше АМо, тем больше стабильность ритма и, соответственно, меньше его вариабельность [33]. Установленная нами отрицательная связь у пациентов с апноэ между АМо и BDNF может отражать повышение нейрогенеза при нестабильности ритма.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о дисфункции надсегментарного уровня, проявляющейся активацией симпатического отдела автономной нервной системы, и ее тесной связи с нейрогенезом у пациентов с апноэ. Выявленную в нашей работе связь между повышенной симпатической активностью и нейрогенезом следует учитывать в патогенезе ХИГМ у пациентов с ОАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало наличие взаимосвязи нейротрофического фактора и вегетативного дисбаланса у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией. У пациентов с апноэ установлена дисфункция автономной нервной системы на надсегментарном уровне, умеренные когнитивные нарушения смешанной этиологии (сосудистые когнитивные расстройства и паттерны болезни Альцгеймера). По результатам анализа данных МРТ головного мозга у пациентов с обструктивным апноэ сна нами установлено, что наряду с сосудистыми поражениями (лейкоареоз, субкортикальный глиоз) выявляются атрофические изменения. Адаптивное повышение нейропластичности на фоне повышенной активности симпатического отдела, сниженной общей мощности спектра не может компенсировать развитие ишемии мозга, что, вероятно, связано с сохраняющейся интермиттирующей гипоксией у пациентов с обструктивным апноэ сна. Отрицательная связь между индексом напряжения и BDNF может указывать на подавляющее влияние симпатического отдела на нейрогенез. Выше установленная причинно-следственная связь развития хронической ишемии головного мозга у пациентов с апноэ указывает на необходимость применения своевременной PAP-терапии (от англ. Positive Airway Pressure — положительное давление в верхних дыхательных путях). В клинической практике целесообразно включать в алгоритм диагностики коморбидной патологии (вегетативной дисфункции, хронической ишемии мозга) у пациентов с апноэ расширенное нейропсихологическое обследование, МРТ головного мозга и исследование значений BDNF в сыворотке крови.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось ка-

ким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual*. 3rd ed. Darien, IL; 2014.
2. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., Redline S., Brown D.L., El-Sherif N., Mehra R., Bozkurt B., Ndumele Ch.E., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144(3): e56–e67, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
3. Яценко А.В., Камаев Ю.О. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психофизиологии* 2018; (3): 128–133. Yashchenko A.V., Kamaev Yu.O. The risk of developing cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Vestnik psikhofiziologii* 2018; (3): 128–133.
4. Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С., Бочкарев М.В., Свирыев Ю.В., Алехин А.Н. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(1): 90–95, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>. Kemstach V.V., Korostovtseva L.S., Golovkova-Kucheriavaia M.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., Alekhin A.N. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(1): 90–95, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>.
5. Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16(31): 40–52. Kovalchuk V.V. Cognitive dysfunction. A modern view on etiology, pathogenesis, diagnostics and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16(31): 40–52.
6. Хорева М.А., Кузнецова М.П., Каркавина М.В., Сафонова С.С. Синдром обструктивного апноэ сна — недооцененный фактор риска когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2023; 123(8): 36–41, <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308136>. Khoreva M.A., Kuznetsova M.P., Karkavina M.V., Safonova S.S. Obstructive sleep apnea — underestimated cognitive impairments risk factor. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2023; 123(8): 36–41, <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308136>.
7. Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021; 17(4): 594–605, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05>. Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2021; 17(4): 594–605, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05>.
8. Patel A., Chong D.J. Obstructive sleep apnea: cognitive outcomes. *Clin Geriatr Med* 2021; 37(3): 457–467, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.007>.
9. Мокина Т.В., Дошанникова Д.А., Антипенко Е.А., Густов А.В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; (5): 246–249. Mokina T.V., Doschannikova D.A., Antipenko Ye.A., Gustov A.V. Correlation between vegetative dysfunction and cognitive impairment in patients with chronic ischemia of the brain. *Bulleten' sibirskoy mediciny* 2008; (5): 246–249.
10. Фильченко И.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свирыев Ю.В. Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022; 122(1): 15–22, <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201115>. Filchenko I.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V. Brain damage in sleep-disordered breathing: the role of glia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2022; 122(1): 15–22, <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201115>.
11. Велибеков Р.Т., Казаченко А.А. Изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Известия Российской Военно-медицинской академии* 2020; 39(15): 29–32. Velibekov R.T., Kazachenko A.A. Changes in heart rate variability indicators in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Izvestiya Rossiyskoy VoЕННО-meditsinskoy akademii* 2020; 39(15): 29–32.
12. Рубина С.С., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Миловидова Е.Д., Страхов К.А. Особенности variability сердечного ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией в неврологической практике. *Уральский медицинский журнал* 2022; 21(4): 4–12, <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>. Rubina S.S., Makarova I.I., Ignatova Yu.P., Milovidova E.D., Strakhov K.A. Peculiarities of heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology in neurological practice. *Ural'skiy medicinskiy zurnal* 2022; 21(4): 4–12, <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>.
13. Benedet A.L., Mila-Aloma M., Vrillon A., Ashton N.J., Pascoal Th.A., Lussier F., Karikari Th.K., Hourregue C., Cognat E., Dumurgier J., Stevenson J., Rahmouni N., Pallen V., Potronetti N.M., Salvado G., Shekari M., Operto G., Gispert J.D., Minguillon C., Fauria K., Kollmorgen G., Suridjan I., Zimmer E.R., Zetterberg H., Molinuevo J.L., Paquet C., Rosa-Neto P., Blennow K., Suarez-Calvet M. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA Neurol* 2021; 78(12): 1471–1483, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>.
14. Flores K.R., Viccaro F., Aquilini M., Scarpino S., Ronchetti F., Mancini R., Napoli A.D., Scozzi D., Ricci A. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One* 2020; 15(1): 1–11, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227834>.
15. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021; 13(1): 4–12, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>. Kulesh A.A., Emelin A.Y., Bogolepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V., Kotov S.V., Korsunskaya L.L., Kutlubaev M.A., Laskov V.B., Levin O.S., Parfenov V.A. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at

an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* 2021; 13(1): 4–12, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.

16. Mäntylä R., Erkinjuntti T., Salonen O., Aronen H.J., Peltonen T., Pohjasvaara T., Standertskjöld-Nordenstam C.G. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. *Stroke* 1997; 28(8): 1614–1623, <https://doi.org/10.1161/01.str.28.8.1614>.

17. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография и ее развитие в неврологии. М: Медицина; 1986. Vereshchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. *Kompyuternaya tomografiya i ee razvitie v nevrologii* [Computed tomography and its development in neurology]. Moscow: Meditsina; 1986.

18. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum* 2005; 7(12): 993–996. Lazebnik L.B. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum* 2005; 7(12): 993–996.

19. Пурас Ю.В., Григорьева Е.В. Методы нейровизуализации в диагностике черепно-мозговой травмы. Часть 1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография. *Нейрохирургия* 2014; (2): 7–16, <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2014-0-2-7-16>. Puras J.V., Grigorieva E.V. The neurovisualization methods in diagnostics of head injury. Part 1. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Nejrohirurgia* 2014; (2): 7–16, <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2014-0-2-7-16>.

20. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198, [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).

21. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., Залуцкая Н.М., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Левин О.С., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Мартынов М.Ю., Мхитарян Э.А., Незнанов Н.Г., Пальчикова Е.И., Ткачева О.Н., Чердак М.А., Чимагомедова А.Ш., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021; 121(10–3): 6–137, <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>. Bogolepova A.N., Vasenina E.E., Gomzyakova N.A., Gusev E.I., Dudchenko N.G., Emelin A.Yu., Zalutskaya N.M., Isaev R.I., Kotovskaya Yu.V., Levin O.S., Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Martynov M.U., Mkhitarjan E.A., Neznanov N.G., Palchikova E.I., Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Chimagomedova A.Sh., Yakhno N.N. Clinical guidelines for cognitive disorders in elderly and older patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2021; 121(10–3): 6–137, <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211036>.

22. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Нервно-психические нарушения: диагностические тесты*. М: МЕДпресс-информ; 2013. Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013.

23. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. *Клиническая патопсихология*. М: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: НПО «МОДЭК»; 2002. Bleykher V.M., Kruk I.V., Vokov S.N. *Klinicheskaya patopsikhiologiya* [Clinical pathopsychology]. Moscow: Moskovskiy psikhologo-sotsial'nyy institut; Voronezh: NPO "MODEK"; 2002.

24. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., Авербух В.М., Мадаева И.М., Куликов А.Н. Диагностика и лече-

ние синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия* 2018; 35: 34–45. Buzunov R.V., Palman A.D., Melnikov A.Yu., Averbukh V.M., Madayeva I.M., Kulikov A.N. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2018; 35: 34–45.

25. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца*. Иваново: Нейрософт; 2017. Mikhaylov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa* [Heart rate variability]. Ivanovo: Neurosoft; 2017.

26. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. *Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты)*. Омск: Омская областная типография; 2008. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. *Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga (fundamental'nyye i prikladnyye aspekty)* [Synaptic plasticity of the brain (fundamental and applied aspects)]. Omsk: Omskaya oblastnaya tipografiya; 2008.

27. Sijens P.E., Heijer T., Origg D., Vermeer S.E., Breteler M.M.B., Hofman A., Oudkerk M. Brain changes with aging: MP spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology* 2003; 226(3): 889–896, <https://doi.org/10.1148/radiol.2263011937>.

28. Вирхов Р. *Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии*. М: Тип. Ф.Б. Миллера; 1865. Virchow R. *Tsellulyarnaya patologiya kak ucheniye, osnovannoye na fiziologicheskoy i patologicheskoy gistologii* [Cellular pathology as a doctrine based on physiological and pathological histology]. Moscow: Tip. F.B. Millera; 1865.

29. Налбат А.В., Якупов Э.З. Особенности вегетативного гомеостаза у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Неврологический вестник* 2014; 46(1): 28–33. Nalbat A.V., Jakupov E.Z. Special features of vegetative homeostasis in patients with chronic cerebral ischemia. *Nevrologicheskij vestnik* 2014; 46(1): 28–33.

30. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода*. Иваново; 2000. Mikhaylov V.M. *Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya metoda* [Heart rate variability. Experience in practical application of the method]. Ivanovo; 2000.

31. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов Ю.Н., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиологических систем (часть 1). *Вестник аритмологии* 2002; (24): 65–86. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., Gavrilushkin A.P., Dvoglevskiy P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutskiy D.A., Semenov Yu.N., Fedorov V.F., Fleishman A.N., Medvedev M.M. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiological systems (part 1). *Vestnik aritmologii* 2002; (24): 65–86.

32. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник* 2011; (3–4): 60–70. Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tzirkin V.I., Dmitrieva S.L. Methodological aspects of analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2011; (3–4): 60–70.

33. Буй М.З., Таратухин Е.О. Возможности методики variability сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал* 2011; 16(6): 69–75. Buy M.Z., Taratukhin E.O. Heart rate variability assessment and its potential. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2011; 16(6): 69–75.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

С.С. Рубина, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, врач-невролог и врач ультразвуковой диагностики клиники ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь;

Л.В. Чичановская, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой неврологии, медицинской реабилитации и нейрохи-

рургии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь;

И.И. Макарова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь;

Н.Н. Слюсарь, д.м.н., профессор кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, Тверь.

Для контактов: Рубина Светлана Сергеевна,
e-mail: rubinamed@mail.ru



ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-ЛИМФОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

УДК 618.3–06:612.017.1

3.1.4 — акушерство и гинекология; 3.2.7 — клиническая иммунология, аллергология

Поступила 10.04.2024

З.С. Хизриева, А.В. Кудряшова, И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, К.Д. Рукавишников

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения РФ, Иваново

Цель исследования — выявить особенности дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ 131 клинического случая преэклампсии. Материалом для исследования служила периферическая кровь от 131 пациентки с преэклампсией, с различным индексом массы тела. Методы включали проточную цитофлуориметрию, иммуноферментный анализ. Математический анализ данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 13.0, MedCalc 7.4.4.1 с использованием персонального компьютера.

Результаты. У женщин с преэклампсией содержание популяций В-лимфоцитов (CD19+, CD20+), плазмоцитов (CD19+ CD20– CD38+), регуляторных В-клеток (CD20+ IL-10+), иммуноглобулинов G, A, M, IL-2, IL-5, IL-15 в зависимости от индекса массы тела не различалось. В группе женщин с высоким индексом массы тела отмечалось повышение уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR9 (CD20+ CD289+). Низкие значения показателя относительного содержания периферических TLR9-позитивных В-лимфоцитов, менее 24,1%, у всех женщин с преэклампсией позволяют прогнозировать церебральную ишемию у новорожденного.

Заключение. Исследование показателей дифференцировки В-клеток, иммуноглобулинов, а также цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку В-клеток, не выявило значимых различий в группах женщин с преэклампсией с нормальным и высоким индексом массы тела. Повышение относительного содержания TLR9-позитивных клеток в популяции CD20+ В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией и индексом массы тела более 25 кг/м² может определяться стимулирующим воздействием молекулярных паттернов, высвобождающихся при повреждении клеток плаценты и жировой ткани.

Ключевые слова: преэклампсия; избыточная масса тела; популяция В-лимфоцитов; TLR9; перинатальные исходы.

DIFFERENTIATION OF B-LYMPHOCYTES IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Z.S. Khizrieva, A.V. Kudryashova, I.A. Panova, E.A. Rokotyanskaya, K.D. Rukavishnikov

Ivanovo Scientific Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ivanovo

Purpose of the study — to identify features of B-lymphocyte differentiation in women with preeclampsia depending on body mass index.

Materials and methods: A prospective analysis of 131 clinical cases of preeclampsia was carried out. The material for the study was peripheral blood from 131 patients with preeclampsia, with different body mass index. Methods included flow cytometry and enzyme immunoassay. Mathematical analysis of the data was carried out in the application license package Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 13.0, MedCalc 7.4.4.1 using a personal computer.

Results: In women with preeclampsia, the content of populations of B-lymphocytes (CD19+, CD20+), plasma cells (CD19+ CD20– CD38+), regulatory B-cells (CD20+ IL-10+), immunoglobulins G, A, M, IL-2, IL-5, IL-15 did not differ depending on body mass index. In the group of women with high body mass index, there was an increase in the level of B-lymphocytes expressing TLR9 (CD20+ CD289+). Low values of the relative content of peripheral TLR9-positive B-lymphocytes, less than 24.1%, in all women with preeclampsia predict cerebral ischemia in the newborn.

Conclusions: A study of indicators of B-cell differentiation, immunoglobulins, as well as cytokines that regulate the proliferation and differentiation of B-cells did not reveal significant differences in the groups of women with preeclampsia with normal and high body mass index. The increase in the relative content of TLR9-positive cells in the CD20+ B-lymphocyte population in women with preeclampsia and a body mass index of more than 25 kg/m² may be determined by the stimulating effect of molecular patterns released when placental cells and adipose tissue are damaged.

Key words: preeclampsia; overweight; B-lymphocyte population; TLR9; perinatal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в структуре экстрагенитальной патологии одно из ведущих мест занимают болезни эндокринной системы, в том числе ожирение [1]. Распространенным осложнением беременности в этой группе женщин являются преэклампсия (ПЭ) и гестационная артериальная гипертензия. Доказано, что ожирение является одним из значимых факторов риска развития ПЭ у беременных, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) [2, 3]. У беременных женщин с ожирением часто наблюдаются повышенные значения артериального давления с ранних сроков беременности, эндотелиальная дисфункция и нарушение иммунного ответа [4].

Жировая ткань — активный эндокринный и паракринный орган, синтезирующий различные вещества, называемые адипокинами. Они участвуют в процессах метаболизма глюкозы и липидов, ангиогенеза, воспаления и регуляции артериального давления [5]. Жировая ткань — богатый источник провоспалительных цитокинов и белков комплемента,

которые участвуют в патогенезе ПЭ, способствуя экспрессии антиангиогенных факторов у матери [2]. Кроме того, ожирение связано с более высокой частотой патологии плода и новорожденного, а также с долгосрочными последствиями для потомства, включая повышенную заболеваемость аллергией, астмой и нарушениями обмена веществ [6].

В проведенных ранее нами исследованиях у женщин с ПЭ в периферической крови было выявлено повышение относительного содержания В1-клеток, плазмочитов, В-клеток памяти и снижение уровня регуляторных клеток IL-10+ Breg, уровня сывороточных IgM, а также интерлейкинов IL-2 и IL-15, регулирующих пролиферацию В-лимфоцитов [7]. В большом обзоре M. Magatti et al. популяция В-лимфоцитов рассматривается как доминирующий компонент патогенеза ПЭ [8]. Показано, что при ПЭ в периферической крови определяется широкий спектр аутоантител к клеткам различных органов и к компонентам экстрацеллюлярного матрикса [9]. В большинстве исследований отмечается роль популяции В1-клеток и продуцируемых ими аутоантител к рецептору анги-

отензина 1 (AT1) в аутоиммунных реакциях на системном уровне и в плаценте [8, 10]. Все это свидетельствует об участии В-клеток в развитии воспалительных и аутоиммунных реакций при данном осложнении беременности.

Главным источником стимулов, определяющих развитие патологических иммунных реакций при ПЭ, является плацента. Основопологающим звеном плацентарных нарушений выступают плацентарная ишемия и гипоксия, которые в свою очередь запускают процессы высвобождения провоспалительных, антиангиогенных и прокоагулянтных факторов, а также антигенов плодового происхождения, влияющих на активность В-лимфоцитов [11, 12].

Согласно литературным данным, плацента при преэклампсии подвержена митохондриальной дисфункции, а именно окислительному стрессу, ввиду нарушения баланса между прооксидантными и антиоксидантными системами [13, 14]. Митохондриальная дисфункция сопровождается повреждением митохондрий и выбросом большого уровня DAMP (Damage-associated molecular pattern), который является молекулярным паттерном, связанным с повреждениями клеток. Эти молекулы взаимодействуют с Толл-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptor) клеток иммунной системы, активируя их и стимулируя каскад реакций иммунной системы [13, 15]. В-клетки человека экспрессируют несколько TLR (TLR6, TLR7, TLR9, TLR10). Особого внимания заслуживает TLR9, поскольку он экспрессируется в В-клетках человека на высоком уровне. Показано, что нарушение регуляции ответа TLR9 в В-клетках — важный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний [16]. В то же время стимуляция TLR9 В-клеток и активация CD40 индуцируют выработку IL-10 и иммуносупрессивную функцию специфических подпопуляций IL-10⁺ В-клеток [17].

Регуляторные В-клетки (Breg) — достаточно разнообразная клеточная популяция, но большинство их супрессорных эффектов связывают со способностью продуцировать IL-10 [18]. Breg способствуют поддержанию беременности и толерантности к полуаллогенным антигенам плода путем подавления провоспалительных и аутоиммунных реакций [8, 18].

Процессы дифференцировки В-клеток регулируются комплексом цитокинов, важнейшими из которых являются IL-2, IL-5 и IL-15. По данным литературы, в сыворотке периферической крови женщин с ПЭ уровень IL-2 и IL-15 весомерно превышает значения при неосложненной беременности [19, 20]. IL-2 способствует пролиферации В-клеток, усилению секреции антител, а IL-15 регулирует выживание клеток памяти в отсутствие антигена [21]. IL-5 может стимулировать пролиферацию и дифференцировку В1 и В2-лимфоцитов в плазматические клетки [22].

Таким образом, процесс дифференцировки В-лимфоцитов определяется балансом активирующих

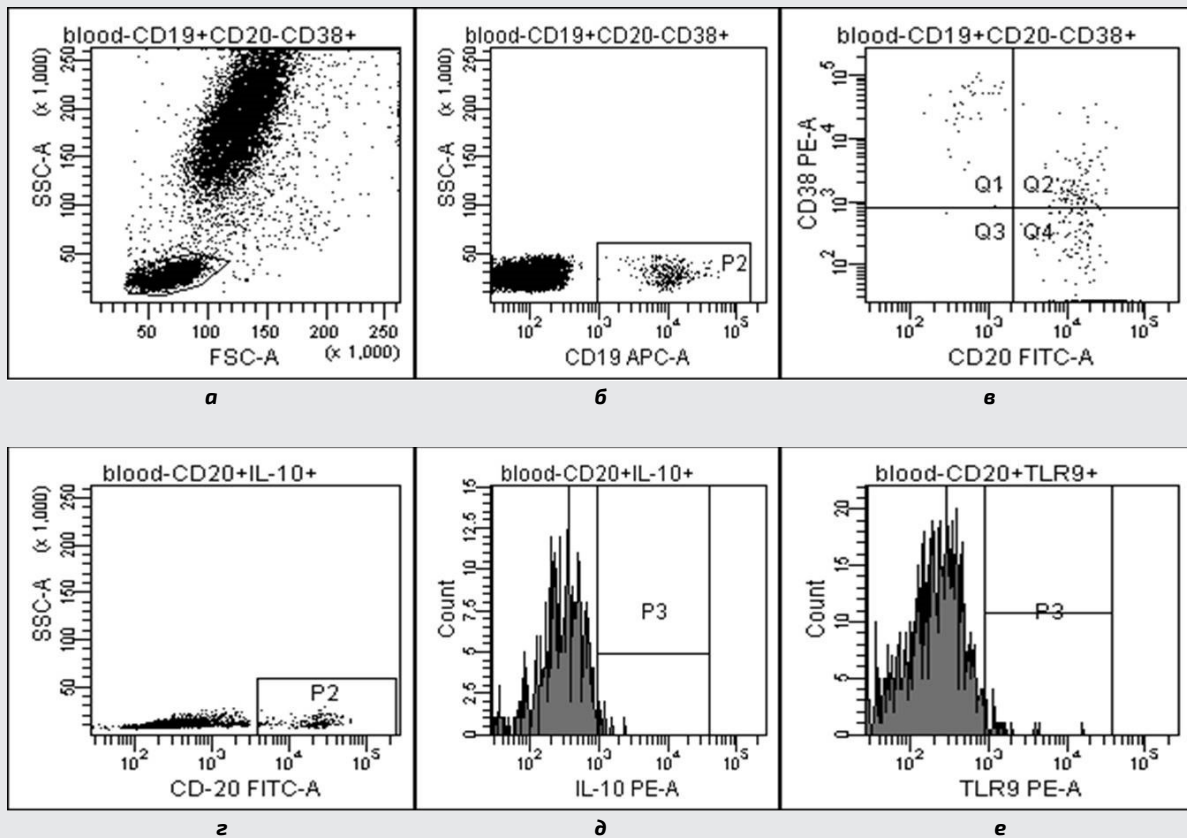
и ингибирующих факторов, уровень экспрессии которых может значительно изменяться при избыточном накоплении жировой ткани. Это определяет актуальность исследования особенностей дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с ПЭ, в том числе возникшей на фоне ХАГ, в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Цель исследования — выявить особенности дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией в зависимости от индекса массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные анамнеза, течения беременности, исходы родов и результаты иммунологического обследования 131 пациентки с преэклампсией, в том числе на фоне ХАГ, родоразрешенной на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России. Первую группу составили 78 беременных с ИМТ более 25 кг/м², вторую — 53 женщины с нормальным ИМТ (менее 25 кг/м²). Критерии включения — беременные с умеренной и тяжелой ПЭ, в том числе возникшей на фоне ХАГ. Критериями исключения стали вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия, сахарный диабет, в том числе гестационный, беременность многоплодная и после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Популяционный и субпопуляционный состав В-клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии в периферической венозной крови, взятой в пробирки, содержащие 2,7% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) из расчета 3 мл крови на 1 мл раствора ЭДТА. Далее к 100 мкл крови прибавляли по 5 мкл соответствующих моноклональных антител и инкубировали 30 мин в темноте при комнатной температуре. Для определения уровня клеток использовали следующее сочетание моноклональных антител: плазматических анти-CD19-APC (клон IM2470, Beckman Coulter, Франция), анти-CD20-FITC (клон ICO-180, ООО «Сорбент», Россия), анти-CD38-PE (клон LS198-4-3, Beckman Coulter, Франция); регуляторных В-клеток — анти-CD20-FITC (клон ICO-180, ООО «Сорбент», Россия) и анти-IL-10-PE (клон JES3-9D7, eBioscience, США); В-клеток анти-CD20-FITC (клон ICO-180, ООО «Сорбент», Россия), экспрессирующих толл-лайк-рецептор 9-го типа (TLR9) анти-CD289-PE (клон eB72-1665, eBioscience, США). Исследование относительного содержания IL-10⁺ Breg проводили по внутриклеточному окрашиванию CD20⁺ лимфоцитов интерлейкином-10 в соответствии с методическим руководством к набору IntraPrep (Beckman Coulter, Франция). В популяции CD20⁺ лимфоцитов определяли уровень клеток, поверхностно экспрессирующих TLR9 (surface, sTLR9+). После инкубации



Определение клеточных популяций В-лимфоцитов

проводился лизис эритроцитов раствором LysingSolution в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя реактива (Becton Dickinson, США). Учет клеток проводили на приборе FACSCantoll (Becton Dickinson, США) в программе FACSDiva. Настройку цитометра для фенотипирования осуществляли по стандартному протоколу с применением изотипического контроля и контроля неокрашенных клеток [23].

На графике прямого и бокового светорассеяния ограничивали область лимфоцитов (первый гейт) (см. рисунок, а) и определяли относительное содержание CD20+, CD19+ клеток в общем пуле лимфоцитов. При построении второго гейта среди всех лимфоцитов ограничивали область клеток, экспрессирующих CD19 (см. рисунок, б) для определения популяции плазмочитов CD19+ CD38+ CD20 (см. рисунок, в), или экспрессирующих CD20 (см. рисунок, г) для определения популяций регуляторных CD20+ IL-10+ клеток (см. рисунок, д) и TLR9-позитивных клеток CD20+ TLR9+ (см. рисунок, е). Уровень клеток рассчитывался как их процентное содержание во втором гейте.

Сывороточное содержание цитокинов IL-2, IL-5,

IL-15 определяли на приборе Luminex200 (Bio-Rad, США) с использованием набора Bio-PlexProHuman-Cytokinepanel, 27-Plex (Bio-Rad, США). Сывороточное содержание IgA, IgM, IgG оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системами «Имуноскрин» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на микропланшетном ридере Multiscan FC (Termo Fisher Scientific, КНР).

Математический анализ полученных данных проводился в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 13.0, MedCalc 7.4.4.1 с использованием персонального компьютера. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 . Используя критерии Колмогорова и Шапиро–Уилка, осуществляли проверку рядов данных на нормальность распределения. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия между группами оценивались по t-критерию Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перценти-

лей — Me (Q25%–Q75%). Если распределение отличалось от нормального, достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин в группах не различался, в первой группе составил 31,9 [26,0–37,0] года, во второй — 31,1 [27,5–35,5] года ($p > 0,05$). Группы были сопоставимы по степени тяжести преэклампсии (табл. 1). Ранняя ПЭ (манифестация гипертензивных расстройств и протеинурии до 34 нед беременности) встречалась в обеих группах без статистически значимых различий (52,8 и 64,0% соответственно, $p > 0,05$). Средний срок родоразрешения в первой группе составил 34,7 [31,40–37,20] нед, во второй — 33,1 [31,2–36,3] нед ($p > 0,05$). Преждевременные роды в первой группе произошли у 57 женщин (73%

случаев), во второй группе — у 40 женщин (75,4% случаев, $p > 0,05$). Перинатальная патология у новорожденных в первой группе отмечена в 76,9% случаев, во второй — в 75,4% ($p > 0,05$). Ведущее место в структуре перинатальной патологии занимало перинатальное поражение центральной нервной системы, в первой группе данная патология отмечена в 58,9% случаев (46 новорожденных), во второй — в 60% (32 новорожденных) ($p > 0,05$).

В ходе оценки иммунного статуса женщин с ПЭ и различным ИМТ не выявлены статистически значимые различия в содержании в периферической крови CD19+ В-лимфоцитов (3,95% [2,38–6,18] и 4,80% [3,50–7,40] соответственно, $p > 0,05$) и CD20+ В-лимфоцитов (4,10% [2,50–7,20] и 5,10% [4,00–7,90] соответственно, $p > 0,05$).

Содержание плазмоцитов и регуляторных клеток в популяции В-лимфоцитов в периферической крови также статистически не различалось ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Степени тяжести преэклампсии в группах, число наблюдений N (%)

Степень тяжести преэклампсии	Женщины с ИМТ более 25 кг/м ² , n=78	Женщины с ИМТ менее 25 кг/м ² , n=53
Умеренная ПЭ	46 (59,0)	33 (62,2)
Тяжелая ПЭ	32 (41,0)	20 (37,8)

Таблица 2

Содержание плазмоцитов, регуляторных клеток и клеток, экспрессирующих sTLR9, в популяции В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией

Показатель, %, Me (Q25%–Q75%)	Женщины с ПЭ и ИМТ более 25 кг/м ²	Женщины с ПЭ и ИМТ менее 25 кг/м ²	p
CD19+ CD20- CD38+	3,35 (1,65–6,95), n=78	4,40 (1,30–9,10), n=53	0,837
CD20+ IL-10+	17 (11,70–21,50), n=78	15,6 (9,10–17,80), n=53	0,412
CD20+ sTLR9+	33,5 (14,8–43,6), n=26	9,7 (4,9–18,6), n=28	0,000

Таблица 3

Содержание IL-2, IL-5, IL-15 в сыворотке периферической крови женщин с преэклампсией

Показатели, пкг/мл, Me (Q25%–Q75%)	Женщины с ИМТ более 25 кг/м ² , n=78	Женщины с ИМТ менее 25 кг/м ² , n=53	p
IL-2	10,05 (3,00–15,62)	9,18 (2,64–14,94)	0,353
IL-5	3,00 (3,00–4,49)	3,00 (3,00–3,10)	0,777
IL-15	41,59 (7,00–57,60)	30,91 (9,11–68,61)	0,820

Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке периферической крови женщин с преэклампсией

Показатели, г/л, Me (Q25%–Q75%)	Женщины с ИМТ более 25 кг/м ² , n=78	Женщины с ИМТ менее 25 кг/м ² , n=53	p
IgA	2,34 (1,85–2,94)	2,51 (2,03–3,04)	0,671
IgG	12,01 (8,32–16,15)	11,37 (7,91–12,89)	0,163
IgM	1,83 (1,17–2,48)	1,54 (1,25–2,61)	0,996

Таблица 5

Содержание sTLR9+ клеток в популяции CD20+ лимфоцитов в группах женщин с преэклампсией, родивших детей с церебральной ишемией и без нее

Содержание sTLR9+ клеток, %, Me (Q25%–Q75%)	Отсутствие церебральной ишемии у новорожденных	Наличие церебральной ишемии у новорожденных	p
Женщины с преэклампсией, n=54	43,00 (33,45–49,90)	11,95 (6,40–16,65)	0,000
Женщины с преэклампсией и ИМТ более 25 кг/м ² , n=26	40,20 (33,45–45,65)	14,80 (10,20–19,80)	0,000
Женщины с преэклампсией и ИМТ менее 25 кг/м ² , n=28	48,05 (37,90–52,10)	7,6 (4,10–15,70)	0,002

При этом у женщин с ПЭ и ИМТ более 25 кг/м² значимо возрастало относительное содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ (см. табл. 2).

Исследование сывороточного содержания цитокинов, регулирующих пролиферацию и функциональную активность В-клеток, показало, что уровень IL-2, IL-5, IL-15 в популяции CD20-позитивных В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией не имел зависимости от ИМТ ($p > 0,05$) (табл. 3).

Содержание иммуноглобулинов основных классов G, A, M в сыворотке периферической крови не имело статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p > 0,05$) (табл. 4).

Учитывая тот факт, что ожирение матери влияет на формирование неонатальной патологии [9], мы провели статистический анализ показателей содержания плазмоцитов, IL-10+ Breg и sTLR9+ В-лимфоцитов в группах женщин с различным ИМТ в зависимости от перинатальной патологии у новорожденных. Это исследование выявило, что только один из показателей — относительное содержание sTLR9+ клеток в популяции CD20+ лимфоцитов — значимо различался при рождении детей с церебральной ишемией (табл. 5).

Результаты исследования показали, что для

всех женщин с ПЭ, в том числе в группах с различным ИМТ, при развитии церебральной ишемии у новорожденных было характерно сниженное содержание sTLR9+ В-лимфоцитов. На основании полученных данных разработан «Способ прогнозирования церебральной ишемии новорожденных от матерей с преэклампсией», отличающийся тем, что в сроке 24–40 нед беременности в периферической крови определяют относительное содержание клеток, экспрессирующих поверхностную форму TLR9 в популяции CD20+ В-лимфоцитов (sTLR9+ В-лимфоциты) и при их значении, равном 24,1% или менее, прогнозируют рождение ребенка с церебральной ишемией с точностью 96,8% (заявка № 2023132785 «Способ прогнозирования церебральной ишемии новорожденных от матерей с преэклампсией»).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный анализ литературы поставил ряд вопросов, на которые мы старались ответить в нашем исследовании. Анализ течения преэклампсии и исхода беременности в группах женщин с различными значениями ИМТ не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах.

Несмотря на то, что повышенный ИМТ ассоциируется с поздним началом преэклампсии [24], мы не выявили зависимости манифестации ПЭ от ИМТ.

В последние годы накопилось много данных о том, что в развитии ПЭ участвуют аномальные иммунные реакции. Однако степень выраженности этих реакций значительно варьирует, в зависимости от сопутствующих «предгравидарных» факторов, одним из которых является избыточная масса тела. Большинство авторов сходится во мнении, что при ожирении в жировой ткани развивается низкоуровневое хроническое воспаление [25–27]. Индукторами воспалительной реакции выступают насыщенные жирные кислоты, лептин, молекулярные паттерны, связанные с гипоксией, повреждением гипертрофированных адипоцитов (Damage associated molecular pattern) [25]. В дополнение к классическим полипептидам адипокинам и цитокинам, адипоциты могут продуцировать и секретировать внеклеточные везикулы, содержащие липиды, белки и ДНК [26]. Предполагается, что внеклеточные везикулы жировой ткани регулируют метаболические и иммунные реакции как в ближайшем микроокружении, так и в отдаленных тканях [28].

В последнее время в литературе появилось много данных об участии популяции В-лимфоцитов в патогенезе преэклампсии. Их роль в реализации воспалительной реакции определяется способностью дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе и аутоантитела; регуляторные В-клетки, ограничивающие чрезмерное развитие иммунного ответа [8, 9, 29]. В ряде работ было показано, что ПЭ сопровождается увеличением содержания и активации периферических и децидуальных В-лимфоцитов [8, 29], ростом популяций В1-лимфоцитов [9], усилением продукции аутоантител и антител к рецептору 1 типа AngII (AT₁R) [7]. Показано, что у беременных с гипертензивными расстройствами изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов ассоциируется с усилением жесткости сосудистой стенки и повышением уровня артериального давления [19]. Среди факторов, провоцирующих активацию клеток иммунной системы у беременных с гипертензивными расстройствами, наиболее значимыми считаются поступающие в кровотоки матери микрочастицы плацентарного, тромбоцитарного и эндотелиального происхождения [30].

Все эти данные свидетельствуют о том, что В-клеточное звено иммунитета у женщин с преэклампсией при ожирении должно испытывать двойное стимулирующее влияние, как со стороны плацентарного компартмента, так и со стороны жировой ткани.

В нашем исследовании содержание В-лимфоцитов, плазмоцитов и регуляторных В-лимфоцитов

в группах женщин с различными значениями ИМТ не различалось. Как известно, стимулировать пролиферацию В-клеток способны IL-2 и IL-5. Кроме того, IL-5 регулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, а IL-15 регулирует выживание клеток памяти в отсутствие антигена [30, 31]. Следовательно, отсутствие значимых изменений в содержании В-лимфоцитов, плазмоцитов и регуляторных В-клеток согласуется с полученными данными о сопоставимых сывороточных уровнях IL-2, IL-5 и IL-15 в сравниваемых группах. В то же время мы отметили рост уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностную форму толл-подобного рецептора 9-го типа, в группе женщин с высокими значениями ИМТ. Скорее всего, изменение данного показателя определяется стимуляцией В-клеток Toll-белками и отражает более высокий уровень их активации в группе женщин с высокими значениями ИМТ.

Толл-подобные рецепторы 9-го типа отвечают за стимуляцию DAMP (Damage-associated molecular pattern), который является молекулярным паттерном, связанным с повреждениями клеток. TLR9 распознает фрагменты ДНК, высвобождаемые из клеток-хозяев [31]. В жировой ткани различные стрессовые факторы высвобождают фрагменты ДНК и/или ядерные белки в виде DAMP из дегенерированных адипоцитов, а способность TLR9 распознавать собственную ДНК может индуцировать воспаление при аутоиммунных заболеваниях [32]. Ранее считалось, что TLR9 является внутриклеточным рецептором распознавания образов (PRR). В настоящее время известно, что локализация TLR9 возможна как внутри эндосом (eTLR9), так и на поверхностной мембране В-клеток (sTLR9) [31, 32]. Существуют также исследования, предполагающие, что sTLR9 может быть своего рода негативным регуляторным фактором для В-клеток, противодействуя чрезмерной активации эндосомальной формы данного рецептора, тем самым ограничивая активацию аутореактивных В-клеток [29, 32]. В связи с этим заслуживает особого внимания установленный нами факт низкого содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, у всех женщин с преэклампсией, родивших детей с церебральной ишемией. Для преэклампсии характерно избыточное поступление в кровотоки матери фетальной ДНК в результате некроза и апоптоза клеток плаценты [12]. Вероятно, при высоком уровне периферических sTLR9+ В-клеток матери сдерживается чрезмерное развитие аутоиммунных реакций в отношении плодово-плацентарных тканей, а при их низком уровне патологические реакции усугубляются. Это может создавать порочный круг поражения плацентарных структур, тем самым способствуя гипоксии плода и формированию церебральной ишемии новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показателей дифференцировки В-клеток, а также цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку В-клеток, не показало значимых различий в группах женщин с преэклампсией с нормальным и высоким индексом массы тела. Однако в группе женщин с индексом массы тела более 25 кг/м² отмечалось повышение относительного содержания TLR9-позитивных клеток в популяции CD20+ В-лимфоцитов, что может определяться стимулирующим воздействием молекулярных паттернов, высвобождающихся при повреждении из клеток плаценты и жировой ткани. В то же время анализ данных показал, что у всех женщин с преэклампсией снижение уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих мембранную форму TLR9, в значительной степени коррелирует с развитием церебральной ишемии у новорожденных. Эти данные свидетельствуют о том, что содержание TLR9-позитивных В-лимфоцитов в периферической крови женщин с преэклампсией в сроки 24–40 нед гестации является прогностическим критерием данной патологии новорожденного.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Серегина Д.С., Николаенков И.П., Кузьминых Т.У. Ожирение — ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов. *Журнал акушерства и женских болезней* 2020; 69(2): 73–82, <https://doi.org/10.17816/JOWD69273-82>.
2. Seryogina D.S., Nikolayenkov I.P., Kuzminykh T.U. Obesity represents a strong pathogenetic link with the pathology of pregnancy and childbirth. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2020; 69(2): 73–82, <https://doi.org/10.17816/JOWD69273-82>.
3. Olson K.N., Redman L.M., Sones J.L. Obesity "complements" preeclampsia. *Physiol Genomics* 2019; 51(3): 73–76, <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00102.2018>.
4. Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., Смирнова Е.В. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014; 14(6): 37–42. Panova I.A., Malysheva A.I., Rokotianskaia E.A., Smirnova E.V. Risk factors for addition of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2014; 14(6): 37–42.
5. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L., Wallace A.M., Greer I.A., Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4231–4237, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020311>.
6. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and obesity — the preventive role of exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(2): 1267, <https://doi.org/10.3390/ijerph20021267>.
7. Царева С.Н., Царев В.П. Роль абдоминального ожирения у беременных в формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Медицинский журнал* 2019; (2): 28–32. Tsareva S.N., Tsarev V.P. The role of abdominal obesity in pregnant women in the formation of placental insufficiency and preeclampsia. *Meditsinskiy zhurnal* 2019; (2): 28–32.
8. Панова И.А., Кудряшова А.В., Панащатенко А.С., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И., Парейшвили В.В., Харламова Н.В. Характер дифференцировки В-лимфоцитов у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности. *Клиническая лабораторная диагностика* 2021; 66(8): 489–495, <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-489-495>. Panova I.A., Kudryashova A.V., Panashchatenko A.S., Rokotyanskaya E.A., Malysheva A.I., Pareishvili V.V., Harlamova N.V. Character of B-lymphocytes differentiation in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2021; 66(8): 489–495, <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-489-495>.
9. Magatti M., Masserdotti A., Cargnoni A., Papait A., Stefani F.R., Silini A.R., Parolini O. The role of B cells in PE pathophysiology: a potential target for perinatal cell-based therapy? *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3405, <https://doi.org/10.3390/ijms22073405>.
10. Мальсагов А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Смирнова Л.Е., Бегизова А.М., Малышева Е.М., Жарков Н.В., Меджитова М.К. Клинико-диагностическое значение определения аутоантител у беременных с преэклампсией. *Проблемы репродукции* 2020; 26(1): 90–94, <https://doi.org/10.17116/repro20202601190>. Malsagov A.A., Tsakhilova S.G., Sakvarelidze N.Yu., Smirnova L.E., Begizova A.M., Malysheva E.M., Zharkov N.V., Medzhitova M.K. The clinical significance of natural autoantibodies for the diagnosis of preeclampsia. *Problemy reprodukcii* 2020; 26(1): 90–94, <https://doi.org/10.17116/repro20202601190>.
11. Yang X., Wang F., Lau W.B., Zhang S., Zhang S., Liu H., Ma X.-L. Autoantibodies isolated from preeclamptic patients induce endothelial dysfunction via interaction with the angiotensin II AT1 receptor. *Cardiovasc Toxicol* 2014; 14(1): 21–29, <https://doi.org/10.1007/s12012-013-9229-8>.
12. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии. *Медицинская иммунология* 2018; 20(4): 485–514, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-485-514>. Kerkeshko G.O., Korenevsky A.V., Sokolov D.I., Selkov S.A. The role of interactions between trophoblast-derived extracellular microvesicles, immune cells and endothelium in pathogenesis of pre-eclampsia. *Meditsinskaya immunologiya* 2018; 20(4): 485–514, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-485-514>.
13. Красный А.М., Грачева М.И., Садекова А.А., Вторушина В.В., Балашов И.С., Кан Н.Е., Боровиков П.И., Кречетова Л.В., Тютюнник В.Л. Комбинированное исследование общей, фетальной ДНК, цитокинов в плазме крови матери при преэклампсии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017; 164(12): 686–691. Krasnyy A.M., Gracheva M.I., Sadekova A.A., Vtorushina V.V., Balashov I.S., Kan N.E., Borovikov P.I., Krechetova L.V., Tyutyunnik V.L. Combined study of total, fetal DNA, cytokines in maternal blood plasma in preeclampsia. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2017; 164(12): 686–691.
14. Кулида Л.В., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И., Панова И.А.,

Майсина А.И. Морфологические и иммуногистохимические изменения плаценты при преэклампсии и их связь с перинатальными исходами. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2019; 19(1): 27–32, <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901127>. Kulida L.V., Rokotianskaia E.A., Malyshkina A.I., Panova I.A., Maisina A.I. Placental morphological and immunohistochemical changes in preeclampsia and their relationship to perinatal outcomes. *Rossiyskii vestnik akushera-ginekologa* 2019; 19(1): 27–32, <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901127>.

14. Marín R., Chiarello D.I., Abad C., Rojas D., Toledo F., Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020; 1866(12): 165961, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165961>.

15. Микаелян А.Г., Марей М.В., Суханова Ю.А., Вишнякова П.А., Булатова Ю.С., Пятаева С.В., Цвиркун Д.В., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Характеристика состава микровезикул крови при физиологической беременности и беременности, осложненной синдромом задержки роста плода. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2019; 7(4): 25–31, <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-14002>. Mikaelyan A.G., Marey M.V., Sukhanova Yu.A., Vishnyakova P.A., Bulatova Yu.S., Pyataeva S.V., Tsvirkun D.V., Tetruashvili N.K., Vysokikh M.Yu. Characteristics of the microvesicle composition in physiological pregnancy and pregnancy complicated by the intrauterine growth restriction. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 7(4): 25–31, <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-14002>.

16. Green N.M., Marshak-Rothstein A. Toll-like receptor driven B cell activation in the induction of systemic autoimmunity. *Semin Immunol* 2011; 23(2): 106–112, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.01.016>.

17. Iwata Y., Matsushita T., Horikawa M., Dilillo D.J., Yanaba K., Venturi G.M., Szabolcs P.M., Bernstein S.H., Magro C.M., Williams A.D., Hall R.P., St Clair E.W., Tedder T.F. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood* 2011; 117(2): 530–541, <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294249>.

18. Glass M.C., Glass D.R., Oliveria J.P., Mbiribindi B., Esquivel C.O., Krams S.M., Bendall S.C., Martinez O.M. Human IL-10-producing B cells have diverse states that are induced from multiple B cell subsets. *Cell Rep* 2022; 39(3): 110728, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110728>.

19. Кудряшова А.В., Панова И.А., Рокотянская Е.А., Панащенко А.С. Сывороточное содержание цитокинов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных. *Российский иммунологический журнал* 2019; 13(2–1): 353–355, <https://doi.org/10.31857/S102872210006625-2>. Kudryashova A.V., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Panashchenko A.S. Serum content of cytokines regulating proliferation and differentiation of lymphocytes in hypertensive disorders in pregnant women. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* 2019; 13(2–1): 353–355, <https://doi.org/10.31857/S102872210006625-2>.

20. Szarka A., Rigó J.Jr., Lázár L., Beko G., Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol* 2010; 11: 59, <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-59>.

21. Kanti Ghosh A., Sinha D., Mukherjee S., Biswas R., Biswas T. IL-15 temporally reorients IL-10 biased B-1a cells toward IL-12

expression. *Cell Mol Immunol* 2016; 13(2): 229–239, <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.08>.

22. Kim H.S., Lee M.B., Lee D., Min K.Y., Koo J., Kim H.W., Park Y.H., Kim S.J., Ikutani M., Takaki S., Kim Y.M., Choi W.S. The regulatory B cell-mediated peripheral tolerance maintained by mast cell IL-5 suppresses oxazolone-induced contact hypersensitivity. *Sci Adv* 2019; 5(7): eaav8152, <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav8152>.

23. Хайдуков С.В. Подходы к стандартизации метода проточной цитометрии для иммунофенотипирования. Настройка цитометров и подготовка протоколов для анализа. *Медицинская иммунология* 2007; 9(6): 569–574, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-6-569-574>. Khaidukov S.V. Approaches to standardization of the flow cytometry method for cells immunophenotyping. Cytometers adjustment and preparation of protocols for analysis. *Meditsinskaya immunologiya* 2007; 9(6): 569–574, <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-6-569-574>.

24. Robillard P.-Y., Dekker G., Scioscia M., Saito S. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(25): S867–S875, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.019>.

25. Khanna D., Khanna S., Khanna P., Kahar P., Patel B.M. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus* 2022; 14(2): e22711, <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>.

26. Keller S., Sanderson M.P., Stoek A., Altevogt P. Exosomes: from biogenesis and secretion to biological function. *Immunol Lett* 2006; 107(2): 102–108, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.09.005>.

27. Huang Z., Xu A. Adipose extracellular vesicles in intercellular and inter-organ crosstalk in metabolic health and diseases. *Front Immunol* 2021; 12: 608680, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.608680>.

28. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А. и др. Иммунологические механизмы развития гестоза. Иваново; 2008. Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu., Panova I.A. et al. *Immunnnye mekhanizmy razvitiya gestoza* [Immune mechanisms of development of gestosis]. Ivanovo; 2008.

29. Lima J., Cambridge G., Vilas-Boas A., Martins C., Borrego L.M., Leandro M. Serum markers of B-cell activation in pregnancy during late gestation, delivery and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol* 2019; 81(3): e13090, <https://doi.org/10.1111/aji.13090>.

30. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 709–760, <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842>.

31. Gilliet M., Cao W., Liu Y.-J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(8): 594–606, <https://doi.org/10.1038/nri2358>.

32. Mielcarska M.B., Bossowska-Nowicka M., Toka F.N. Cell surface expression of endosomal toll-like receptors—A necessity or a superfluous duplication? *Front Immunol* 2020; 11: 620972, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620972>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

З.С. Хизриева, аспирант 2-го года обучения по специальности «Акушерство и гинекология» ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново;

А.В. Кудряшова, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново;

И.А. Панова, д.м.н., профессор, зав. отделом акушерства и гинекологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново;

Е.А. Рокотянская, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт мате-

ринства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново;

К.Д. Рукавишников, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново.

Для контактов: Хизриева Заира Сайпутдиновна,
e-mail: Zaira_Khizrieva@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА С ЭКСТРАКТОМ ПРОСТАТЫ И α -АДРЕНОБЛОКАТОРОМ В КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616.65–007.61:615.36

3.1.13 — урология; 3.1.9 — хирургия

Поступила 20.04.2024

Н. А. Нашивочникова, А. В. Крупин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель — оценка эффективности комбинированного препарата с экстрактом простаты и α -адреноблокатором Простатекс Плюс в терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей легкой и средней степени тяжести, ассоциированными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материалы и методы. В наблюдательном исследовании приняли участие 168 мужчин от 50 до 71 года (средний возраст $59,4 \pm 3,7$ года) с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии простаты. Первую клиническую группу составили 85 пациентов, в качестве консервативной терапии у них применялся препарат Простатекс Плюс в течение 20 дней. В контрольной группе ($n=83$) назначался препарат Тамсулозин перорально. Анализ эффективности включал в себя оценку динамики клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных обследований, а также данных анкетирования по валидным анкетам IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, симптомов нижних мочевых путей), МИЭФ (Международный индекс эректильной функции), шкалы симптомов NIH-CPSI.

Результаты. В клинической группе снизилось среднее количество баллов по шкале IPSS, характеризующих ирритативную симптоматику, а также обструктивные симптомы. В группе контроля аналогичная динамика зафиксирована в отношении ирритативной симптоматики, а обструктивные симптомы статистически значимо не изменились. В обеих группах отмечено снижение выраженности ноктурии. Более значимую положительную динамику в отношении симптомов нижних мочевых путей в клинической группе на фоне применения комбинированного препарата с экстрактом простаты и α -адреноблокаторов можно объяснить снижением не только ирритативной симптоматики, но и жалоб, обусловленных обструкцией, связанной как с динамическим компонентом, так и с воспалительными изменениями в тканях простаты. Также отмечена эффективность терапии в отношении эректильной функции по шкале МИЭФ.

Заключение. Согласно результатам наблюдательного исследования, применение комбинированного препарата Простатекс Плюс сопровождалось достоверным уменьшением симптомов нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, и повышением качества жизни данных пациентов, а также улучшением эректильной функции, увеличением скорости потока мочи и уменьшением объема остаточной мочи.

Ключевые слова: ДГПЖ; предстательная железа; симптомы нижних мочевых путей; Простатекс Плюс; экстракт простаты; регуляторные пептиды; α -адреноблокатор; лечение.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF USING A COMBINATION DRUG WITH PROSTATE EXTRACT AND AN α -BLOCKER IN THE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

N. A. Nashivochnikova, A. V. Krupin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purpose of the study — evaluation of the effectiveness of a combined drug with prostate extract and the α -blocker Prostatex Plus in the treatment of patients with mild to moderate lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia.

Materials and methods: The observational study involved 168 men aged 50 to 71 years (mean age 59.4 ± 3.7 years) with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. The first clinical group consisted of 85 patients; they used the drug Prostatex Plus as conservative therapy for 20 days. In the control group ($n=83$), the drug Tamsulosin was prescribed orally. The effectiveness analysis included an assessment of the dynamics of the clinical picture, the results of laboratory and instrumental examinations, as well as survey data using valid IPSS questionnaires (International Prostate Symptom Score), IIEF (International Index of Erectile Function), and NIH-CPSI symptom scales.

Results: In the clinical group, the average number of points on the IPSS scale, characterizing irritative symptoms, as well as obstructive symptoms, decreased. In the control group, similar dynamics were recorded in relation to irritative symptoms, and obstructive symptoms did not undergo a statistically significant change. In both groups there was a decrease in the severity of nocturia. More significant positive dynamics in relation to symptoms of the lower urinary tract in the clinical group against the background of the use of a combined drug with prostate extract and α -blockers can be explained by a decrease not only in irritative symptoms, but also in complaints caused by obstruction associated with both the dynamic component and inflammatory ones changes in prostate tissue. The effectiveness of therapy in relation to erectile function according to the IIEF scale was also noted.

Conclusions: According to the results of an observational study, the use of the combined drug Prostatex Plus was accompanied by a significant reduction in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and an increase in the quality of life of these patients, as well as improvement in erectile function, an increase in the speed of urine flow and a decrease in the volume of residual no urine.

Key words: BPH; prostate gland; symptoms of urinary tract diseases; Prostatex Plus; prostate extract; regulatory peptides; α -adrenoblocker; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — заболевание полиэтиологической природы, связанное с избыточной пролиферацией периуретральной железистой зоны предстательной железы и приводящее к возникновению симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [1, 2].

Симптомы нижних мочевых путей неспецифичны и могут сопровождать различные заболевания [3]. По статистике, около половины пациентов с ДГПЖ отмечают ирритативную симптоматику, у 15% выявляются обструктивные симптомы, и около трети мужчин имеют смешанную клинику. Выраженность клинических проявлений ДГПЖ зависит от ряда патогенетических факторов [4]. В развитии императивных расстройств мочеиспускания у мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие гиперплазии про-

статы значимую роль играет снижение кровотока в стенке мочевого пузыря, а впоследствии и развивающаяся ишемия детрузора, которая в дальнейшем приводит к ультраструктурным изменениям в мочевом пузыре и атрофии уретелия [5, 6].

Стимуляция α -адренорецепторов, возникающая в результате роста ДГПЖ, приводит к повышению тонуса гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы. Этот механизм, по мнению большинства исследователей, отвечает за развитие динамической обструкции и ирритативных симптомов при ДГПЖ [7–9]. В свою очередь компрессия уретры гиперплазированной тканью предстательной железы обуславливает развитие механического компонента обструкции. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока кро-

ви, что приводит к апоптозу гладкомышечных клеток мочевого пузыря и изменению функции детрузора [10]. Энергетическая гипоксия мочевого пузыря может быть обусловлена не только наличием ДГПЖ, но и общими процессами «старения». При этом гемодинамические изменения предстательной железы сопровождаются нарушением как секреторной, инкреторной, так и моторной ее функции [11]. Отек простаты на фоне нарушенной гемодинамики сопровождается депонированием крови в микроциркуляторном русле предстательной железы, что еще больше усугубляет первичную ишемию ее тканей [12, 13].

Патогенетически гиперплазия простаты — это совокупность действия факторов, приводящих к сдвигу тканевого равновесия в предстательной железе в сторону пролиферации [14].

О роли воспалительного фактора в патогенезе ДГПЖ стали говорить еще в начале прошлого столетия [15]. Согласно современным взглядам, при хроническом воспалении в тканях простаты создается порочный круг: воспалительные клетки стимулируют рост собственных клеток простаты посредством секреции цитокинов; простатические клетки также способствуют избыточной секреции провоспалительных факторов, что приводит к дальнейшей прогрессии роста предстательной железы [16].

С другой стороны, метаболические факторы и изменения баланса половых гормонов действуют синергически и участвуют в патогенезе ДГПЖ. Дислипидемия, гормональный дисбаланс, как правило, связанный со снижением уровня тестостерона, инициируют воспаление предстательной железы, тем самым стимулируя пролиферативные процессы в тканях простаты и поддерживая выраженность СНМП, ассоциированных с ДГПЖ [17].

Современные взгляды на особенности функционирования и сложную рецепторную организацию нижних мочевых путей существенно изменили подходы к лечению пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Симптомы обструкции чаще всего являлись ведущими и определяли выбор хирургического способа лечения ДГПЖ. Однако за последние 30 лет прослеживается тенденция к уменьшению числа оперативных вмешательств по поводу гиперплазии простаты — доля пациентов, прибегнувших к хирургическому лечению, в настоящее время не превышает 25% [18].

Наиболее широкое применение получила медикаментозная терапия. Она показана больным ДГПЖ легкой и средней степени тяжести с неосложненной симптоматикой и направлена не только на купирование СНМП, но и на предупреждение прогрессирования заболевания [18]. Ввиду сложного патогенеза ДГПЖ медикаментозная терапия должна не только обладать противовоспалительным, антипролиферативным действием, но и способствовать восстанов-

лению микроциркуляции тканей предстательной железы.

Согласно современным клиническим рекомендациям, к основным препаратам, используемым в терапии ДГПЖ, относятся α -адреноблокаторы (α -АБ), ингибиторы 5 α -редуктазы, М-холинолитики при выраженных ирритативных СНМП у мужчин с отсутствием инфравезикальной обструкции, агонисты β 3-адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, препараты из растительного и животного сырья и аналоги вазопрессина [19].

Зачастую первой линией лекарственной терапии являются α -АБ — из-за быстрого начала действия, направленного как на симптомы обструкции (динамический компонент), так и на симптомы раздражения, из-за высокой эффективности, в том числе при больших объемах простаты, из-за небольшого количества нежелательных явлений. Современные α -АБ имеют большую доказательную базу эффективности и высокий профиль безопасности [20]. С момента опубликования M. Caine, A. Pfau и S. Perlberg (1976) материалов об эффективности α -АБ при лечении ДГПЖ в мире исследовано более 20 лекарственных препаратов с подобным действием. Самым популярным из них стал тамсулозин [21]. Для него характерно максимальное сродство к α 1A-адренорецепторам, как по показателю относительной связывающей активности препарата, так и по значениям константы ингибирования [22–26].

Весьма перспективным и давно изучаемым направлением консервативной терапии ДГПЖ является использование цитомединов. Это низкомолекулярные пептиды, выполняющие функции внутри- и межклеточных регуляторов, получаемые из тканей животных. Основная задача цитомединов — организация слаженной и последовательной работы группы клеток в целях восстановления и нормализации функции тех органов и тканей, из которых они были получены [27].

Пептиды — это класс молекул естественного происхождения, отвечающих за поддержание гомеостаза и нормальное функционирование организма в целом. Тканевые пептидные экстракты получили наименование «пептидные биорегуляторы», или «биорегуляторные пептиды», обладающие системным действием на такие важнейшие процессы организма, как метаболические, иммунные, гемодинамические, коагуляционные и др. Так называемый пептидом, уникальный состав пептидов, которым обладают любые органы и ткани, стабилен в здоровом состоянии и изменяется при патологии [27].

Механизм действия цитомединов заключается в их транспорте в ткани предстательной железы, который ничем не затруднен из-за «родственного» происхождения простатических пептидов. Попадая в клетку предстательной железы, цитомедины свободно проникают из цитоплазмы в ядро клетки, да-

лее, встраиваясь в ДНК, запускают образование матричной РНК (мРНК), тем самым обеспечивая активацию синтеза собственных регуляторных белков, влияющих на нормальные процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток предстательной железы [28].

Биологические эффекты регуляторных пептидов связаны с их противовоспалительным и антиэкссудативным действием, что обеспечивает улучшение микроциркуляции в тканях простаты. Восстановление нормальной трофики тканей — значимый фактор успешного лечения воспалительных заболеваний. Влияние животного экстракта предстательной железы на состояние гемодинамики обусловлено несколькими факторами: уменьшением степени отека, лейкоцитарной инфильтрации предстательной железы, нормализацией секреторной функции эпителиальных клеток, увеличением числа лецитиновых зерен в секрете ацинусов. Уменьшение тромбообразования, антиагрегантной активности также препятствует развитию тромбоза венул в предстательной железе [29, 30]. Простатические пептиды способны воздействовать на функцию мочевого пузыря, стимулируя его мышечный тонус, что весьма важно для больных урологического профиля [31]. Простатические пептиды могут проникать через мембраны клеток и служить переносчиками препаратов до терапевтических мишеней [32–34].

При лечении ДГПЖ применяются разнообразные лекарственные препараты животного происхождения. Одним из них является новый комбинированный препарат Простатекс Плюс. Его активные вещества — комплекс водорастворимых биологически активных пептидов и α -АБ тамсулозин, селективно блокирующий постсинаптические α 1A-адренорецепторы гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры.

Цель работы — оценка эффективности препарата Простатекс Плюс в терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей легкой и средней степени тяжести, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательном исследовании приняли участие 168 мужчин в возрасте от 50 до 71 года (средний возраст $59,4 \pm 3,7$ года) с СНМП на фоне доброкачественной гиперплазии простаты. У всех пациентов отмечены СНМП с преобладанием ирритативного компонента, в том числе частые ночные позывы к мочеиспусканию (от 2 до 5 мочеиспусканий за ночь).

Критериями включения в исследование были наличие легкой и средней степени тяжести расстройств мочеиспускания, суммарный балл по шкале IPSS

(The International Prostate Symptom Score) не более 19, уровень простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке не выше 3,5 нг/мл, объем простаты при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) более 35 см³, объем остаточной мочи не более 50 мл, максимальная объемная скорость мочеиспускания не менее 7 мл/с при объеме мочеиспускания в интервале от 150 до 250 мл.

Критерии исключения — острые инфекции мочевых путей, тяжелые симптомы нижних мочевых путей (суммарный балл по шкале IPSS более 19), признаки почечной недостаточности, нейрогенный характер нарушений мочеиспускания, злокачественные новообразования мочевых путей и предстательной железы, наличие показаний к оперативному лечению ДГПЖ.

Все пациенты были распределены в две группы. Первую, клиническую группу, составили 85 пациентов в возрасте от 51 до 70 лет (средний возраст $60,2 \pm 3,1$ года). 48 пациентов первой группы имели сопутствующую патологию в стадии компенсации (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа), в связи с чем принимали ранее рекомендованные соответствующими специалистами препараты. Всем пациентам клинической группы был назначен препарат с экстрактом предстательной железы и тамсулозином Простатекс Плюс. Он применялся в течение 20 дней, ректально — по 1 свече 1 раз в сутки после самопроизвольного опорожнения кишечника или клизмы. После введения суппозитория пациенту рекомендовалось находиться в постели в течение 30–40 мин. До начала терапии пациенты не использовали препараты с экстрактом предстательной железы и α -АБ.

Во 2-й группе контроля ($n=83$) пациентам назначался препарат Тамсулозин перорально (0,4 мг однократно в сутки), длительность применения α -АБ также составляла 20 дней и дольше. Эта группа включала пациентов от 50 до 71 года (средний возраст $59,3 \pm 3,2$ года), 42 пациента имели сопутствующую патологию в стадии компенсации (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), получали соответствующее постоянное лечение. Терапию по поводу ДГПЖ пациенты 2-й группы, включенные в исследование, ранее также не получали.

Результаты оценивали через 20 дней от начала применения препаратов.

Пациенты обеих групп выполняли 2 визита: визит включения и визит динамического наблюдения (через 20 дней от начала терапии). В ходе визитов проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, в том числе пальцевое ректальное исследование, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи; на визите включения определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА) крови для исключения риска онкологической патологии простаты.

СНМП оценивались с помощью анкетирования по шкалам IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы, симптомов нижних мочевых путей), симптомов NIH-CPSI (индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдром тазовых болей у мужчин). Количество баллов по шкале IPSS от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях; от 8 до 19 — об умеренных нарушениях; от 20 до 35 — о тяжелых симптомах болезни. В качестве дополнительного метода используется определение индекса качества жизни (QoL).

Для оценки клинических симптомов и качества жизни пациентам предлагалась шкала симптомов NIH-CPSI. На основании подсчета баллов после заполнения анкеты индекс общей оценки симптомов классифицируют как:

- незначительные — 0–14 баллов;
- умеренные — 15–29 баллов;
- тяжелые — 30–43 балла.

При этом «оценка выраженности симптомов» классифицируется как:

- незначительно выраженные симптомы — 0–9;
- средне выраженные симптомы — 10–18;
- тяжелые симптомы — 19–31.

Индекс качества жизни складывался из пунктов 7, 8 и 9 анкеты NIH-CPSI.

Эректильную функцию оценивали по международному индексу эректильной функции (МИЭФ) от 10 до 25 баллов. Опросник МИЭФ содержит вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на сексуальной жизни в течение последнего времени.

Оценка результатов:

21–25 баллов — эректильная дисфункция отсутствует;

16–20 баллов — эректильная дисфункция легкой степени;

11–15 баллов — эректильная дисфункция умеренной степени;

5–10 баллов — выраженная эректильная дисфункция.

Всем пациентам выполнены урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ) ПЖ с определением объема остаточной мочи, ультразвуковое исследование мочевого пузыря для оценки наличия «средней доли» простаты и камней в его полости.

Достоверность различий определяли непараметрическим критерием Манна–Уитни, статистически значимыми считали различия при вероятности больше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ всех составляющих нарушения мочеиспускания у пациента (ирритативные симптомы, наличие обструкции, ноктурия) и суммарный балл по шкале IPSS позволяет не только оценить тяжесть СНМП, но и в совокупности с другими результатами обследования определить дальнейшую тактику лечения.

При анализе анкет IPSS было выявлено, что пациенты обеих групп до начала терапии имели умеренно выраженные симптомы нарушенного мочеиспускания (табл. 1), с превалированием ирритативной симптоматики. На фоне использования препарата Простатекс Плюс в клинической группе суммарный балл у пациентов статистически значимо снизился, среднее значение индекса симптомов уменьшилось на 7 баллов по шкале IPSS, что фактически соответствовало переходу в легкую форму течения заболевания ($p < 0,05$). В группе контроля на фоне применения перорального Тамсулозина также отмечено значительное снижение суммарного балла (в среднем на 6 баллов) (см. табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели шкалы IPSS и оценка качества жизни пациентов

Показатели, (баллы, M±m)	Визит включения		20 дней терапии	
	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83
Ирритативные симптомы (сумма баллов по вопросам 1, 3, 5)	8,9±0,4	8,5±0,9	4,3±0,4*	4,8±0,8*
Обструктивные симптомы (сумма баллов по вопросам 2, 4, 6)	3,7±0,3	3,4±0,5	1,2±0,5*	2,9±0,7
Ноктурия (баллы, вопрос 7)	2,9±0,3	2,7±0,1	1,2±0,2*	1,5±0,1*
Сумма баллов	13,9±2,5	14,2±1,9	6,9±0,2*	8,1±0,3*
Индекс качества жизни	4,5±0,6	4,7±0,4	1,7±0,3*	2,3±0,2*

* — статистическая достоверность, $p < 0,05$.

Таблица 2

Оценка клинических симптомов и качества жизни по шкале NIH-CPSI

Показатели, (баллы, M±m)	Визит включения		20 дней терапии	
	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83
Индекс общей оценки симптомов	15,8±1,6	16,1±1,4	8,29±2,5*	9,5±3,1*
Индекс оценки выраженности симптомов	11,8±1,1	11,6±1,3	6,3±0,2*	9,5±0,7
Индекс качества жизни	5,5±0,2	5,7±0,1	2,3±0,4*	3,6±0,8*

* — статистическая достоверность, $p < 0,05$.

Однако при более детальном анализе результатов по шкале IPSS обращает на себя внимание более выраженная положительная динамика и в отношении ирритативной симптоматики (вопросы 1, 3, 5 шкалы IPSS), и особенно в отношении обструктивного компонента (вопросы 2, 4, 6 шкалы IPSS) в клинической группе (см. табл. 1). В группе же контроля среднее количество баллов, характеризующих ирритативную симптоматику, снизилось не так значительно, а обструктивные симптомы статистически значимо не изменились (см. табл. 1).

В ходе исследования отмечено и снижение выраженности ноктурии (см. табл. 1).

Более значимую положительную динамику в отношении выраженности СНМП в клинической группе на фоне применения комбинированного препарата с экстрактом простаты и α -АБ можно объяснить снижением не только ирритативной симптоматики, но и жалоб, обусловленных обструкцией, связанной как с динамическим компонентом, так и с воспалительными изменениями в тканях простаты. Выраженностью СНМП прежде всего и объясняется низкая оценка качества жизни пациентов (см. табл. 1), которая значимо повышалась спустя 20 дней от начала терапии в клинической группе. В контрольной группе хотя и на фоне менее выраженной динамики, особенно в отношении обструктивной симптоматики, также наблюдалось достоверное изменение данного показателя.

В отношении клинических симптомов и качества жизни пациентов по шкале симптомов NIH-CPSI обращает на себя внимание снижение общей степени выраженности симптомов фактически в два раза в клинической группе (табл. 2). Это обусловлено более выраженным купированием не только ирритативных симптомов, но и обструктивных проявлений на фоне применения комбинированного препарата с экстрактом простаты и α -АБ.

По данным анамнеза, до начала терапии у всех пациентов наблюдалась той или иной степени выра-

женности эректильная дисфункция. У 62 из 85 пациентов клинической группы (72,9%) и у 65 из 83 мужчин контрольной группы (78,3%) отмечено снижение как адекватных, так и спонтанных эрекций, у 54 (63,5%) и 58 (69,9%) соответственно — снижение либидо, у 10 (11,7%) и 8 (9,6%) — преждевременная эякуляция, которая чаще наблюдалась у пациентов до 53 лет. До лечения у всех больных обеих групп оценка по шкале МИЭФ не достигала 19 баллов. После терапии препаратом Простатекс Плюс было отмечено повышение МИЭФ в среднем на 3 балла (с $17,3 \pm 1,2$ до $19,9 \pm 1,5$ балла), в группе контроля средний балл по шкале МИЭФ изменился незначительно (с $16,9 \pm 0,8$ до $17,2 \pm 0,3$).

О снижении ирритативной симптоматики и уменьшении обструкции, прежде всего за счет ликвидации ее динамического компонента, в клинической группе свидетельствовало существенное повышение скорости потока и объема выделенной мочи по результатам урофлоуметрии, а также уменьшение почти в два раза количества остаточной мочи в мочевом пузыре по результатам УЗИ (табл. 3). Не было отмечено статистически значимого влияния препарата с экстрактом простаты и α -АБ на объем простаты по данным ТрУЗИ (см. табл. 3).

При этом в группе контроля на фоне применения перорального Тамсулозина также отмечена положительная динамика в отношении среднего объема выделенной мочи при мочеиспускании (см. табл. 3), что прежде всего связано с купированием ирритативной симптоматики в результате действия α -АБ. Однако в отношении объема остаточной мочи, максимальной скорости мочеиспускания отмечена менее выраженная динамика по сравнению с группой пациентов, в лечении которых применяли комбинированный препарат с экстрактом простаты и α -АБ.

Отмечена хорошая переносимость препарата. Побочные реакции на применение Простатекс Плюс с экстрактом простаты и α -АБ не зарегистрированы.

Основные лабораторные и инструментальные показатели пациентов
(трансректальное УЗИ предстательной железы, урофлоуметрия)

Показатели, (баллы, М±m)	Визит включения		20 дней терапии	
	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83	Клиническая группа, n=85	Группа контроля, n=83
Объем предстательной железы, см ³	52,1±7,1	49,1±5,9	49,2±6,8	48,7±6,5
Объем остаточной мочи, см ³	42,5±15,5	40,2±10,5	20,5±5,6*	32,2±15,1
Макс. скорость мочеиспускания, мл/с	9,5±1,3	8,8±1,4	13,8±2,3*	10,2±1,1
Объем выделенной мочи, мл	118±10,5	121±9,5	175±15,8*	158±10,7*

* — статистическая достоверность, $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам наблюдения, применение препарата Простатекс Плюс сопровождалось достоверным уменьшением выраженности СНМП и улучшением качества жизни больных, а также увеличением скорости потока и объема выделенной мочи и уменьшением объема остаточной мочи. Данный эффект препарата прежде всего обусловлен противовоспалительным действием его компонентов и способностью α -АБ, входящего в состав Простатекс Плюс, уменьшать уретральное сопротивление за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры простаты и уретры, улучшать кровоснабжение мочевого пузыря, влияя таким образом на устранение динамического компонента инфравезикальной обструкции.

Применение препарата Простатекс Плюс у пациентов с СНМП легкой и средней степени тяжести, ассоциированными с ДГПЖ, сопровождалось положительной динамикой в отношении суммарного балла оценки пациентом своего состояния по шкале NIH-CPSI, что может свидетельствовать о снижении воспалительного процесса в предстательной железе в целом, благодаря действию простатических пептидов. Кроме того, показатели, полученные при анкетировании (шкала МИЭФ), демонстрировали улучшение и эректильной функции пациентов.

При этом анализ данных большинства критериев клинической эффективности (суммарный балл по шкалам IPSS, NIH-CPSI) показывает, что сочетание в препарате Простатекс Плюс пептидов предстательной железы и α -АБ приводит к более выраженному и стабильному эффекту, по сравнению с пациентами контрольной группы, где использовался только Тамсулозин. Кроме того, положительная динамика в клинической группе может быть

связана со способностью пептидов легко и быстро проникать через мембраны клеток и служить переносчиками препаратов до терапевтических мишеней [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдательное исследование свидетельствует об эффективности и патогенетической оправданности применения препаратов экстракта простаты в комбинации с α -адреноблокаторами в консервативном лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, заинтересованных в быстром положительном эффекте в отношении выраженности симптомов нижних мочевых путей и улучшении эректильной функции. Простатекс Плюс может быть рекомендован к широкому применению в терапии пациентов с легкими и средней степени тяжести симптомами нижних мочевых путей, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы практикующими урологами по зарегистрированным для препарата показаниям.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. *Урология* 2006; 3(Приложение): 4–18, <https://doi.org/10.18565/uro.2017.3-supplement.4-18>. Pushkar' D.Yu., Rasner P.I. Symptoms of the lower urinary tract and benign prostatic hyperplasia. *Urologiia* 2006; 3(Suppl): 4–18, <https://doi.org/10.18565/uro.2017.3-supplement.4-18>.
2. European Association of Urology; Workshop Committee

- of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). *Chronic prostatitis workshop*. Bethesda, MD, 7–8 December; 1995.
3. European Association of Urology. *Guidelines management of non-neurogenic male LUTS*. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
 4. Корнеев И. А., Алексеева Т. А., Аль-Шукри С. Х., Пушкарь Д. Ю. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования. *Урологические ведомости* 2016; 6(1): 5–9, <https://doi.org/10.17816/uroved615-9>. Korneyev I. A., Alexeeva T. A., Al-Shukri S. H., Pushkar D. Yu. Lower urinary tract symptoms in male population of the Russian Federation North-Western Region: analysis of population study results. *Urologicheskie vedomosti* 2016; 6(1): 5–9, <https://doi.org/10.17816/uroved615-9>.
 5. Ершов Е. В. Оценка кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом. *Нефрология* 2007; 11(1): 103–107, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-103-107>. Ershov E. V. Evaluation of prostate blood circulation in patients with chronic prostatitis. *Nefrologiya* 2007; 11(1): 103–107, <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-1-103-107>.
 6. Васильев А. Ю., Громов А. И. Цветовое доплеровское картирование с использованием энергетического доплера в оценке патологии предстательной железы. *Военно-медицинский журнал* 1997; 318(40): 33–37. Vasil'ev A. Yu., Gromov A. I. Color Doppler mapping using energy Doppler in the assessment of prostate pathology. *Voенно-medit'sinskiy zhurnal* 1997; 318(40): 33–37.
 7. Chappie C. R. Tamsulosin: tolerability in older and young symptomatic BPH patients. *J Urol* 1996; 155(575A): A1057.
 8. Faure C., Pimoule C., Vallencien G., Langer S. Z., Graham D. Identification of alpha 1-adrenoceptor subtypes present in the human prostate. *Life Sci* 1994; 54(21): 1595–1605, [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)90031-0).
 9. Roehrborn C. G., Van Kerrebroeck P., Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003; 92(3): 257–261, <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04309.x>.
 10. Есилевский Ю. М. *Реография органов мочеполовой системы*. М: Медпресс-Информ; 2004; 248 с. Esilevskiy Yu. M. *Reografiya organov mocheполовой системы* [Rheography of the genitourinary system]. Moscow: Medpress-Inform; 2004; 248 p.
 11. Молочков В. А., Илыш И. И. *Хронический уретрогенный простатит*. М: Медицина; 1998. Molochkov V. A., Ilysh I. I. *Khronicheskiy uretrogennyy prostatit* [Chronic urethrogenic prostatitis]. Moscow: Meditsina; 1998.
 12. Zlotta A. R., Egawa S., Pushkar D., Lockwood G., Sykes J., van der Kwast T. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men. *Fur Urol* 2014; 66(4): 619–622, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.026>.
 13. Nickel J. C., Roehrborn C. G., O'Leary M. P., Bostwick D. G., Somerville M. C., Rittmaster R. S. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Fur Urol* 2008; 54(6): 1379–1384, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.026>.
 14. Roehrborn C. G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2008; 20(Suppl 3): S11–S18, <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.55>.
 15. Moore R. A. Inflammation of the prostate gland. *J Urol* 1937; (38): 173–182.
 16. Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N., Terry S., Sirab N., Vacherot F., Maillé P., Allory Y., de la Taille A. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009; 69(16): 1774–1780, <https://doi.org/10.1002/pros.21027>.
 17. Vignozzi L., Morelli A., Sarchielli E., Comeglio P., Filippi S., Cellai I., Maneschi E., Serni S., Gacci M., Carini M., Piccinni M. P., Saad F., Adorini L., Vannelli G. B., Maggi M. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol* 2012; 212(1): 71–84, <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289>.
 18. Раснер П. И., Пушкарь Д. Ю. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты. *Русский медицинский журнал* 2021; (20). Rasner P. I., Pushkar' D. Yu. Treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: modern international standards. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2021; (20).
 19. *Российские клинические рекомендации «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы»*; 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/6_1. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii "Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy"*; 2020 [Russian clinical guidelines "Benign prostatic hyperplasia"; 2020]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/6_1.
 20. Сивков А. В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium medicum* 2003; 5(1): 9–18. Sivkov A. V. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Consilium medicum* 2003; 5(1): 9–18.
 21. Caine M., Pfaу A., Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1976; 48(4): 255–263.
 22. Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU Int* 2005; 95(Suppl 4): 29–36, <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05485.x>.
 23. Van Dijk M. M., de la Rosette J. J. M. C. H., Michel M. C. Tamsulosin — modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Therapy* 2006; (3): 237–246.
 24. McConnell J. D., Roehrborn C. G., Bautista O. M., Andriole G. L. Jr., Dixon C. M., Kusek J. W., Lepor H., McVary K. T., Nyberg L. M. Jr., Clarke H. S., Crawford E. D., Diokno A., Foley J. P., Foster H. E., Jacobs S. C., Kaplan S. A., Kreder K. J., Lieber M. M., Lucia M. S., Miller G. J., Menon M., Milam D. F., Ramsdell J. W., Schenkman N. S., Slawin K. M., Smith J. A.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387–2398, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030656>.
 25. Lepor H. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group. *Urology* 1995; 45(3): 406–413, [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)80008-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)80008-9).
 26. Nickel J. C., Sander S., Moon T. D. A meta-analysis of the

vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008, 62(10): 1547–1559, <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01880.x>.

27. Foster S.R., Hauser A.S., Vedel L., Strachan R.T., Huang X.P., Gavin A.C., Shah S.D., Nayak A.P., Haugaard-Kedström L.M., Penn R.B., Roth B.L., Bräuner-Osborne H., Gloriam D.E. Discovery of human signaling systems: pairing peptides to G protein-coupled receptors. *Cell* 2019; 179(4): 895–908. e21, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.010>.

28. Федореева Л. И., Киреев И. И., Хавинсон В. Х., Ванюшин Б. Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченых пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК in vitro. *Биохимия* 2011; 76(11): 1505–1516. Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in hela cells and in vitro specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA. *Biokhimiya* 2011; 76(11): 1505–1516.

29. Боровец С. Ю., Горбачев А. Г., Аль-Шукри С. Х., Рыбалов М. А. К патогенетическому обоснованию курсового лечения пептидными биорегуляторами больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Нефрология* 2015; 19(4): 108–111. Borovets S.Y., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.H., Rybalov M.A. To pathogenetic substantiation of peptide bioregulators treatment courses in patients with benign prostatic hyperplasia. *Nefrologiya* 2015; 19(4): 108–111.

30. Кузьмин И. В., Боровец С. Ю., Горбачев А. Г., Аль-Шукри С. Х. Простатический биорегуляторный полипептид простатилен: фармакологические свойства и опыт 30-летнего клинического применения в урологии. *Урологические ведомости* 2020; 10(3): 243–258, <https://doi.org/10.17816/uroved42472>. Kuzmin I.V., Borovets S.Y., Gorbachev A.G., Al-Shukri S.H. Prostatic bioregulatory polypeptide prostatilen: pharmacological properties and 30-year experience of clinical application in urology. *Urologicheskie vedomosti* 2020; 10(3): 243–258, <https://doi.org/10.17816/uroved42472>.

31. Карпов Е. И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов. *Русский медицинский журнал* 2017; 25(27): 1992–1996. Karpov E.I. A modern view on the treatment of lower urinary tract syndrome: cytomedines as a class of drugs. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 25(27): 1992–1996.

32. Richard J.P., Melikov K., Vives E., Ramos C., Verbeure B., Gait M.J., Chernomordik L.V., Lebleu B. Cell-penetrating peptides. A reevaluation of the mechanism of cellular uptake. *J Biol Chem* 2003; 278(1): 585–590, <https://doi.org/10.1074/jbc.M209548200>.

33. Liu J., Afshar S. In vitro assays: friends or foes of cell-penetrating peptides. *Int J Mol Sci* 2020; 21(13): 4719, <https://doi.org/10.3390/ijms21134719>.

34. Vasconcelos L., Pärn K., Langel U. Therapeutic potential of cell-penetrating peptides. *Ther Deliv* 2013; 4(5): 573–591, <https://doi.org/10.4155/tde.13.22>.

35. Sawant R., Torchilin V. Intracellular transduction using cell-penetrating peptides. *Mol Biosyst* 2010; 6(4): 628–640, <https://doi.org/10.1039/b916297f>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н. А. Нашивочникова, к. м. н., доцент кафедры урологии им. Е. В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
А. В. Крупин, к. м. н., ассистент кафедры урологии им. Е. В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Нашивочникова Наталья Алексеевна,
e-mail: dom17.doctor@mail.ru

ХАРАКТЕР ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПО ПОВОДУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

УДК 616.366–002–003.7–089.87–089.168.1–036.8(045)

3.1.9 — хирургия

Поступила 19.02.2024

В. Э. Федоров¹, Б. С. Харитонов¹, А. Д. Асланов², О. Е. Логвина², М. А. Готыжев²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, Саратов;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова» Министерства образования РФ, Нальчик

Цель исследования — улучшение результатов диагностики и лечения желчнокаменной болезни, острого калькулезного холецистита в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 65 человек, ранее оперированных по поводу острого калькулезного холецистита (группа А). Для сравнения взяты 54 пациента с желчнокаменной болезнью, которым холецистэктомия не проводилась (группа Б). В группах сравнивали величину индекса боли, частоту ее локализации, клинических признаков диспепсии, данные фиброгастродуоденоскопии с гистологическим исследованием слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты. После холецистэктомии индекс боли у пациентов снизился в 2 раза. Установлено, что в послеоперационном периоде нелокализованный болевой синдром возникает у 52,3% больных, боль в правом подреберье после холецистэктомии уменьшилась в 2 раза: с 66,7 до 32,8%; но увеличилось число больных с такими признаками диспепсии, как тошнота, отрыжка и метеоризм. Обнаружено, что с увеличением длительности отдаленного послеоперационного периода болевой синдром сохраняется на уровне 14 баллов по шкале С. Bloechle et al., диспептические нарушения с течением времени не нарастают. Выявленные до операции морфологические изменения слизистой пищевода, желудка и 12-перстной кишки также сохраняются.

Заключение. Последствиями холецистэктомии становятся изменения морфологической структуры слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которые характеризуются воспалением, эрозиями слизистой и рефлюкс-гастритом с появлением дис- и метаплазии. Полученные сведения о клинко-эндоскопических изменениях желудочно-кишечного тракта расценены не как осложнение послеоперационного периода, а как перестройка системы пищеварения, возникшая после удаления желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; холецистэктомия; диспепсические расстройства; послеоперационный период; постхолецистэктомический синдром.

THE NATURE OF LONG-TERM RESULTS AFTER GALLBLADDER REMOVAL FOR GALLSTONE DISEASE

V. E. Fedorov¹, B. S. Kharitonov¹, A. D. Aslanov², O. E. Logvina², M. A. Gotyzev²

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov;

²Kabardino-Balkarian State University named after K. M. Berbekov, Nalchik

Purpose of the study — improving the results of diagnosis and treatment of cholelithiasis, acute calculous cholecystitis in the postoperative period.

Materials and methods: We examined 65 people who had previously been operated on for acute calculous cholecystitis (group A). For comparison, 54 patients with cholelithiasis who did not undergo cholecystectomy were taken (group B). The groups compared the value of the pain index, the frequency of its localization, clinical signs of dyspepsia, fibrogastroduodenoscopy data with histological examination of the mucous membrane of the esophagus, stomach and duodenum.

Results: After cholecystectomy, the pain index in patients decreased by 2 times. It was found that in the postoperative period, non-localized pain syndrome occurs in 52.3% of patients; pain in the right hypochondrium after cholecystectomy decreased by 2 times: from 66.7 to 32.8%; but the number of patients with such signs of dyspepsia as nausea, belching and flatulence has increased. It was found that with increasing duration of the long-term postoperative period, the pain syndrome remained at a level of 14 points on the C. Bloechle et al. scale, dyspeptic disorders did not increase over time. The morphological changes in the mucous membrane of the esophagus, stomach and duodenum identified before surgery are also preserved.

Conclusion: The consequences of cholecystectomy are changes in the morphological structure of the mucous membrane of the esophagus, stomach and duodenum, which are characterized by inflammation, erosion of the mucosa and reflux gastritis with the appearance of dysplasia and metaplasia. The information obtained about clinical and endoscopic changes in the gastrointestinal tract was regarded not as a complication of the postoperative period, but as a restructuring of the digestive system that arose after removal of the gallbladder.

Key words: cholelithiasis; cholecystectomy; dyspeptic disorders; postoperative period; postcholecystectomy syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире наблюдаются высокие цифры заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Рост данной патологии продолжается, не снижается количество разнообразных осложнений [1, 2]. У таких пациентов при определении показаний к хирургическому вмешательству отдается предпочтение малоинвазивным способам, но встречаются случаи лечения калькулезного холецистита и с использованием лапаротомии [3, 4].

Выполнение холецистэктомии (ХЭ) даже малоинвазивным способом не гарантирует отсутствие развития в последующем разнообразной симптоматики, связанной с нарушением пищеварения. После операции на желчных путях пациент может чувство-

вать определенные болевые симптомы, локализующиеся в верхних этажах брюшной полости, которые наблюдаются с частотой до 40% случаев; воспалительные изменения слизистой этих отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) бывают настолько распространенными, что их встречаемость достигает 84,6% [1]. Выявленные признаки отражают перестройку функций пищевода, желудка, кишечника и поджелудочной железы после удаления желчного пузыря [5, 6].

Изменение динамики поступления желчи в двенадцатиперстную кишку после ХЭ сопровождается повышением содержания микроорганизмов в двенадцатиперстной кишке, а воспаление слизистой верхних отделов ЖКТ влечет за собой развитие симптомов дискинезии; одновременно происходит сни-

жение функциональной способности сфинктеров пищеварительного канала с клиническими признаками расстройств работы кишечника [7–9].

Публикации о стадийном прогрессировании осложнений холецистохоледохолитиаза [10, 11] позволяют предположить, что ЖКТ после ХЭ подвергается таким изменениям, которые можно назвать этапом реабилитации. Его характеристика и возникающие в таких случаях причинно-следственные изменения остаются недостаточно изученными.

Цель — совершенствование диагностики и результатов хирургического лечения острого калькулезного холецистита в отдаленном послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели возникла необходимость определения интенсивности и характера клиничко-морфологической симптоматики у пациентов в отдаленные сроки после лапароскопической ХЭ. Поэтому на кафедре госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», расположенной на базе экстренного хирургического отделения ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ КБР, проанализированы данные 65 пациентов, которым ранее выполнялась видеолапароскопическая ХЭ по поводу ЖКБ, острого калькулезного холецистита (группа А).

Возраст оперированных колебался от 38 до 72 лет, в среднем составил $55 \pm 3,4$ года. Мужчин было 14 (21,5%), женщин — 51 (78,5%).

Критериями включения в исследование являлись: а) наличие в анамнезе лапароскопической ХЭ по поводу ЖКБ, острого калькулезного холецистита; б) возраст больных от 30 до 75 лет; в) отсутствие сопутствующих заболеваний в тяжелой форме или на стадии декомпенсации; г) сроки выполнения хирургического вмешательства от 1 года и более, т.е. пациенты, находящиеся на «окончательном» этапе послеоперационного периода.

Критерии исключения: а) возраст менее 30 лет и более 75 лет; б) сопутствующие или фоновые заболевания в стадии обострения или декомпенсации; в) послеоперационный период до 1 года; г) интраоперационные сложности, травмы и ранения билиарного дерева при удалении желчного пузыря в анамнезе; д) послеоперационные осложнения, развившиеся в ближайшие сроки после удаления желчного пузыря.

Для сравнения взяты данные 54 неоперированных пациентов с ЖКБ, хроническим калькулезным холециститом (группа Б). Их средний возраст составлял $54 \pm 4,9$ года. Мужчин было 13 (24,1%), женщин — 41 (75,9%).

Таким образом, обе группы были схожи по диагнозам, гендерным и возрастным параметрам.

Сначала у больных обеих групп оценивали боль

Таблица 1

Шкала боли С. Bloechle et al. (1995) (или визуальная аналоговая шкала, ВАШ)

Признак	Характеристика	Оценка
Частота приступов боли	Нет	0
	Несколько раз в течение года (2–12 раз/год)	25
	Несколько раз в месяц (24–50 раз/год)	50
	Несколько раз в неделю (100–200 раз/год)	75
	Ежедневно (более 300 раз/год)	100
Интенсивность боли	Нет	0
	Невыносимая	100
Потребность в анальгетиках для устранения боли	Нет	0
	Аспирин	1
	Трамадол	15
	Бупренорфин Морфин	80 100
Длительность нетрудоспособности	Нет	0
	1–7 дней	25
	До 1 мес	50
	До 365 дней в году	75
	Постоянно	100

Примечания: 1. При использовании более одного анальгетика потребность в них для устранения боли приравнивается к 100 (максимальная оценка), при наличии непрерывной боли она также оценивается в 100 баллов; оценка по шкале производится путем суммирования по всем четырем признакам, а индекс боли рассчитывается по формуле: общая сумма/4; чем выше оценка, тем интенсивнее боль. 2. Такой характеристики, как продолжительность приступа боли и ее локализация, в шкале нет.

Таблица 2

Локализация болевого синдрома у обследуемых пациентов (%)

Локализация боли	Группа А, n=65	Группа Б, n=54
По всему животу	52,3±6,1*	11,1±1,4
Правое подреберье	32,3±3,2*	66,7±6,8
Эпигастрий	15,4±1,9*	22,2±2,9

* — $p < 0,05$.

Таблица 3

Частота различных видов диспепсических расстройств в группах А и Б (%)

Симптом	Группа А, n=65	Группа Б, n=54
Рвота	4,6±0,6*	11,5±2,0
Метеоризм	31,3±4,8	29,6±3,9
Горечь во рту	12,3±1,1*	31,5±5,9
Тошнота	44,6±4,9	38,8±6,2
Отрыжка	46,2±5,2	37,0±6,0

* — $p < 0,05$.

по шкале С. Bloechle et al. (визуальной аналоговой шкале, ВАШ), которая ранее использовалась у пациентов с хроническим панкреатитом для количественного измерения (табл. 1) [12, 13].

Одновременно определялась частота локализации боли.

Затем у оперированных пациентов обеих групп устанавливалась частота рвоты и признаков диспепсии: метеоризма, горечи во рту, тошноты, отрыжки.

Всем больным обязательно выполняли фиброгастроудоденоскопию (ФГДС), при которой сразу делали прицельную биопсию.

Для определения *H. pylori* применялся гистобактериоскопический метод, который дополнялся быстрым уреазным тестом.

Характеристика, классифицирование, определение дизайна исследования и рациональных методов анализа данных проводились на кафедре хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета.

Исследования выполнялись на компьютере с использованием пакета прикладных программ Excel 2013. Графические построения производились в пакетах программ Excel 2013 и Word 2013. При статистической обработке использовался метод доверительных интервалов с применением коэффициента Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследований обнаружено, что интенсивность боли по шкале С. Bloechle et al. в группе А составляла $14,1 \pm 2,7$ балла. В группе Б индекс боли был на уровне $35,2 \pm 4,3$ балла ($p < 0,05$).

У 34 пациентов группы А имелись нелокализованные боли по всем отделам живота, у 21 — умеренные боли в правом подреберье, у 10 — боль в эпигастрии (табл. 2). В группе Б у 6 пациентов также наблюдались нелокализованные боли по всем отделам живота, у 36 — боль локализовалась в правом подреберье (видимо, это было связано с воспалительными изменениями в желчном пузыре и приступом желчной колики), у 12 — имела боль в эпигастрии.

Жалобы на рвоту (табл. 3) в группе А предъявляли 7 пациентов, в группе Б таких симптомов было больше в 2 раза — 8. Метеоризм встречался чаще в группе А: 20 случаев против 16 в группе Б. Горечь во рту была более чем в 2 раза реже в группе А (8 случаев), чем в группе Б (17 случаев). Тошнота в группе А наблюдалась чаще: 29 случаев против 21 в группе Б. Отрыжка у больных группы А также возникала чаще: 30 случаев против 31 в группе Б.

Поскольку как до, так и после ХЭ имелись клинические признаки изменений верхних отделов ЖКТ, было решено определить характер изменений с помощью эндоскопии (табл. 4). В группе А больных хро-

Таблица 4

Характер и частота эндоскопических изменений в верхних отделах желудочно-кишечного тракта в группах А и Б (%)

Результаты биопсии	Группа А, n=65	Группа Б, n=54
Хронический дуоденит	27,7±2,0	31,4±3,9
Диффузный атрофический гастрит	36,9±3,4	40,7±4,1
Рефлюкс-гастрит	41,5±5,0	46,3±3,5
Хронический эзофагит	24,6±3,3	25,9±3,1

Таблица 5

Морфологические исследования слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в группах в зависимости от длительности отдаленного послеоперационного периода (%)

Биоптаты слизистой верхних отделов пищеварительного тракта	Подгруппа А1, n=34	Подгруппа А2, n=31
Хронический эзофагит с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией	12,3±1,7	11,7±2,0
Распространенный атрофический гастрит	35,3±3,2	32,3±2,7
Гастрит с частичной атрофией желез	18,5±3,0	14,8±3,4
Хронический рефлюкс-гастрит	61,8±5,7	58,1±4,3
Дисплазия и метаплазия желудка	38,2±4,2	32,3±2,7
Хронический дуоденит	44,1±3,2	38,7±3,1

ническим дуоденитом было 18 человек, в группе Б — 17. Диффузный атрофический гастрит в группе А наблюдался в 24 случаях против 22 в группе Б. Рефлюкс-гастрит, связанный с дуоденальным забросом в желудок, в группе А зарегистрирован в 27 случаях, в группе Б — в 25. Хронический эзофагит в группе А обнаружен у 16 больных, в группе Б — у 14.

При сравнении эндоскопических данных статистически значимых отличий у про- и неоперированных пациентов не отмечено.

На 2-м этапе исследований анализировалась динамика отдаленных послеоперационных эндоскопических симптомов и их гистологическая верификация. Для этого пациенты группы А разделены на подгруппы в зависимости от срока, прошедшего от момента выполненной операции. К группе А1 отнесли 34 пациента (52,3%), у которых с момента холецистэктомии прошло от 1 года до 3 лет. Группу А2 составил 31 пациент (47,7%), у кого послеоперационный период длился 3 года и более.

При сравнении морфологической картины биоптатов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки в обеих подгруппах обнаружались признаки воспалительных и диспластических изменений верхних отделов ЖКТ (табл. 5).

Хронический эзофагит с признаками умеренной

лимфоцитарной инфильтрации в подгруппе А1 был выявлен у 8 обследованных, а в группе А2 — у 6. Распространенный атрофический гастрит в подгруппе А1 наблюдался у 12 больных, в подгруппе А2 — у 10; гастрит с признаками частичной атрофии желез слизистой желудка в подгруппе А1 наблюдался у 12 больных, а в подгруппе А2 — у 8. Дуоденальный заброс желчи в желудок с развитием рефлюкс-гастрита в подгруппе А1 встречался у 21 больного, а в подгруппе А2 — у 18. Дисплазия и метаплазия слизистой желудка наблюдалась почти одинаково часто в подгруппах А1 и А2: 13 и 10 пациентов соответственно. Гистологическая картина, свойственная хроническому дуодениту, присутствовала у 15 больных подгруппы А1 и у 12 пациентов подгруппы А2 (см. табл. 5).

Уреазный тест в подгруппе А1 был отрицательным у 12 пациентов (35,3±4,1%), а в подгруппе А2 — у 10 (32,3±2,8%, $p>0,05$). Наличие *H. pylori* в кокковой форме в подгруппе А1 было выявлено в 7 случаях (20,6±1,7%), в подгруппе А2 — в 9 (29,0±2,3%, $p>0,05$).

При сравнении морфологических данных, определенных при биопсии, выяснилось, что частота изменений слизистой различных отделов ЖКТ различается несущественно, а полученные данные статистически достоверных различий не имеют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее послеоперационные клинические симптомы изменений верхних отделов ЖКТ и эндоскопические признаки воспаления и дисплазий в них после удаления желчного пузыря рассматривались гастроэнтерологами как факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка, опухолей пищевода и желудка; для их профилактики назначались схемы медикаментозной коррекции [1, 5, 7].

В то же время для хирургов наличие каких-либо абдоминальных симптомов в отдаленном периоде после удаления желчного пузыря являетсястораживающим фактором и невольно заставляет вспомнить об осложнениях ХЭ. Все они были классифицированы по P.Clavien et al. (2004), L.M. Napolitano (2018), а они рассматривали их как любое отклонение от нормального послеоперационного течения [14, 15]. Несколько другое мнение у В.М. Тимербулатова и соавт. (2018): «нормальное послеоперационное течение — это определенные параметры состояния пациента во время пребывания больного в стационаре, если физиологическое состояние больного укладывается в пределы общепринятых констант функционирования человеческого организма» [16]. Ясности оно не добавляет. Отметим, что «отклонение и общепринятые константы» могут означать различные физиологические пределы. Получается, что понятия «нормальное» течение послеоперационного периода и «осложнения хирургического лечения» имеют между собой нечеткую грань.

Именно поэтому временные параметры нашего исследования послеоперационного периода начинаются только через год после хирургического вмешательства, когда уже ясно, что развития ранних осложнений оперативного лечения уже не произошло, а причин для поздних нет. Данный период вполне можно рассматривать как очередной, следующий реабилитационный этап течения ЖКБ, начинающийся после удаления желчного пузыря. Полученные в клинике данные подтверждают это.

ХЭ значительно улучшила качество жизни больных. Индекс боли по C.Bloechle et al. (1995) после удаления желчного пузыря снизился более чем в 2 раза: с $35,2 \pm 4,3$ до $14,1 \pm 2,7$ балла ($p < 0,05$), т.е. стал близок к минимуму. Частота, интенсивность болевого синдрома, потребность в анальгетиках после операции свелись к минимуму. Нетрудоспособность вообще не имела места. Боль в зоне операции, в правом подреберье, уменьшилась. В группе А ее частота была более чем в 2 раза меньше: после операции она составляла $32,3 \pm 3,2\%$, а в группе сравнения — $66,7 \pm 6,8$. Это серьезный аргумент для того, чтобы рассматривать полученные в клинике результаты клинико-эндоскопических исследований как нормальные.

Очевидно, что функциональные расстройства ЖКТ после операции не могут не сохраняться, но не должны и нарастать. При этом они всегда проявляются в виде болей в животе. У 34 (52,3%) обследованных в клинике больных, перенесших ХЭ, в отдаленном послеоперационном периоде выявлялся нелокализованный болевой синдром в верхних отделах живота, что более соответствует признакам перестройки верхних отделов пищеварительного тракта. По полученным данным, частота таких симптомов, как тошнота, метеоризм, отрыжка, горечь во рту, существенных изменений не претерпевала.

Выявленные при эндоскопии изменения слизистой верхних отделов пищеварительного тракта также указывают на обратимые, функциональные изменения ЖКТ. По сравнению с неоперированными больными существенно не изменяется число хронических дуоденитов. Рефлюкс-гастрит, диффузный атрофический гастрит и хронический эзофагит в сравниваемых группах встречались одинаково часто.

Частота отрицательного уреазного теста после ХЭ не снизилась, что может также свидетельствовать об имеющемся инфицировании желудка *H. pylori* в обеих сравниваемых группах.

ХЭ при ЖКБ и остром холецистите, по сути, операция вынужденная (удаление органа). Она, несомненно, показана и излечивает от воспаления в желчевыводящей системе. Но при сравнении клинических, эндоскопических и морфологических изменений в различные сроки отдаленного послеоперационного периода (подгруппы А1 и А2) отмечается сохранение воспалительных изменений верхних отделов ЖКТ, что подтверждено при биопсии. То есть с течением времени развивается не осложнение, а следующий этап ЖКБ — реабилитационный период, при котором на фоне отсутствия желчного пузыря формируются новые условия для пищеварения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленный послеоперационный период после удаления желчного пузыря по поводу желчнокаменной болезни сопровождается дисфункцией пищеварительного тракта — клинически она проявляется индексом боли по C.Bloechle et al. в 14 баллов, изменениями ее локализации и диспептическими явлениями.

Клинико-эндоскопические и подтверждающие их гистологические изменения верхних отделов пищеварительного тракта являются следствием удаления желчного пузыря, но не являются послеоперационными осложнениями, поскольку сопровождаются снижением индекса боли, изменениями ее локализации и ненарастающими функциональными расстройствами пищеварения в виде симптомов диспепсии.

Клинически выявленные и эндоскопически под-

твержденные изменения желудочно-кишечного тракта можно расценить как нормальный послеоперационный период с развитием перестроечных адаптационных реакций желудочно-кишечного тракта после удаления желчного пузыря, а не как развитие патологического состояния — постхолецистэктомического синдрома.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? *Лечащий врач* 2011; (2): 58–66. Vovk E.I. Gallstone disease in the XXI century: what's new? *Lechashchiy vrach* 2011; (2): 58–66.
2. Кукош М.В., Федоров В.Э., Логвина О.А. Эпидемиологические особенности течения неопухолевой механической желтухи (сравнительный клинико-статистический обзор). *Медицинский альманах* 2019; (3–4): 102–109. Kukosh M.V., Fedorov V.E., Logvina O.A. Epidemiologic features of the course of non-tumor mechanical jaundice (comparative clinical and statistical review). *Medicinskij al'manah* 2019; (3–4): 102–109.
3. Ревিশвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2019; (3): 88–97, <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>. Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Oloviannyi V.E. Emergency surgery in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2019; (3): 88–97, <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>.
4. Федоров В.Э., Харитонов Б.С., Асланов А.Д., Логвина О.Е. Периоперационная профилактика тромбогеморрагических осложнений у больных калькулезным холециститом и механической желтухой. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2021; 180(6): 34–42, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-34-42>. Fedorov V.E., Kharitonov B.S., Aslanov A.D., Logvina O.E. Perioperative prevention of thrombohemorrhagic complications in patients with calculous cholecystitis and obstructive jaundice. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* 2021; 180(6): 34–42, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-6-34-42>.
5. Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахипов М.М., Берестимов Г.Т. и др. Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020; 13(2): 205–219, <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036>. Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T. et al. A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on the materials of the Advisory Board held on May 4, 2019 in Almaty, Kazakhstan). *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* 2020; 13(2): 205–219, <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.036>.
6. Печерских М.В., Ефремова Л.И. Внутривенный холестаз и его коррекция у больных хроническим некалькулезным холециститом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022; (10): 32–38, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-32-38>. Pecherskikh M.V., Efremova L.I. Intrahepatic cholestasis and its correction in patients with chronic non-calculous cholecystitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2022; (10): 32–38, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-32-38>.
7. Яшнов А.А., Ханина Ю.С. О роли *Helicobacter pylori* при желчнокаменной болезни. *Acta biomedica scientifica* 2012; 4(Прил): 124. Yashnov A.A., Khanina Y.S. On the role of *Helicobacter pylori* in cholelithiasis. *Acta biomedica scientifica* 2012; 4(Suppl): 124.
8. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; (8): 4–11. Zimmerman J.S. Postcholecystectomy syndrome, its nature, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; (8): 4–11.
9. Гусева Л.В., Брехов Е.И., Бурдина Е.Г., Васильченко С.А., Минушкин О.Н. Патология органов пищеварения у больных после холецистэктомии (хирургические аспекты). *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2019; (1): 24–31. Guseva L.V., Brekhov E.I., Burdina E.G., Vasilchenko S.A., Minushkin O.N. Pathology of the digestive system in patients after cholecystectomy (surgical aspects). *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik* 2019; (1): 24–31.
10. Федоров В.Э., Харитонов Б.С., Масляков В.В., Логвина О.Е., Нарыжная М.С. Особенности течения механической желтухи, обусловленной осложнениями желчнокаменной болезни. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2020; 179(3): 48–57, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-3-48-57>. Fedorov V.E., Haritonov B.S., Masljakov V.V., Logvina O.E., Naryzhnaja M.C. Features of mechanical jaundice course caused by complications of bile disease. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* 2020; 179(3): 48–57, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-3-48-57>.
11. Федоров В.Э., Харитонов Б.С., Асланов А.Д., Логвина О.Е., Масляков В.В. Пути улучшения результатов лечения больных желчнокаменной болезнью и механической желтухой. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова* 2021; 16(2): 48–52, https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_48. Fedorov V.E., Haritonov B.S., Aslanov A.D., Logvina O.E., Masljakov V.V. Ways to improve the results of treatment of patients with cholelithiasis and mechanical jaundice. *Vestnik NMKhTs im. N.I. Pirogova* 2021; 16(2): 48–52, https://doi.org/10.25881/20728255_2021_16_2_48.
12. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхакоев С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: лечение абдоминальной боли. *Доктор.Ру* 2017; (2): 38–45. Khatkov I.Ye., Mayev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseyenko S.A. et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: treatment of abdominal pain. *Doktor. Ru* 2017; (2): 38–45.
13. Bloechle C., Izbicki J.R., Knoefel W.T., Kuechler T., Broelsch C.E. Quality of life in chronic pancreatitis — results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas* 1995; 11(1): 77–85, <https://doi.org/10.1097/00006676-199507000-00008>.
14. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; 240(2): 205–213, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
15. Napolitano L.M. Sepsis 2018: definitions and guideline

changes. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19(2): 117–125, <https://doi.org/10.1089/sur.2017.278>.

16. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2018; (9): 62–67, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090162>. Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov M.V. Classification of surgical complications. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2018; (9): 62–67, <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018090162>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

В.Э. Федоров, д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

Б.С. Харитонов, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирур-


гии и онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов;

А.Д. Асланов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик;

О.Е. Логвина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик;

М.А. Готыжев, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик.

Для контактов: Федоров Владимир Эдуардович,
e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru



К ВОПРОСУ О МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЗАХ БЕДРЕННО-ИНФРАИНГВИНАЛЬНЫХ ШУНТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УДК 616–005.6

3.1.9 — хирургия; 3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия

Поступила 30.01.2024

Н. И. Глушков, Т. С. Зеленина, Д. А. Галицкий, П. Д. Пузряк, В. Ю. Гаврилов, М. А. Иванов, А. Н. Звягинцева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Цель исследования — изучение метаболических изменений при послеоперационных тромбозах бедренно-инфраингинальных шунтов у больных периферическим атеросклерозом.

Материалы и методы. Наблюдались 160 пациентов после инфраингинального шунтирования. У 22 из них выявлен тромбоз шунта (основная группа). Были изучены особенности коморбидной патологии, а также ведущие характеристики основного заболевания и периоперационные показатели, в том числе состояние путей притока и оттока, кровопотеря, нюансы гемодинамики, наличие повторных вмешательств.

Результаты. В результате исследования было выявлено, что тромбозы шунтов встречались чаще у лиц с метаболическими отклонениями. Играли роль и такие обстоятельства, как объем кровопотери и степень ишемии.

Заключение. Таким образом, на возникновение тромбозов инфраингинальных шунтов влияют периоперационная кровопотеря, экстренность вмешательства, а также метаболические расстройства на фоне проявлений атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: периферический атеросклероз; реконструктивные вмешательства; инфраингинальное шунтирование; тромбоз шунта.

ON THE ISSUE OF METABOLIC CHANGES DURING POSTOPERATIVE THROMBOSIS OF FEMORAL-INFRAINGUINAL SHUNTS IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ATHEROSCLEROSIS

N. I. Glushkov, T. S. Zelenina, D. A. Galitsky, P. D. Puzdryak, V. Yu. Gavrilov, M. A. Ivanov, A. N. Zvyagintseva

North-Western state medical University, I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg

The purpose of this study is to study metabolic changes during postoperative thrombosis of femoral-infrainguinal shunts in patients with peripheral atherosclerosis.

Materials and methods. The study was based on observations of 160 patients after infrainguinal bypass surgery. Shunt thrombosis was detected in 22 of them (main group). The features of comorbid pathology were studied, as well as the leading characteristics of the underlying disease and perioperative indicators, incl. condition of the inflow and outflow pathways, blood loss, hemodynamic nuances, the presence of repeated interventions.

Results. As a result of the study, it was revealed that shunt thrombosis was more common in people with metabolic abnormalities. Circumstances such as the volume of blood loss and the degree of ischemia also played a certain role.

Conclusion. Thus, the occurrence of thrombosis of infrainguinal shunts is influenced by perioperative blood loss, the urgency of the intervention, as well as metabolic disorders against the background of manifestations of the atherosclerotic process.

Key words: peripheral atherosclerosis; reconstructive interventions; infrainguinal shunting; shunt thrombosis.

ВВЕДЕНИЕ

Реваскуляризация при периферическом атеросклерозе осуществляется многопланово: выполняются открытые, гибридные, эндоваскулярные вмешательства и их разновидности. Несмотря на преимущества и высокую частоту использования эндоваскулярных методов, шунтирующие операции остаются «золотым стандартом» из-за возможности адекватного восстановления кровотока и хороших отдаленных результатов лечения. При этом инфраингинальные шунтирующие вмешательства невозможно назвать минимально инвазивными из-за вероятности опасных осложнений, к которым относятся тромбозы шунтов [1].

Причины возникновения тромбозов при шунтирующих операциях изучаются давно. Предрасполагающие к тромбообразованию факторы — это в том числе сопутствующие заболевания, среди которых сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия [1].

Цель настоящего исследования — изучение обстоятельств риска тромбозов инфраингинальных шунтов в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы легли наблюдения за 160 пациентами, которым осуществлялось инфраингинальное аутовенозное шунтирование *in situ* или реверсированной веной. У 22 больных (основная группа) в ран-

нем послеоперационном периоде (первые 30 сут) развился тромбоз шунта. В 138 наблюдениях данное осложнение отмечено не было (группа контроля). В клинических группах проспективно регистрировали и ретроспективно анализировали особенности коморбидности и атеросклеротического поражения, приток и отток, выраженность ишемии, объем кровопотери, значения гемодинамики, варианты повторных вмешательств, неблагоприятные периоперационные кардиоваскулярные события. В отдаленные сроки (до 5 лет после операции) регистрировалась первичная проходимость оперированного сегмента.

Первичной конечной точкой в раннем послеоперационном периоде считали тромбоз оперированного сегмента, вторичной конечной точкой — число окклюзий на уровне шунтов в отдаленные сроки после вмешательства.

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) диагностировали при уровне гликированного гемоглобина более 6,5% и/или при получении пациентом соответствующего лечения. Декомпенсированный вариант СД 2-го типа — повышение глюкозы до 13,9 ммоль/л и выше и/или наличие кетонурии.

Для диагностики артериальной гипертензии использовалась классификация по рекомендациям международной классификации (ACC/AHA Hypertension Guidelines, 2017). Гемодинамически значимым отклонением систолического артериального давления считалось его увеличение на 20 мм рт.ст. и более от рабочих значений. Диагноз хронической болезни почек (ХБП)

ставился на основе рекомендаций KDIGO (2013). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) диагностировали при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и рубцовых изменениях на ЭКГ. Для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали классификацию NYHA (1964). Пороговыми значениями уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) считали 0,7 ммоль/л. Под абдоминальным ожирением понималась длина окружности талии у мужчин более 102 см, у женщин — более 88 см. Хроническая ишемия нижних конечностей классифицировалась по Fontain — А.В. Покровскому. Критерии ДВС-синдрома устанавливались согласно оценке International Society on Thrombosis and Haemostasis (2001).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах; 18,5–25,0 кг/м² — норма, 25,0–30,0 кг/м² — предожирение / избыточная масса тела, 30,0–35,0 кг/м² — ожирение I степени, 35,0–40,0 кг/м² — ожирение II степени, 40,0 кг/м² и более — ожирение III степени.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы StatTech v. 2.5.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия критерия

Колмогорова–Смирнова (с учетом количества исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выявлено, что СД 2-го типа в стадии декомпенсации не становится обстоятельством риска тромбоза инфраингвинальных шунтов. Гипертоническая болезнь, стенокардия II–III ФК не увеличивали вероятность развития данного осложнения (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика оперированных пациентов

Анализируемый признак	Тромбоз оперированного сегмента	Отсутствие периоперационного тромбоза	p
Мужской пол, %	75,4	77,3	н.д.
Возраст (лет)	66,1±10,4	66,4±9,9	н.д.
Предожирение, %	40,9	22,5	<0,05
Ожирение, %	31,8	18,2	<0,05
ПИКС, %	24,6	36,4	н.д.
ОНМК/ТИА в анамнезе, %	59,1	20,3	<0,001
ХБП, %	10,9	0	<0,001
Декомпенсированный СД 2-го типа, %	33,3	26,7	н.д.
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	133,4±13,4	140,5±18,8	н.д.
Периоперационные эпизоды гипотонии, n (%)	3 (13,6)	7 (5,1)	<0,05
Пульсовое артериальное давление, мм рт.ст.	53,2±11,7	58,7±15,9	н.д.
Стенокардия II–III ФК, %	28,3	31,8	н.д.
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,4±4,4	н.д.
ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,8	3,5±1,0	н.д.
Глюкоза перед операцией более 5,6 ммоль/л, %	40,0	18,3	<0,001

Примечания: ФК — функциональный класс; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Характеристика периферического атеросклероза и особенностей хирургического вмешательства

Признак	Тромбоз оперированного сегмента	Отсутствие периоперационного тромбоза	p
Многоуровневое поражение, %	52,9	59,1	н.д.
Пути оттока: одна, две, три артерии, %	1: 57,3 2: 22,5 3: 10,1	1: 68,18 2: 27,27 3: 0	н.д. н.д. P=0,002
Оперативное вмешательство на стадии клаудикации, %	27,6	13,6	<0,05
Экстренное хирургическое вмешательство	27,3	9,4	<0,05
Объем кровопотери более 500 мл, %	59	41	<0,05

Ряд обстоятельств, которые гипотетически могли сказаться на формировании тромбоза шунта, не подтвердили свою значимость в качестве предикторов развития данного осложнения. Это касается наличия ишемии III–IV ст. по Fontain — А.В. Покровскому, многоуровневого варианта атеросклеротического поражения (табл. 2), наличия одной, двух артерий на путях оттока, композитного графта и необходимости в назначении вазопрессоров.

Увеличение индекса массы тела пациентов повышало встречаемость тромбоза шунта в раннем послеоперационном периоде. Отмечена тенденция к негативному влиянию дислипидемии на развитие тромбоза инфраингвинального шунта.

Хроническая сердечная недостаточность III ФК

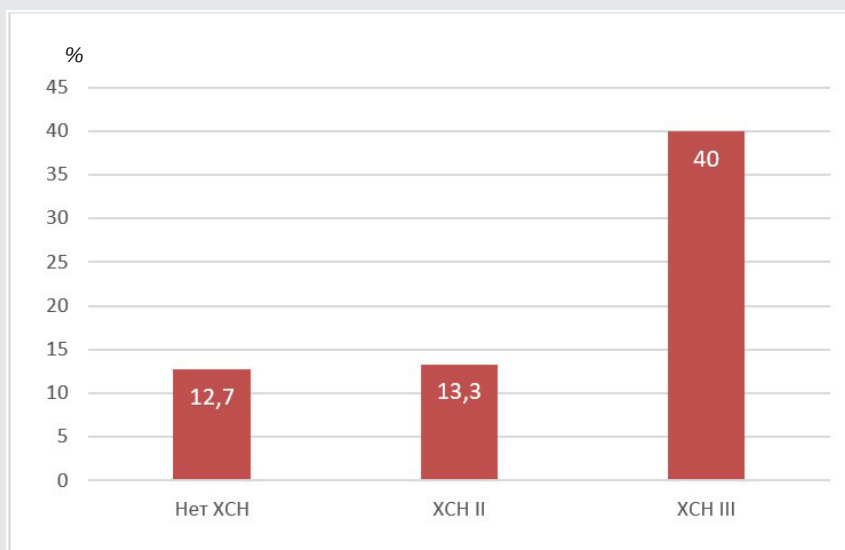
увеличивала частоту тромбозов оперированного сегмента (см. рисунок).

В ходе настоящего исследования было выявлено, что тромбозы шунтов чаще встречались у пациентов с повышенным уровнем сахара крови (см. табл. 1).

При плановом вмешательстве условия для выполнения шунтирующих операций благоприятны, что следует учитывать при определении показаний к данному варианту вмешательства. По итогам настоящего исследования неотложные операции приводили к тромбозам шунтов почти в три раза чаще, чем плановые (см. табл. 2).

К тромбозу предрасполагало наличие периоперационной кровопотери более 0,5 л (см. табл. 2).

Согласно результатам исследования, встречае-



Встречаемость тромбозов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и без нее

мость тромбозов шунтов у больных на стадии критической ишемии не превышала таковую у больных с клаудикацией (см. табл. 2).

В основной группе после выявления тромбоза инфраингвинального шунта в 30% наблюдений была выполнена тромбэктомия, в 40% случаев — повторное шунтирование, 30% пациентов потребовалась ампутация.

По итогам наблюдения за пациентами основной группы, которым выполнялось решунтирование, в течение 5 лет проходимость кондуита составила 0% (тогда как в контроле она достигала 75%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Последствия шунтирующих операций при периферическом атеросклерозе изучаются много лет [2]. Интерес вызывает и анализ факторов риска тромбозов инфраингвинальных шунтов. При этом итоги реконструктивных вмешательств трансформируются на фоне усовершенствования технических возможностей и проведения профилактических мероприятий, снижающих риски тромбообразования [3].

Нюансы состояния больного перед предстоящим реконструктивным вмешательством называются «preoperative ambulatory status»; сюда входят и перенесенные инфекционные заболевания, которые могут повлиять на развитие послеоперационного гиперкоагуляционного состояния на уровне шунта [4].

По итогам выполненного исследования выявлены закономерности тромботических осложнений на уровне инфраингвинальных шунтов. В частности, у лиц с мультифокальным атеросклерозом, перенесших ОНМК или ТИА, тромбозы шунтов встречались в три раза чаще. Подобные результаты приводят и другие исследователи [5].

Также к причинам тромбообразования относят стенотические изменения на путях оттока и гиперкоагуляционные состояния, свойственные пациентам с агрессивным течением атеросклероза. В частности, известно негативное влияние ХБП на проходимость шунтов. В ряде случаев причиной осложнения становится воспалительный процесс; сообщается также о роли отклонений артериального давления у больных ХБП [6]. В выполненном исследовании среди пациентов с проходимыми шунтами не отмечено ни одного больного с хронической болезнью почек.

Повышенная масса тела (в том числе абдоминальное ожирение) является одной из причин послеоперационных тромбозов вне зависимости от их локализации [7]. Среди больных с периферическим атеросклерозом ожирение встречается не слишком часто, но в анализируемых группах такие пациенты присутствовали. Более того, у больных с тромбозами шунтов повышенная масса тела регистрировалась почти в два раза чаще, чем в группе контроля.

Конечно, состояние путей оттока сильно сказывается на проходимости бедренно-подколенных шунтов [8]. Кроме количества проходимых артерий на голени и состояния подошвенной дуги важную роль играет и выраженность атеросклеротических изменений. В настоящем исследовании среди пациентов группы контроля (с проходимым шунтом) не было ни одного больного, у которого функционировала только одна тиббиальная артерия.

Влияние возраста на частоту встречаемости послеоперационных осложнений неоднозначно. В большинстве случаев ученые приходят к выводу о том, что с возрастом увеличивается риск повреждения эндотелия и прогрессирования атеросклероза [7]. В осуществленном исследовании половина пациентов с тромбозами шунтов была пожилого и старческого возраста.

Нестабильность гемодинамики традиционно обсуждается как фактор риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий (ИМ, ОНМК). Эта же причина лежит в основе и других вариантов нарушения кровообращения [1]. Настоящее исследование показало, что перепады артериального давления с эпизодами гипотонии в периоперационном периоде достоверно чаще регистрировались в основной группе в сравнении с контролем.

Кровопотеря также выступает еще одним обстоятельством риска развития тромботических осложнений [9]. Гемотрансфузия считается фактором риска периоперационных тромбозов после реконструктивных вмешательств, что ассоциируется с высокой частотой повторных хирургических вмешательств, развитием системной воспалительной реакции, идущей вслед за гемотрансфузией, а также повышением агрегационных свойств и вязкости крови [10]. Наше исследование показало, что кровопотеря более 500 мл достоверно увеличивает количество тромбозов инфраингвинальных шунтов. В связи с этим перспективными считаются гибридные операции, при которых вероятность значимой кровопотери значительно ниже [11].

СД 2-го типа в стадии декомпенсации играет порой решающую роль в отношении послеоперационного тромбообразования [8]. Риск развития тромбозов шунтов растет в случае увеличения уровня глюкозы в крови, что предполагает необходимость динамического наблюдения и коррекции данного показателя в случае необходимости [5]. В настоящем исследовании у пациентов основной группы повышенный уровень сахара до операции встречался чаще, чем в контроле.

В ходе анализа обстоятельств развития послеоперационного тромбоза выяснилось, что у 40% больных первоначальное выполнение шунтирующего вмешательства не было эффективным, так как у этой категории лиц пришлось выполнять повторную реконструкцию. Более того, особенности атеро-

склеротического процесса и склонность к тромботическим осложнениям привели к нулевой первичной проходимости оперированного сегмента в течение пяти лет, хотя в контроле данный показатель достигал 75%. Указанные различия в ряде случаев связаны с неоинтимальной гиперплазией в основной группе на фоне дислипидемии [12]. Возможность открытых повторных реконструкций в случае тромбозов инфраингвинальных шунтов подтверждена ранее выполненными изысканиями [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбозы инфраингвинальных шунтов наблюдаются у пациентов со значительной периоперационной кровопотерей и экстренными вмешательствами. Значимую роль в генезе послеоперационных тромбозов играют метаболические расстройства на фоне проявлений атеросклеротического процесса. Данное обстоятельство следует анализировать при разработке профилактических мероприятий обсуждаемых осложнений. У каждого третьего больного с тромбозом оперированного сегмента возможно выполнение повторного шунтирования при обеспечении оптимальных путей притока и оттока.

Ограничением настоящего исследования следует считать количественные различия анализируемых клинических групп, отсутствие анализа маркеров воспаления и гиперкоагуляции, а также результатов реабилитации в отдаленные сроки.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глушков Н.И., Иванов М.А., Пуздряк П.Д., Самко К.В., Исакова А.А., Артемова А.С. Метаболические нарушения и итоги реконструктивных вмешательств у больных периферическим атеросклерозом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2019; 11(3): 33–40, <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911333-40>. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Puzdryak P.D., Samko K.V., Isakova A.A., Artemova A.S. Metabolic disorder and outcomes of reconstructive interventions in patients with peripheral arterial disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2019; 11(3): 33–40, <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911333-40>.
2. Zlatanovic P., Mahmoud A.A., Cinar I., Cvetic V., Lukic B., Davidovic L. Comparison of long term outcomes after endovascular treatment versus bypass surgery in chronic limb threatening ischaemia patients with long femoropopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61(2): 258–269, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.11.009>.
3. Abu Rahma A.F. When endovascular and open bypass treatments preferred for femoropopliteal occlusive disease? *Ann Vasc Dis* 2018; 11(1): 25–40, <https://doi.org/10.3400/avd.ra.18-00001>.

4. Annex B.H., Cooke J.P. New directions in therapeutic angiogenesis and arteriogenesis in peripheral arterial disease. *Circ Res* 2021; 128(12): 1944–1957, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318266>.

5. Bellosto R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G., Ferrandina C., Fossati A., Conti E., Bush R.L., Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020; 72(6): 1864–1872, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>.

6. Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24(1): 360, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.

7. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19(2): 149–154, <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785>.

8. Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю., Пуздряк П.Д., Артемова А.С. Влияние метаболического синдрома на исходы реконструкций у больных с инфраингвинальной артериальной болезнью. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2018; 10(3): 54–59, <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810354-59>. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Apresyan A.Y., Puzdryak P.D., Artemova A.S. Influence of the metabolic syndrome on the results of the reconstructions in patients with infrainguinal artery disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2018; 10(3): 54–59, <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810354-59>.

9. Meltzer A.J., Graham A., Connolly P.H., Meltzer E.C., Karwowski J.K., Bush H.L., Schneider D.B. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013; 57(5): 1186–1195, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.083>.

10. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008; 451(7181): 914–918, <https://doi.org/10.1038/nature06797>.

11. Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю., Артемова А.С., Горювая А.Д., Пуздряк П.Д., Бондаренко П.Б. Оправдано ли применение гибридных технологий при реваскуляризации аортоподвздошно-бедренного сегмента? *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2020; 8: 49–54, <https://doi.org/10.17116/hirurgia202008149>. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Apresyan A.Yu., Artemova A.S., Gorovaya A.D., Puzdryak P.D., Bondarenko P.B. Are hybrid technologies appropriate for revascularization of aortoiliac-femoral segment? *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2020; 8: 49–54, <https://doi.org/10.17116/hirurgia202008149>.

12. Sarkar S., Salacinski H.J., Hamilton G., Seifalian A.M. The mechanical properties of infrainguinal vascular bypass grafts: their role in influencing patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(6): 627–636, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.006>.

13. Berceli S.A., Hevelone N.D., Lipsitz S.R., Bandyk D.F., Clowes A.W., Moneta G.L., Conte M.S. Surgical and endovascular revision of infrainguinal vein bypass grafts: analysis of midterm outcomes from the PREVENT III trial. *J Vasc Surg* 2007; 46(6): 1173–1179, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.07.049>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.И. Глушков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

ский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Т.С. Зеленина, студент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

Д.А. Галицкий, студент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

П.Д. Пузряк, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

В.Ю. Гаврилов, ординатор ФГБОУ ВО «Северо-Западный госу-

дарственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

М.А. Иванов, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

А.Н. Звягинцева, студент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Для контактов: Звягинцева Анастасия Николаевна,
e-mail: nastaagurbash@mail.ru



ОЦЕНКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО УХОДА ЗА СЪЕМНЫМИ АКРИЛОВЫМИ ПРОТЕЗАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ИНДЕКСА

УДК 616.31-08
3.1.17 — стоматология
Поступила 14.02.2024

Е. О. Лещева¹, Н. В. Чиркова¹, О. А. Успенская², Ж. В. Вечеркина¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель — изучение гигиенического состояния съемных акриловых конструкций зубных протезов у пациентов с отсутствием зубов и красным плоским лишаем при проведении профилактических мероприятий, позволяющих избежать неблагоприятного воздействия на слизистую протезного ложа.

Материалы и методы. Анализ гигиенического состояния съемных пластиночных протезов был проведен с использованием индекса гигиены съемных протезов, разработанного Э. М. Кузьминой. У 80 пациентов с красным плоским лишаем, распределенных в 4 группы в зависимости от применяемых материалов и гигиенических средств, проводили определение скопления налета и анализ его количества на различных этапах использования съемных протезов (1, 3, 6 мес).

Результаты. Анализ индекса гигиены съемных протезов в сравнительном аспекте на этапах исследования показал, что у пациентов 3-й и 4-й групп, которые применяли гигиенические средства по авторскому протоколу, к концу 1-го месяца индекс снизился и был отличным, в отличие от 1-й и 2-й групп, где профилактику проводили традиционно. Однако через 6 мес индекс в 3-й группе повысился и стал удовлетворительным, поскольку гигиеническая обработка протезов осуществлялась только на протяжении одного месяца. У пациентов 4-й группы, которые выполняли методические рекомендации в течение 6 мес, значение индекса свидетельствовало об отличном гигиеническом состоянии ротовой полости и протезов.

Заключение. Разработанный авторами протокол выбора материала акриловых конструкций и проведения гигиенической профилактики актуален для пациентов с красным плоским лишаем, но требует от них постоянного ухода за ротовой полостью и акриловыми протезами.

Ключевые слова: красный плоский лишай; гигиеническое состояние протезов; отсутствие зубов.

ASSESSMENT OF HYGIENIC CARE FOR REMOVABLE ACRYLIC DENTURES IN PATIENTS WITH ROOTLESSNESS AND LICHEN PLANUS BASED ON THE STUDY OF THE HYGIENIC INDEX

E. O. Leshcheva¹, N. V. Chirkova¹, O. A. Uspenskaya², Zh. V. Vecherkina¹

¹Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purpose — study of the hygienic state of removable acrylic denture structures in patients with missing teeth and lichen planus when carrying out preventive measures to avoid adverse effects on the mucous membrane of the denture bed.

Materials and methods: An analysis of the hygienic state of removable laminar dentures was carried out using the removable denture hygiene index developed by E. M. Kuzmina. In 80 patients with lichen planus, divided into 4 groups depending on the materials and hygiene products used, plaque accumulation was determined and its quantity was analyzed at various stages of using removable dentures (1, 3, 6 months).

Results: Analysis of the hygiene index of removable dentures in a comparative aspect at the stages of the study showed that in patients of the 3rd and 4th groups who used hygiene products according to the author's protocol, by the end of the 1st month the index decreased and was excellent, in contrast to the 1st month. 1st and 2nd groups, where prevention was carried out traditionally. However, after 6 months, the index in group 3 increased and became satisfactory, since hygienic treatment of the dentures was carried out only for one month. In patients of group 4, who followed the methodological recommendations for 6 months, the index value indicated excellent hygienic condition of the oral cavity and dentures.

Conclusion: The protocol developed by the authors for selecting the material for acrylic structures and carrying out hygienic prevention is relevant for patients with lichen planus, but requires them to constantly care for the oral cavity and acrylic dentures.

Key words: lichen planus; hygienic condition of dentures; absence of teeth.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире, несмотря на распространенность информации о важности гигиены ротовой полости, наблюдается рост ряда заболеваний тканей пародонта и твердых тканей зубов. Механическое очищение поверхности зубных рядов способствует удалению мягких зубных отложений, пищевых остатков, микроорганизмов, клеток слущенного эпителия, благоприятно воздействует на десны вследствие массажа. В лечебно-профилактическом уходе за полостью рта для индивидуальной гигиены используются зубные пасты [1].

С каждым годом возрастает число пациентов пожилого возраста с частичным или полным отсутствием зубов. Комфортное использование зубных протезов определяется их гигиеническим состоянием. Специалисты в области ортопедической стоматологии свидетельствуют о значимости ухода за съемными протезами. Существует множество клинических работ, которые констатируют целесообразность правильного ухода за зубными протезами [2, 3].

Из-за нерегулярного и некачественного гигиенического ухода за ними у пациентов с отсутствием зубов

на фоне хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта может возникнуть ее воспаление. Гигиенический уход за съемными конструкциями зубных протезов и использование ополаскивателей для полости рта, а также средств для очищения и дезинфекции съемных протезов являются необходимыми процедурами. У лиц, регулярно ухаживающих за своей полостью рта, изменения в мягких тканях пародонта развиваются на 35–40% реже, чем у пациентов, которые не следят за гигиеной рта и протезов [4].

Снижение адаптационных резервов стареющего организма, низкий уровень гигиены ротовой полости, особенности психического развития приводят к росту патогенной флоры, особенно при постоянном контакте с загрязненной поверхностью съемного протеза у пациентов с красным плоским лишаем [5–7].

С увеличением возраста хронические заболевания слизистой оболочки полости рта еще больше усугубляются [8].

Не все пожилые пациенты, страдающие хроническими заболеваниями слизистой оболочки ротовой полости, в том числе красным плоским лишаем, име-

ют представление о том, что существует профессиональная гигиена съемных протезов, которая включает в себя несколько этапов: проведение анализа гигиенического состояния съемного протеза, мотивация пациента к гигиене съемных протезов, удаление твердых отложений, дезинфекция съемного протеза, шлифование и полирование съемного протеза в зуботехнической лаборатории [9, 10]. Важным аспектом в гигиене съемных протезов является последовательность и комплексность проводимых гигиенических мероприятий [11, 12].

Среди необходимых и оптимальных средств гигиены для пациентов, которые пользуются съемными конструкциями зубных протезов на фоне красного плоского лишая, следует выделить ополаскиватели с противовоспалительными, антибактериальными и дезодорирующими компонентами, а также специализированные очищающие средства и препараты для слизистой оболочки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были выделены 4 группы пациентов по 20 (всего 80) человек с частичным или полным отсутствием зубов на одной или обеих челюстях. Пациенты всех групп находились в стадии ремиссии красного плоского лишая типичной формы (сопутствующее заболевание).

В 1-й группе пациентам были изготовлены двухслойные съемные пластиночные протезы из акрилового базисного полимера «Фторакс» и эластичной подкладки из «Белакрил-ЭХО СОФТ», а также даны рекомендации по уходу за полостью рта и съемными конструкциями протезов с помощью традиционных средств («Хлоргексидин» 0,05%).

Во 2-й группе пациентам были изготовлены двухслойные съемные пластиночные протезы из акрилового базисного полимера «Уракрил» и эластичной подкладки из «Белакрил-ЭХО СОФТ» и даны рекомендации по обработке съемных конструкций протезов с использованием дезинфицирующего средства «Ортосол-Дент».

Для пациентов 3-й группы были изготовлены двухслойные съемные пластиночные протезы из акрилового базисного полимера «Уракрил» и эластичной подкладки из «Белакрил-ЭХО СОФТ» и даны рекомендации по применению геля для слизистой оболочки рта, бальзама-ополаскивателя и зубной пасты «Вивакс-дент», а также по обработке съемного протеза средством «Ортосол-Дент» в течение 1 мес.

Для пациентов 4-й группы изготовили двухслойные съемные пластиночные протезы из акрилового базисного полимера «Уракрил» и эластичной подкладки из «Белакрил-ЭХО СОФТ» и определили рекомендации по применению геля для слизистой оболочки рта, бальзама-ополаскивателя и зубной пасты «Вивакс-дент», а также по обработке съемной конструкции зубного протеза средством «Ортосол-Дент» в течение 6 мес.

Гигиену съемных конструкций зубных протезов оценивали по методике Э.М. Кузьминой. Для окрашивания пластиночных протезов применяли 5% раствор эритрозина, который наносили на внутреннюю поверхность протеза. Затем краситель эритрозин смывали чистой водой и высушивали струей воздуха. Делали фотографию прокрашенных поверхностей съемного акрилового протеза. Трафарет, выполненный из прозрачной пленки, накладывали на прокрашенную внутреннюю поверхность съемного протеза (рис. 1).

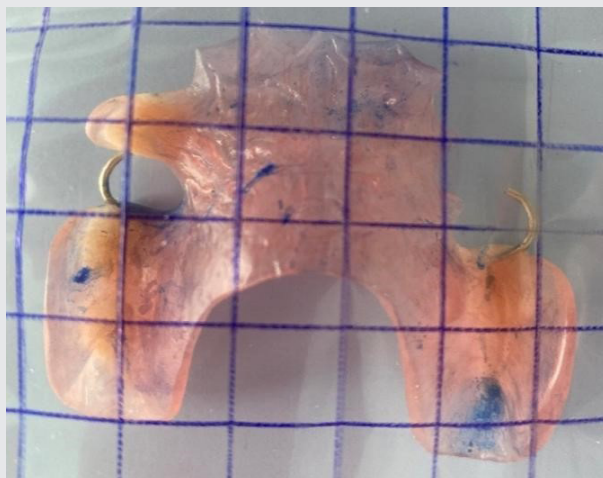


Рис. 1. Окрашивание налета на внутренней поверхности съемного пластиночного протеза 5% раствором эритрозина с последующей оценкой гигиенического индекса DHI

Гигиенический индекс DHI анализировали с помощью нижеперечисленных критериев: 0 — отсутствие налета после нанесения красителя; 1 — незначительное окрашивание участков; 2 — окрашивание менее 1/2 площади изучаемого участка; 3 — окрашивание более 1/2 площади участка; 4 — окрашивание всего участка поверхности базиса съёмного акрилового протеза.

Индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс гигиены} = \frac{\text{Сумма полученных значений окрашенных сегментов}}{\text{Общее количество сегментов}}$$

Значения от 0 до 1,5 баллов — это отличный уровень гигиены съёмной конструкции зубного протеза; от 1,5 до 2,5 баллов — удовлетворительный уровень; от 2,5 до 4 баллов — неудовлетворительный уровень гигиены.

Анализ гигиенического состояния съёмных зубных протезов из акриловых полимеров в четырех группах пациентов был проведен через 1, 3 и 6 мес после их наложения.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием прикладного компьютерного пакета STATISTICA 6.0 Stat Soft Inc. При проверке показателей на соответствие нормальному закону с помощью критерия Шапиро–Уилка было выявлено, что данные ему не подчиняются, поэтому для оценки межгрупповых различий применяли критерий Манна–Уитни, различия внутри каждой группы на этапах исследования анализировали с помощью критерия Вилкоксона, центральные значения записывали в виде медианы и квартильного отрезка Me (25q; 75q), который содержит 50% значений выборки, слева и справа от медианы. Исходный уровень статистической значимости $p=0,05$. При сравнении показателей четырех групп и данных внутри каждой из групп на трех этапах исследования использовали поправку Бонферрони ($p=0,0083$, $p=0,0017$ соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей уровня гигиены съёмных конструкций зубных протезов у пациентов 1-й группы спустя один месяц после их наложения и фиксации показала, что у 18 наблюдаемых (90%) был зафиксирован удовлетворительный индекс гигиены протезов, у 2 (10%) — отличный. Во 2-й группе у 16 пациентов (80%) отмечен удовлетворительный индекс гигиены протезов, у остальных 4 (20%) — отличный. В 3-й группе у 5 больных (25%) был удовлетворительный индекс гигиены протезов, а у 15 (75%) — отличный. В 4-й группе у 5 больных (25%) зафиксирован удовлетворительный индекс гигиены протезов, а у 15 (75%) — отличный. Таким образом, у пациентов 3-й и 4-й групп были получены аналогичные результаты.

Спустя 3 мес после наложения съёмных протезов у 3 пациентов (15%) 1-й группы был отмечен неудовлетворительный индекс гигиены протезов, у 16 человек (80%) — удовлетворительный, а у 1 (5%) — отличный. Полученное значение медианы показало (см. таблицу), что среднее гигиеническое состояние съёмного протеза в 1-й группе осталось через три месяца удовлетворительным.

Во 2-й группе неудовлетворительный индекс гигиены протезов отмечен не был, у 17 человек (85%) он был удовлетворительным, а у 3 (15%) — отличным. Значение медианы (см. таблицу) свидетельствовало о том, что гигиеническое состояние съёмного протеза через три месяца было удовлетворительным.

У пациентов 3-й группы неудовлетворительный индекс гигиены протезов отмечен не был, у 11 человек (55%) индекс был удовлетворительным, а у 9 (45%) — отличным, но, судя по значению медианы изучаемого индекса, среднее гигиеническое состояние съёмного протеза в этой группе через три месяца было удовлетворительным.

У пациентов 4-й группы неудовлетворительный индекс гигиены протезов не был отмечен, у 3 человек (15%) индекс был удовлетворительным, а у 17 (85%) — отличным; значение медианы индекса свидетельствовало о том, что гигиеническое состояние съёмного протеза в этой группе через три месяца было отличным.

Через 6 месяцев после наложения съёмных протезов индекс гигиены протезов у 6 пациентов (30%) 1-й группы был неудовлетворительным, у 14 (70%) — удовлетворительным; но среднее гигиеническое состояние съёмного протеза в 1-й группе было удовлетворительным. Полученные данные свидетельствовали об ухудшении гигиены съёмных протезов.

У всех 20 пациентов (100%) 2-й группы индекс гигиены съёмных протезов был удовлетворительным.

У пациентов 3-й группы через 6 мес неудовлетворительный индекс гигиены протезов отмечен не был, у 18 человек (90%) индекс был удовлетворительным, а у 2 (10%) — отличным. Полученное значение медианы подтверждало, что средний показатель гигиенического состояния съёмного протеза по-прежнему был удовлетворительным.

У пациентов 4-й группы неудовлетворительный индекс гигиены протезов отмечен не был, у 3 наблюдаемых (15%) индекс был удовлетворительным, а у 17 (85%) — отличным, а значение медианы изучаемого индекса (см. таблицу) свидетельствовало о том, что гигиеническое состояние съёмного протеза в этой группе через 6 мес не изменилось и по-прежнему было отличным.

При попарной оценке данных через 1 мес исследования значимые различия были выявлены между 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й группами ($p<0,0083$); между данными 1-й и 2-й, 3-й и 4-й групп различий не было ($p>0,0083$). Через 3 мес статистически зна-

Показатели индекса гигиены DHI

Группа	1 мес	3 мес	6 мес
1	1,83 (1,72; 2,0)* удов.	2,32 (2,24; 2,44)* удов.	2,44 (2,35; 2,74)*# удов.
2	1,72 (1,68; 1,81)* удов.	2,15 (1,83; 2,29)* удов.	2,26 (2,11; 2,30)*#удов.
3	1,39 (1,28; 1,55)* отл.	1,60 (1,41; 1,65)* удов.	1,67 (1,63; 1,76)*# удов.
4	1,30 (1,21; 1,54)* отл.	1,32 (1,27; 1,48)* отл.	1,40 (1,29; 1,48)* отл.

Примечания: * — межгрупповые статистически значимые различия при $p < 0,0083$; # — различия внутри каждой группы на этапах исследования при $p < 0,017$.

чимые различия были определены между показателями всех групп ($p < 0,0083$), кроме данных 3-й и 4-й групп ($p > 0,0083$). Через 6 мес статистически значимые межгрупповые различия были выявлены между показателями всех групп ($p < 0,0083$).

При оценке изменений уровня гигиены в период от 1 до 6 мес в 1-й группе было выявлено, что значения индекса ухудшились с течением времени (различия статистически значимы при $p < 0,017$). Во 2-й группе значения индекса различались между 1-м и 3-м месяцем, 1-м и 6-м месяцем ($p < 0,017$), но данные 3-го и 6-го месяца не имели статистически значимых различий ($p = 0,0766$, $p > 0,017$). Таким образом, сохранялся удовлетворительный уровень гигиены и в 1-й, и во 2-й группах. В 3-й группе с течением времени значения

индекса гигиены съемных протезов постепенно увеличивались, свидетельствуя об ухудшении уровня гигиены от отличного к удовлетворительному ($p < 0,017$). И только в 4-й группе при оценке данных 1, 3, 6-го месяцев не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,017$), т.е. отличная гигиена у пациентов этой группы сохранялась на протяжении 6 мес.

Динамика относительных частот гигиенического индекса в течение 6 мес (неудовлетворительного, удовлетворительного, отличного) демонстрирует (рис. 2) позитивные результаты в 4-й группе, где показатель отличной гигиены был равен 85% к концу 6-го месяца, тогда как в 3-й группе этот показатель составил всего 10%, а в 1-й и 2-й группах отличной гигиены у пациентов не было.

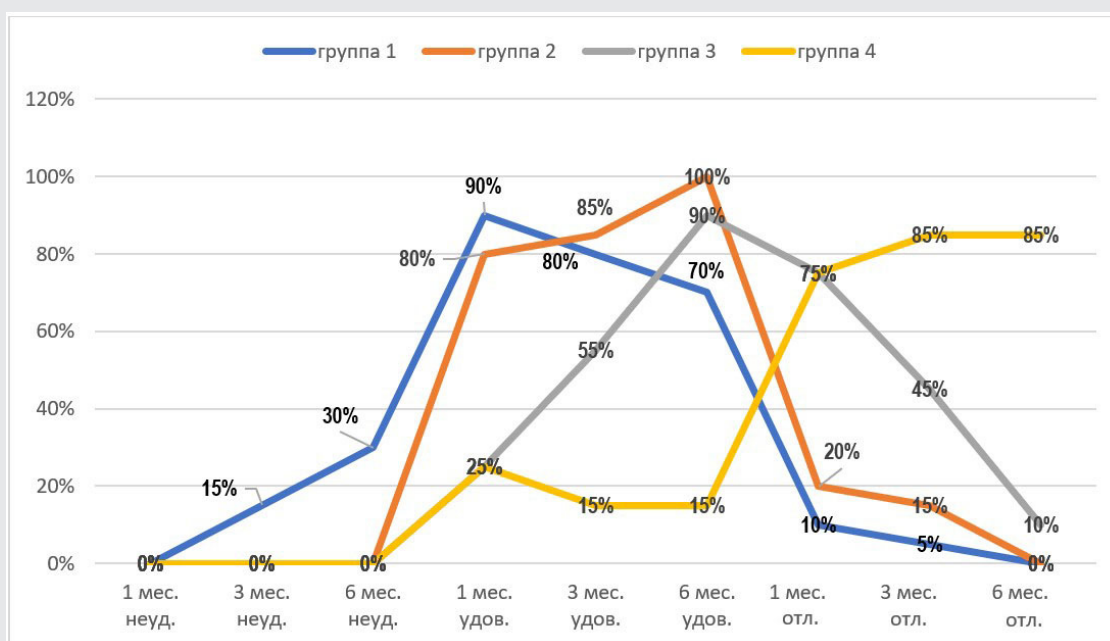


Рис. 2. Динамика относительных частот уровня гигиены: от неудовлетворительного состояния до отличного на отрезках времени от 1 до 6 мес

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов 3-й и 4-й групп в течение одного месяца было отмечено снижение уровня индекса гигиены съемного протеза по сравнению с показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Однако через 3 мес в 1-й и во 2-й группах показатели стали ухудшаться. Было отмечено, что в 3-й группе наблюдаемых пациентов с красным плоским лишаям, которые перестали пользоваться разработанной программой профилактики осложнений съемного протезирования, в сравнительном аспекте с показателями пациентов 4-й группы, которые продолжали применять данный метод, значения индекса гигиены ухудшились.

Это позволило сделать вывод, что разработанный метод комплексной профилактики осложнений съемного протезирования, включающий оптимизацию технологии изготовления ортопедической конструкции, гигиену полости рта и протеза, поддержание резистентности слизистой оболочки полости рта у пациентов с красным плоским лишаям, позволил улучшить гигиену съемных протезов у пациентов с проявлениями типичной формы красного плоского лишая не только в начальном адаптационном периоде, но и в течение всего времени пользования изготовленными из данных полимеров съемными протезами.

Однако спустя 6 мес ношения съемных протезов отличный уровень гигиены протезов у пациентов с красным плоским лишаям наблюдался в 4-й группе у 85%, в 3-й группе у 10%, а в 1-й и 2-й группах отличной гигиены у исследуемых не наблюдалось вовсе. Это позволило сделать вывод о целесообразности применения разработанной комплексной профилактики осложнений не только на этапе адаптации к съемным ортопедическим зубным протезам у пациентов на фоне красного плоского лишая, но и на всем протяжении их использования.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. *Профилактическая стоматология*. М: Практическая медицина; 2024. Kuz'mina E.M., Yanushevich O.O., Kuz'mina I.N. *Profilakticheskaya stomatologiya* [Preventive dentistry]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2024.
2. Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Андреева Е.А., Дронов Д.В., Гуров Д.В. Совершенствование профилактического обеспечения при ортопедическом лечении съемными зубными протезами. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2022; 21(1): 16–20, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.1.002>. Vecherkina Zh.V., Chirkova N.V., Andreeva E.A., Dronov D.V., Gurov D.V. Improvement of preventive maintenance

in orthopedic treatment with removable dentures. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2022; 21(1): 16–20, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2022.21.1.002>.

3. Leshcheva E.A., Solovyeva A.L., Mashkova N.G., Kumirova O.A. Orthopedic treatment of patients suffering from chronic oral mucosal diseases with removable prosthesis structures on a background of immunological correction. *EPMA J* 2017; 8(S1): 52.

4. Вечеркина Ж.В., Смолина А.А., Бобешко М.Н., Шалимова Н.А., Лещева Е.О. Обоснование эффективности комплексного алгоритма ортопедической реабилитации для профилактики патологии слизистой оболочки полости рта. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2021; 20(3): 44–50, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2021.20.3.006>. Vecherkina Zh.V., Smolina A.A., Bobeshko M.N., Shalimova N.A., Leshcheva E.O. Substantiation of the effectiveness of a comprehensive algorithm of orthopedic rehabilitation for the prevention of pathology of the oral mucosa. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh* 2021; 20(3): 44–50, <https://doi.org/10.36622/VSTU.2021.20.3.006>.

5. Арутюнов С.Д., Акинфиева В.Б., Перламутров Ю.Н. Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта. *Российский стоматологический журнал* 2007; (2): 17–20. Arutyunov S.D., Akinfyeva V.B., Perlamutrov Yu.N. Modern aspects of treatment of erosive-ulcerous lichen planus of the oral mucosa. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal* 2007; (2): 17–20.

6. Чониашвили Д.З., Царахова Л.Н., Маскурова Ю.В., Царахов О.А. Влияние стресса на состояние тканей пародонта. *Медицинский алфавит* 2017; 4(36): 65–69. Choniashvili D.Z., Tsarakhova L.N., Maskurova Yu.V., Tsarakhov O.A. Influence of stress on periodontal tissues condition. *Medicinskij alfavit* 2017; 4(36): 65–69.

7. Бывальцева С.Ю., Большедворская Н.Е., Артемьева И.А. Красный плоский лишай — влияние на качество жизни пациентов. *Вестник научных конференций* 2016; (4–5): 40–42. Byval'tseva S.Yu., Bol'shedvorskaya N.E., Artem'eva I.A. Lichen planus erythematosus — impact on the quality of life of patients. *Vestnik nauchnykh konferentsiy* 2016; (4–5): 40–42.

8. Pandey S., Sarkar K., Sougata K., Gaurav A. Salivary proteomics and transcriptomics: an evidence-based systematic review. *Acta Scientific Dental Sciences* 2021; 5(4): 139–146.

9. Чиркова Н.В., Вечеркина Ж.В., Шалимова Н.А., Попова Т.А., Пшеничникова Д.А. Анализ проведения изучения индекса оценки гигиенического состояния съемных пластиночных протезов. *Вестник новых медицинских технологий* 2023; 30(1): 46–51, <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2023-1-46-51>. Chirkova N.V., Vecherkina Zh.V., Shalimova N.A., Popova T.A., Pshenichnikova D.A. Analysis of the study of the index of assessment of the hygienic condition of removable dentures dhi. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2023; 30(1): 46–51, <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2023-1-46-51>.

10. Арунов Т.И., Вавилова Т.П., Гожая Л.Д., Ибрагимов Т.И. Исследование смешанной слюны у пациентов с красным плоским лишаям слизистой оболочки полости рта, пользующихся металлическими зубными протезами. *Вестник КРСУ* 2010; (4): 52–55. Arunov T.I., Vavilova T.P., Gozhaya L.D., Ibragimov T.I. The study of mixed saliva in patients with lichen planus of the oral mucosa using metal dentures. *Vestnik KRSU* 2010; (4): 52–55.

11. Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Поройский С.В., Юркевич А.В. Оптимизация местной медикаментозной

терапии больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой полости рта. *Клиническая стоматология* 2018; (2): 38–42, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2018_2_38. Makedonova Yu.A., Firsova I.V., Mikhachenko D.V., Poroykiy S.V., Yurkevich A.V. Optimizing local drug therapy in patients with erosive-ulcerative form of oral lichen planus. *Klinicheskaya stomatologiya* 2018; (2): 38–42, https://doi.org/10.37988/1811-153X_2018_2_38.

12. Lyng Pedersen A. M., Nauntofte B., Smidt D., Torpet L. A. Oral mucosal lesions in older people: relation to salivary secretion, systemic diseases and medications. *Oral Dis* 2015; 21(6): 721–729, <https://doi.org/10.1111/odi.12337>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:


Е. О. Лещева, аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский

университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; **Н. В. Чиркова**, д. м. н., профессор кафедры пропедевтической стоматологии, заместитель декана Института стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

О. А. Успенская, д. м. н., зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Ж. В. Вечеркина, к. м. н., преподаватель кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж.

Для контактов: Чиркова Наталия Владимировна, e-mail: chirkovanv2023@mail.ru



НЕГЛЕКТ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НЕЛАКУНАРНЫМ ПОЛУШАРНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ, ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СВЯЗЬ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ

УДК 616.8–008.6
3.1.24 — неврология
Поступила 9.02.2024

В. Н. Григорьева, М. А. Семака, Т. А. Сорокина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель исследования — определить частоту встречаемости разных подтипов неглекта и их связь с локализацией очага поражения у больных в остром периоде крупноочагового полушарного ишемического инсульта.

Материалы и методы. Наблюдалось 70 пациентов с острым ишемическим инсультом, которым было проведено неврологическое, нейропсихологическое, нейровизуализационное обследование. Дополнительно применялась Саннибрукская методика (зрительный неглект), тесты на зрительное, тактильное и слуховое угасание, а также «Субтест с расческой» (персональный неглект), тест «Конверт и письмо» (моторный неглект), шкала клинической оценки синдрома отталкивания (гравипептивный неглект).

Результаты. Как минимум один из подтипов неглекта был выявлен у 31% обследованных. В структуре неглекта преобладали изолированный зрительный неглект (6 из 22 больных), сочетание зрительного, слухового, тактильного (4 из 22 больных), а также зрительного, слухового, тактильного и персонального неглекта (4 из 22 больных). Гравипептивный и моторный неглект встречались редко и лишь в сочетаниях с другими подтипами неглекта. В целом чаще всего (у 19 из 22 больных) встречался зрительный неглект, изолированный или в сочетаниях с другими подтипами.

Синдром неглекта статистически значимо чаще развивался при локализации инсульта в задних отделах (теменно-височная, теменно-височно-затылочная, теменная, затылочная, теменно-затылочная области) головного мозга. Однако у одной трети больных с неглектом ишемический инсульт локализовался в передних отделах полушарий (лобная, лобно-теменная, лобно-теменно-височная области).

Заключение. Синдром неглекта отмечается почти у трети больных с острым нелакунарным полушарным ишемическим инсультом. В его структуре доминирует зрительный подтип, в то время как неглект других модальностей чаще всего сочетается с ним. Своевременное распознавание разных подтипов неглекта и их сочетаний важно для индивидуализации программ ранней медицинской реабилитации больных.

Ключевые слова: ишемический инсульт; неглект; геминеглект; зрительный неглект; моторный неглект; персональный неглект; слуховой неглект; тактильный неглект; гравипептивный неглект.

NEGLECT IN PATIENTS WITH ACUTE NON-LACUNAR HEMISPHERIC ISCHEMIC STROKE: CLINICAL SUBTYPES, THEIR INCIDENCE AND ASSOCIATION WITH THE LESION LOCALIZATION

V. N. Grigoryeva, M. A. Semaka, T. A. Sorokina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purpose of the study — to determine the frequency of occurrence of different subtypes of neglect and their relationship with the localization of the lesion in patients in the acute period of large-focal hemispheric ischemic stroke.

Materials and methods: 70 patients with acute ischemic stroke were observed and underwent neurological, neuropsychological, and neuroimaging examinations. Additionally, the Sunnybrook technique (visual neglect), tests for visual, tactile and auditory extinction, as well as the "Comb Subtest" (personal neglect), the "Envelope and Letter" test (motor neglect), and the clinical assessment scale for repulsion syndrome (gravitational neglect) were used.

Results: At least one of the subtypes of neglect was identified in 31% of those examined. The structure of the neglect was dominated by isolated visual neglect (6 out of 22 patients), a combination of visual, auditory, tactile (4 out of 22 patients), as well as visual, auditory, tactile and personal neglect (4 out of 22 patients). Gravitational and motor neglect were rare and only in combination with other subtypes of neglect. In general, visual neglect, isolated or in combination with other subtypes, occurred most often (in 19 out of 22 patients).

Neglect syndrome developed statistically significantly more often when the stroke was localized in the posterior regions (parietotemporal, parietotemporooccipital, parietal, occipital, parietooccipital regions) of the brain. However, in one third of patients with neglect, the ischemic stroke was localized in the anterior parts of the hemispheres (frontal, fronto-parietal, fronto-parietal-temporal regions).

Conclusion. Neglect syndrome is observed in almost a third of patients with acute nonlacunar hemispheric ischemic stroke. Its structure is dominated by the visual subtype, while negligence of other modalities is most often combined with it. Timely recognition of different subtypes of neglect and their combinations is important for individualizing programs for early medical rehabilitation of patients.

Key words: ischemic stroke; neglect; hemineglect; visual neglect; motor neglect; personal neglect; auditory neglect; tactile neglect; gravitational neglect.

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин инвалидизации населения во всем мире [1]. Наряду с двигательными нарушениями, у больных с инсультом часто отмечаются нейропсихологические расстройства, существенным образом ограничивающие жизнедеятельность пациентов и поэтому заслуживающие внимания неврологов и врачей-реабилитологов. Одно из таких расстройств — синдром неглекта [2].

Неглект, обозначаемый также как «одностороннее пространственное игнорирование, гемипространственное сенсорное невнимание», представляет собой клинический синдром, при котором наблюдается неспособность пациента реагировать на стимулы, расположенные в противоположной по отношению к очагу поражения стороне пространства [3, 4]. При определении неглекта некоторые авторы указывают

на такой его возможный признак, как ограничение движений («инактивность») здоровой, ипсилатеральной церебральному очагу, руки в сторону, противоположную очагу поражения, либо инактивность движений контралатеральной очагу руки [5, 6].

При неглекте фокус внимания человека смещается в сторону ипсилатеральной очагу поражения половины пространства из-за дефицита направленности внимания в контралатеральную сторону [7]. Тем не менее отечественными авторами неглект рассматривается как один из видов зрительной агнозии, а не как расстройство внимания [8, 9].

Неглект неоднороден по своим проявлениям и патофизиологическим механизмам. В соответствии с вовлеченной сенсорной модальностью выделяют зрительный, тактильный, слуховой неглект. Наряду с этим, большинство авторов различают неглект персональный (гемипространства своего тела), моторный и гравитационный неглект [3, 8, 10–12].

Больной со зрительным неглектом не способен распознавать визуальные стимулы или реагировать на них, если эти стимулы находятся в контралатеральном поле зрения. Зрительный неглект необходимо дифференцировать с гемианопсией [13].

Некоторые авторы дополнительно выделяют такие варианты зрительного неглекта, как эгоцентрический и аллоцентрический, в зависимости от того, в какой пространственной системе координат он диагностируется — «привязанной» к наблюдателю либо «объект-центрированной» [13].

Слуховой неглект определяется как дефицит пространственного гнозиса/внимания к звуковым (в том числе вербальным) стимулам, исходящим из половины пространства, контралатеральной церебральному очагу поражения [13].

Соматосенсорный (тактильный) неглект проявляется игнорированием тактильных, температурных или болевых стимулов, наносимых на контралатеральную очагу поражения мозга часть туловища, при отсутствии первичного чувствительного дефицита [13].

Моторный неглект характеризуется снижением или отсутствием спонтанного использования контралатеральной очагу поражения конечности при сохранности у пациента двигательных функций и отсутствии первичного чувствительного дефицита. Этот подтип неглекта проявляется в виде инактивности руки при выполнении бимануальных предметных действий. Однако, если привлечь внимание больного, то он начинает действовать также и этой рукой, выполняя задание [13].

Под «персональным» неглектом понимают такую форму гемипространственного неглекта, при которой пациенты игнорируют контралатеральную очагу поражения половину собственного тела при выполнении направленных на нее действий. Так, например, пациенты с персональным неглектом не направляют свою здоровую (ипсилатеральную очагу поражения) руку к контралатеральной инсульту части туловища/головы при одевании или причесывании [14].

Гравицептивный неглект (синдром отталкивания) — это клиническое состояние, при котором пациенты в положении сидя или стоя неосознанно отклоняют свое туловище от вертикали, соответствующей направлению действия силы тяжести, наклоняясь в сторону паретичных конечностей, что способствует постуральной неустойчивости [13].

Неглект разных подтипов может распространяться на внеличностное пространство (простирающееся вне досягаемости руки), периличностное пространство (границы которого находятся в пределах вытянутой руки) или личностное пространство (пространство тела) [8, 15]. Так, считается, что зрительный и слуховой неглект касаются внеличностного и периличностного пространства, а тактильный, персональный, моторный и гравицептивный неглект — личностного пространства [13, 16].

Частота встречаемости неглекта при ишемическом инсульте (ИИ), по результатам исследований разных авторов, варьирует в диапазоне от 20 до 80% [3]. Такой разброс данных объясняется недооценкой этого феномена самими больными и врачами [3, 17, 18], а также разными сроками проведения исследований и разнообразием используемых диагностических методик. Кроме того, большинство исследователей ограничиваются изучением одного лишь зрительного неглекта, но не других его модальностей [3]. Между тем данные о частоте встречаемости разных модальностей неглекта важны, поскольку этот синдром ухудшает повседневные возможности больного, негативно сказывается на восстановлении функций и бытовых навыков, а также затрудняет уход за ним [19–24].

Цель исследования — определение частоты встречаемости разных модальностей неглекта и их связи с локализацией очага поражения у больных в остром периоде крупноочагового (нелакунарного) полушарного ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа представляет собой описательно-аналитическое наблюдательное сплошное поперечное исследование. Всего наблюдалось 70 пациентов в остром периоде полушарного крупноочагового ИИ, госпитализированных в Нижегородский региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», 34 мужчины и 36 женщин в возрасте от 43 до 90 лет, средний возраст $70,8 \pm 10,2$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились впервые развившийся ИИ, верифицированный по данным нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга); крупноочаговый (нелакунарный) характер инсульта (очаг ишемии более 20 мм в диаметре по данным КТ/МРТ); полушарная локализация очага острого ишемического поражения головного мозга; острый период заболевания, праворукость, способность слышать и понимать обращенную речь; подписание добровольного информированного согласия на исследование. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Критериями исключения послужили геморрагический инсульт; локализация ИИ в субтенториальных структурах головного мозга; повторный ИИ; снижение уровня бодрствования или состояние измененного сознания; тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, препятствующая проведению исследования; выраженные нарушения остроты зрения или слуха, тяжелая афазия или резко выраженные когнитивные нарушения, препятствующие пониманию инструкций и проведению нейропсихологического тестирования.

Всем пациентам было проведено неврологическое,

нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование в соответствии с порядком оказания медицинской помощи больным с ИИ. Для оценки тяжести инсульта в целом и выраженности гемианопсии в частности применялась Шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, сокр. NIHSS). По данным нейровизуализации очаг ИИ расценивался как расположенный 1) в передних отделах больших полушарий головного мозга (лобная, лобно-теменная, лобно-височная, с одновременным вовлечением или без вовлечения глубинных структур); 2) в задних отделах больших полушарий (теменно-височная, теменно-височно-затылочная, теменная, затылочная, теменно-затылочная локализация с одновременным вовлечением или без вовлечения глубинных структур) и 3) ограниченный базальными ганглиями и/или внутренней капсулой.

Диагностика неглекта проводилась на 5–8-й день острого периода ИИ. Зрительный неглект диагностировался с помощью Саннибрукской методики оценки неглекта (англ. Sunnybrook Neglect Assessment Procedure, сокр. SNAP) и теста на зрительное угасание [25, 26]. SNAP включает ряд кратких субтестов, таких как рисование часов и ромашки, перечеркивание отрезков, деление пополам линии, копирование часов и ромашки, выбор целевых фигур из множества разных символов. Общий балл рассчитывается путем суммирования оценок по отдельным субтестам и варьирует от 0 до 100. Диапазон от 0 до 5 баллов соответствует отсутствию зрительно-пространственного неглекта, от 6 до 40 баллов включительно — неглекту легкой и умеренной степени тяжести, от 41 до 100 баллов — неглекту тяжелой степени [26].

Тест на зрительное угасание (англ. visual extinction) направлен на выявление зрительного неглекта в контралатеральной очагу поражения половине личностного пространства. Он основан на сравнении восприятия односторонних и билатеральных визуальных стимулов. Во время исследования врач, располагаясь напротив пациента, совершает быстрые движения указательным пальцем, сгибая и разгибая его, то на левой руке, то на правой, то на обеих руках одновременно. Испытуемого просят указывать, где он замечает движение пальцев. Движение поочередно производится в верхних и нижних квадрантах. Пять левых, пять правых и пять двусторонних движений осуществляются в случайном порядке. Критерием диагностики зрительного угасания служит игнорирование движений пальца на противоположной церебральному очагу стороне в трех и более случаях билатеральной стимуляции, при сохранном распознавании стимула во всех случаях одностороннего предъявления [25].

Зрительный неглект диагностировался у пациента в том случае, если хотя бы в одном из двух вышеперечисленных тестов выполнялся диагностический

критерий неглекта. Дифференциальная диагностика зрительного пространственного неглекта с гемианопсией проводилась по методике Т. Nyffeler и соавт. (2017) [27].

Тест на тактильное угасание предназначен для выявления тактильного неглекта в контралатеральном личностном пространстве (англ. tactile extinction) [25]. Этот тест включает осуществление односторонней и билатеральной тактильной стимуляции рук пациента. Врач в случайном порядке производит пять двусторонних и десять односторонних (5 слева и 5 справа) прикосновений к рукам пациента, и последнего просят указать руку, где он почувствовал прикосновение. Критерием тактильного неглекта служит отсутствие распознавания пациентом трех и более из пяти прикосновений к контралатеральной руке при билатеральной стимуляции, при условии, что все односторонние стимулы распознаются правильно [25].

Тест на слуховое угасание (англ. auditory extinction), предназначенный для выявления слухового неглекта в контралатеральном личностном пространстве, основан на сравнении восприятия односторонних и билатеральных звуковых стимулов. Звуковые стимулы (75 дБ) в нашей работе подавались при помощи приложения «Шумометр» для мобильных устройств. Пять левых, пять правых и пять двусторонних звуковых сигналов следовали в случайном порядке. Испытуемый показывает указательным пальцем на ухо, которым слышит звук. Критерием диагностики слухового неглекта служит игнорирование звука на противоположной церебральному очагу стороне в трех и более случаях билатеральной стимуляции, при сохранном распознавании стимула во всех случаях одностороннего предъявления [25].

Моторный неглект диагностировали с применением теста «Конверт и письмо» (англ. Envelope and letter) [25]. Этот тест выявляет инактивность контралатеральной очагу поражения руки в контралатеральной очагу поражения половине личностного пространства. Врач просит пациента сложить лист бумаги и вложить в конверт. Выполнение задания обеими руками свидетельствует об отсутствии неглекта. В случае выполнения задания одной только здоровой (ипсилатеральной) рукой, при условии отсутствия в другой руке выраженного пареза или пlegии, диагностируется моторный неглект [25].

Для выявления персонального неглекта в контралатеральном очагу поражения личностном пространстве применялся «Субтест с расческой» (англ. The Comb subtest) [28, 29]. Эта методика представляет собой компонент более сложного теста, однако может использоваться и изолированно [29]. Пациент на протяжении 30 с расчесывает волосы. Врач фиксирует все его прикосновения к левой половине головы, к ее правой половине и к средней линии, после чего по специальной формуле рассчитывает «процент смещения» прикос-

новений в ту или иную сторону. Оценка может варьировать от -1 до +1 балла, где «-1» — это максимальный балл, указывающий на смещение влево, 0 — балл, означающий отсутствие смещений вправо или влево, а «+1» — максимальный балл, свидетельствующий о смещении вправо [28, 29].

Гравицептивный неглект (синдром «отталкивания», англ. pusher syndrome), выявлялся с помощью методики «Шкала клинической оценки синдрома отталкивания» (англ. Clinical Scale for Contraversive Pushing, сокр. SCP) [16]. В соответствии с указанной методикой в баллах оценивались 1) выраженность спонтанного наклона оси тела больного в паретичную сторону; 2) степень усиления больным отталкивания (спонтанного и/или возникающего при смене положения) путем отведения и разгибания непаретичных конечностей; 3) степень сопротивления со стороны пациента попытке пассивной коррекции наклона его тела. Оценка по данной шкале могла варьировать от 0 баллов — отсутствие гравицептивного неглекта до 6 баллов — максимально выраженный гравицептивный неглект [16, 30, 31].

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 для Windows. Для описания нормально распределенных результатов использовались среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Номинальные данные представлялись в виде абсолютных значений с расчетом процентных долей. Анализ различий частот признаков в независимых выборках

осуществлялся с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Структура сопряженности двух качественных признаков (категориальных переменных) — при помощи таблиц сопряженности, с вычислением критерия Пирсона хи-квадрат. Критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 44 из 70 обследованных больных с ИИ (63%) очаг ишемии был локализован в правом, а у 26 — в левом полушарии головного мозга. Обширные очаги ишемии выявлены у 46 пациентов (66%). По данным NIHSS легкий неврологический дефицит имелся у 12 пациентов (17%), умеренный — у 41 (59%), тяжелый — у 17 (24%).

Признаки неглекта как минимум одной модальности в остром периоде ИИ были обнаружены у 22 пациентов (31%). Зрительный неглект по данным SNAP и/или теста на зрительное угасание имелся у 19 обследованных больных с ИИ (27%) (рис. 1). Одновременно оба этих теста давали положительный результат у 15 (21%). У остальных 4 человек зрительный неглект был диагностирован лишь по SNAP, однако феномена угасания не выявлялось. Иначе говоря, в диагностике зрительного неглекта набор методик теста SNAP оказался более чувствительным, чем тест на зрительное угасание.

Тактильный неглект (тест на тактильное угасание)

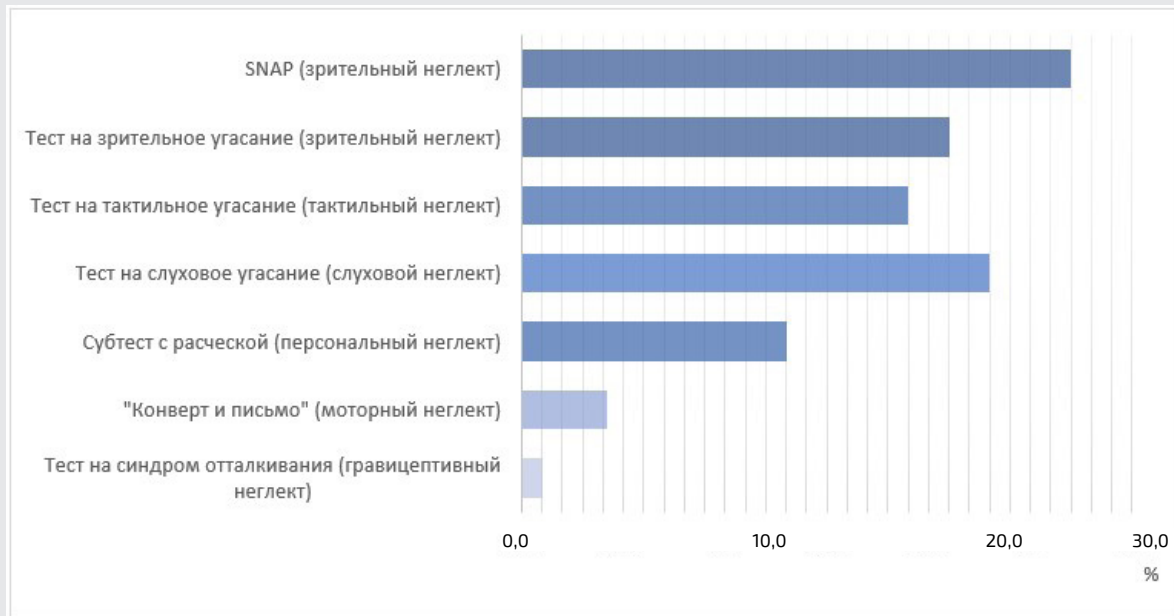


Рис. 1. Частота выявления неглекта по данным разных тестов у больных в остром периоде крупноочагового ишемического инсульта

был обнаружен у 13 больных (19%), а слуховой неглект (тест на слуховое угасание) — у 16 (23%). Моторный неглект в тесте «Конверт и письмо» определен у 3 пациентов (4%), а по данным «Субтеста с расческой» — у 9 (13%) обследованных (см. рис. 1).

Из 22 больных с неглектом изолированный зрительный неглект был диагностирован у 6 человек (27%) (рис. 2), изолированный слуховой — у 1 (5%), в то время как тактильный, гравипептивный, персональный и моторный варианты неглекта изолированно в остром периоде ИИ не встречались. Тактильный неглект сочетался со слуховым у 2 из 22 пациентов (9%). Сочетание зрительного, слухового и тактильного неглекта отмечалось у 4 из 22 (18%), зрительного, слухового и персонального неглекта — у 2 из 22 (9%), зрительного, слухового, тактильного и персонального неглекта — у 4 из 22 (18%), зрительного, слухового, тактильного, персонального и моторного — у 2 из 22 (9%), а зрительного, слухового, тактильного, персонального, моторного и гравипептивного — у 1 из 22 (5%) (см. рис. 2).

Из 22 больных с неглектом у 19 очаг острой ишемии имел правополушарную локализацию и лишь у 3 — левополушарную. При правополушарных ИИ неглект отмечался статистически значимо чаще (у 19 из 44 или 43,2% больных), чем при левополушарных (3 из 26 или 11,5%, $p=0,005$).

Из 6 пациентов с изолированным зрительным неглектом 5 человек имели очаг острой ишемии в пра-

вом и 1 человек — в левом полушарии. У единственного пациента с изолированным слуховым неглектом ишемический инсульт локализовался в левом полушарии с очагом в лобной доле. Анализ таблицы сопряженности указал на связь между наличием неглекта и локализацией очага ИИ (1 — передние отделы полушарий головного мозга; 2 — задние отделы; 3 — базальные ганглии / внутренняя капсула (хи-квадрат — 8,2; $p=0,016$). Чаще всего пациенты с неглектом (14 из 22, или 63,7%) имели очаги острой ишемии в задних отделах головного мозга. У остальных 8 пациентов с неглектом область острого ишемического поражения вовлекала преимущественно передние отделы головного мозга (лобная, лобно-теменная, лобно-височная области, с одновременным вовлечением или без вовлечения глубинных структур). Обращало внимание, что моторный, персональный и гравипептивный подтипы неглекта выявлялись лишь при правосторонних ИИ. Кроме того, моторный и гравипептивный неглект отмечались лишь при заднеполушарных очагах поражения головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неглект как минимум одного подтипа был диагностирован у 22 из 70 (31%) наблюдавшихся нами пациентов в остром периоде ИИ. Полученные результаты хорошо согласуются с данными A. Esposito и соавт. (2021), выявившими неглект у одной трети перенес-

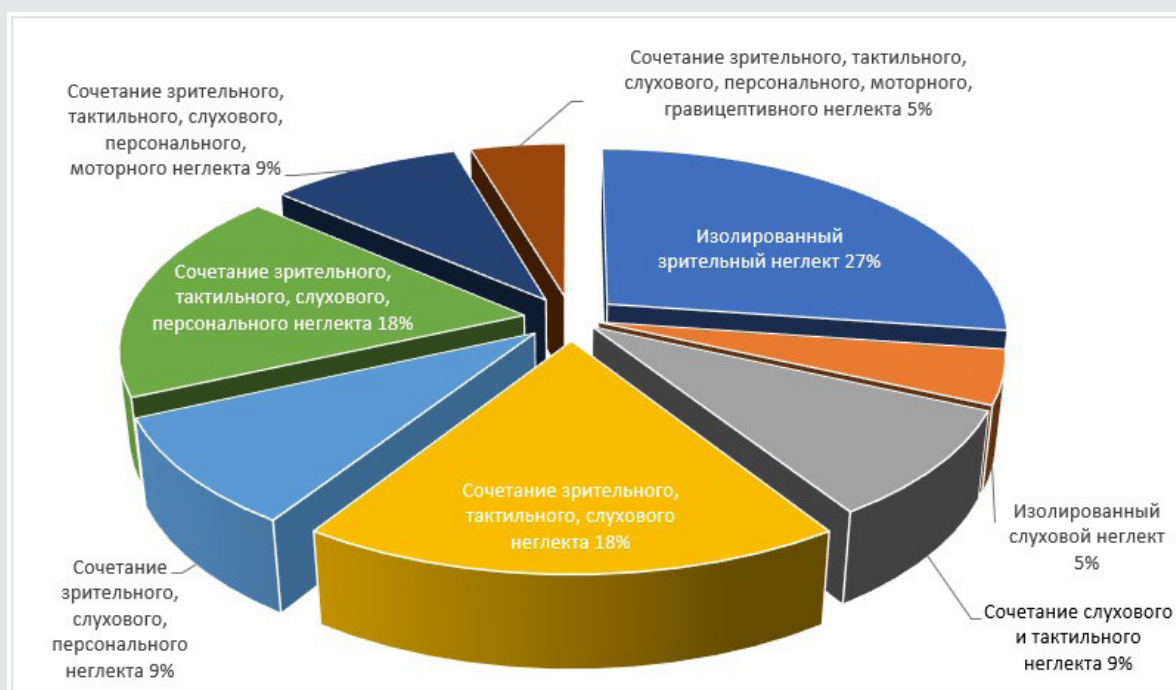


Рис. 2. Сочетания разных подтипов неглекта у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

ших инсульт больных [3]. Соответствующий показатель в работе P.Chen и соавт. (2015) составляет 67,8%, а в работе A.Sunderland и соавт. (1987) — всего 11% [32, 33]. Такой разброс данных может быть объяснен различиями в контингенте обследованных больных, в сроках проведения исследования, характере диагностических методик, а также обусловлен изучением не всех, а лишь одной или двух модальностей неглекта [34–37].

Самой частой модальностью неглекта при ИИ оказалась зрительная: зрительный неглект, изолированный или сочетавшийся с неглектом других модальностей, имелся у большинства обследованных (19 из 22, или 86%). Столь высокая представленность зрительного неглекта может отражать ведущую роль именно зрения в восприятии пространства [38].

В то же время почти в половине случаев (46%) зрительный неглект сочетался с неглектом других модальностей (моторным, персональным, гравипептивным, тактильным). Важность распознавания этих разных подтипов неглекта у перенесших инсульт больных определяется тем, что любой неглект негативно влияет на жизнедеятельность пациента и затрудняет его реабилитацию [39].

Результаты нашей работы подтвердили тот факт, что при правополушарных очагах ИИ неглект встречается статистически значимо чаще, чем при левополушарных. Ряд авторов объясняет это «полушарной специализацией», при которой ответственные за пространственное внимание нейрональные сети преимущественно локализованы в правом полушарии головного мозга [40]. В то же время у 3 из 22 обследованных нами больных с неглектом (13,6%) очаг острой ишемии располагался в левом полушарии головного мозга. Эти результаты согласуются с данными A.Esposito и соавт. (2021), свидетельствующими о том, что феномен неглекта не является строго специфичным лишь для правополушарных поражений, а также с данными G.Rode и соавт. (2017), указывающими на возможность возникновения неглекта при поражении не только задних, но и передних отделов головного мозга [3, 13, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром неглекта отмечается почти у трети больных с острым нелакунарным полушарным ишемическим инсультом. Чаще всего вовлекается зрительная модальность: зрительный неглект, изолированный или сочетавшийся с неглектом других модальностей, имелся у большинства обследованных (86%). Реже всего у больных встречается гравипептивный и моторный неглект.

Синдром неглекта характерен, но не строго специфичен для патологии задних отделов головного мозга: у одной трети больных очаги поражения вовлекают пе-

редние отделы больших полушарий, что указывает на гетерогенность природы данного расстройства.

Своевременное распознавание разных подтипов неглекта и их сочетаний важно для индивидуализации программ ранней медицинской реабилитации больных.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Merriman N.A., Sexton E., Donnelly N.A., McCabe G., Walsh M.E., Rohde D., Gorman A., Jeffares I., Pender N., Williams D., Horgan F., Doyle F., Wren M.A., Bennett K.E., Hickey A. Managing cognitive impairment following stroke: protocol for a systematic review of non-randomised controlled studies of psychological interventions. *BMJ Open* 2018; 8(1): e019001, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019001>.
- Vallar G. Spatial neglect, Balint-Homes' and Gerstmann's syndrome, and other spatial disorders. *CNS Spectr* 2007; 12(7): 527–536, <https://doi.org/10.1017/s1092852900021271>.
- Esposito E., Shekhtman G., Chen P. Prevalence of spatial neglect post-stroke: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 2021; 64(5): 101459, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.10.010>.
- Буклина С.Б. *Нарушение высших психических функций при поражении глубинных и стволых структур мозга*. М: МЕДпресс-информ; 2019. Buklina S.B. *Narushenie vysshikh psikhicheskikh funktsiy pri porazhenii glubinykh i stvolovykh struktur mozga* [Disorder of higher mental functions with damage to deep and stem structures of the brain]. Moscow: MEDpress-inform; 2019.
- Buxbaum L.J., Varghese R., Stoll H., Winstein C.J. Predictors of arm nonuse in chronic stroke: a preliminary investigation. *Neurorehabil Neural Repair* 2020; 34(6): 512–522, <https://doi.org/10.1177/1545968320913554>.
- Sampanis D.S., Riddoch J. Motor neglect and future directions for research. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 110, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00110>.
- Никитаева Е.В. *Нейропсихологическая реабилитация пациентов с синдромом неглекта (синдромом одностороннего зрительно-пространственного игнорирования)*. Казань: Бук; 2021; 50 с. Nikitaeva E.V. *Neuropsychologicheskaya rehabilitatsiya patsientov s sindromom neglekta (sindromom odnostoronnegho zritel'no-prostranstvennogo ignorirovaniya)* [Neuropsychological rehabilitation of patients with neglect syndrome (unilateral visuospatial neglect syndrome)]. Kazan': Buk; 2021; 50 p.
- Шурупова М.А., Айзенштейн А.Д., Иванова Г.Е. Гомонимная гемианопсия и зрительный неглект. Часть I — феноменология, диагностика. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация* 2022; 4(4): 244–258, <https://doi.org/10.36425/rehab112424>. Shurupova M.A., Aizenshtein A.D., Ivanova G.E. Homonymous hemianopia and visual neglect: I — phenomenology, diagnosis. *Fizicheskaya i rehabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya rehabilitatsiya* 2022; 4(4): 244–258, <https://doi.org/10.36425/rehab112424>.
- Хомская Е.Д. *Нейропсихология. Учебник*. СПб: Питер; 2016;

496 с. Khomsкая E.D. *Neuropsychologia. Uchebnik* [Neuropsychology. Textbook]. Saint Petersburg: Piter; 2016; 496 p.

10. Lafitte R., Jeager M., Piscicelli C., Dai S., Lemaire C., Chrispin A., Davoine P., Dupierriex E., Pérennou D. Spatial neglect encompasses impaired verticality representation after right hemisphere stroke. *Ann NY Acad Sci* 2023; 1520(1): 140–152, <https://doi.org/10.1111/nyas.14938>.

11. Gutschalk A., Dykstra A. Auditory neglect and related disorders. *Handb Clin Neurol* 2015; 129: 557–571, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00031-7>.

12. Gainotti G. The role of automatic orienting of attention towards ipsilesional stimuli in non-visual (tactile and auditory) neglect: a critical review. *Cortex* 2010; 46(2): 150–160, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.04.006>.

13. Rode G., Pagliari C., Huchon L., Rossetti Y., Pisella L. Semiology of neglect: an update. *Ann Phys Rehabil Med* 2017; 60(3): 177–185, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.003>.

14. Cocchini G., Beschin N. The Fluff test: improved scoring system to account for different degrees of contralesional and ipsilesional personal neglect in brain damaged patients. *Neuropsychol Rehabil* 2022; 32(1): 69–83, <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1797828>.

15. Osawa A., Maeshima S. Unilateral spatial neglect due to stroke. In: *Stroke*. Dehkharghani S. (editor). Brisbane (AU): Exon Publications; 2021; Chapter 7. — URL: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/305>.

16. Karnath H.O., Broetz D. Understanding and treating "pusher syndrome". *Phys Ther* 2003; 83(12): 1119–1125.

17. Jehkonen M., Ahonen J.P., Dastidar P., Koivisto A.M., Laippala P., Vilkki J., Molnár G. Predictors of discharge to home during the first year after right hemisphere stroke. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(3): 136–141, <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00025.x>.

18. Hammerbeck U., Gittins M., Vail A., Paley L., Tyson S.F., Bowen A. Spatial neglect in stroke: identification, disease process and association with outcome during inpatient rehabilitation. *Brain Sci* 2019; 9(12): 374, <https://doi.org/10.3390/brainsci9120374>.

19. Tromp E., Dinkla A., Mulder T. Walking through doorways: an analysis of navigation skills in patients with neglect. *Neuropsychol Rehabilitation* 1995; 5(4): 319–331, <https://doi.org/10.1080/09602019508401475>.

20. Berti A., Smania N., Rabuffetti M., Ferrarin M., Spinazzola L., D'Amico A., Ongaro E., Allport A. Coding of far and near space during walking in neglect patients. *Neuropsychology* 2002; 16(3): 390–399, <https://doi.org/10.1037//0894-4105.16.3.390>.

21. Mark V.W. Acute versus chronic functional aspects of unilateral spatial neglect. *Front Biosci* 2003; 8: e172–e189, <https://doi.org/10.2741/973>.

22. Chen P., Hreha K., Fortis P., Goedert K.M., Barrett A.M. Functional assessment of spatial neglect: a review of the Catherine Bergego scale and an introduction of the Kessler foundation neglect assessment process. *Top Stroke Rehabil* 2012; 19(5): 423–435, <https://doi.org/10.1310/tsr1905-423>.

23. Bowen A., Hazelton C., Pollock A., Lincoln N.B. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(7): CD003586, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003586.pub3>.

24. Aravind G., Lamontagne A. Perceptual and locomotor factors affect obstacle avoidance in persons with visuospatial neglect. *J Neuroeng Rehabil* 2014; 11: 38, <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-38>.

25. Barbieri C., De Renzi E. Patterns of neglect dissociation. *Behav Neurol* 1989; 2(1): 13–24, <https://doi.org/10.3233/BEN-1989-2102>.

26. Leibovitch F.S., Vasquez B.P., Ebert P.L., Beresford K.L., Black S.E. A short bedside battery for visuoconstructive hemispatial neglect: Sunnybrook Neglect Assessment Procedure (SNAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(4): 359–368, <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.645016>.

27. Nyffeler T., Paladini R.E., Hopfner S., Job O., Nef T., Pflugshaupt T., Vanbellingen T., Bohlhalter S., Müri R.M., Kerkhoff G., Cazzoli D. Contralesional trunk rotation dissociates real vs. Pseudo-visual field defects due to visual neglect in stroke patients. *Front Neurol* 2017; 8: 411, <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00411>.

28. McIntosh R.D., Brodie E.E., Beschin N., Robertson I.H. Improving the clinical diagnosis of personal neglect: a reformulated comb and razor test. *Cortex* 2000; 36(2): 289–292, [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70530-6](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70530-6).

29. Bertagnoli S., Pacella V., Rossato E., Jenkinson P.M., Fotopoulou A., Scandola M., Moro V. Disconnections in personal neglect. *Brain Struct Funct* 2022; 227(9): 3161–3171, <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02511-z>.

30. Denes G., Semenza C., Stoppa E., Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study. *Brain* 1982; 105(Pt 3): 543–552, <https://doi.org/10.1093/brain/105.3.543>.

31. Pardo V., Galen S. Treatment interventions for pusher syndrome: a case series. *NeuroRehabilitation* 2019; 44(1): 131–140, <https://doi.org/10.3233/NRE-182549>.

32. Chen P., Hreha K., Kong Y., Barrett A.M. Impact of spatial neglect on stroke rehabilitation: evidence from the setting of an inpatient rehabilitation facility. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96(8): 1458–1466, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.03.019>.

33. Sunderland A., Wade D.T., Langton Hewer R. The natural history of visual neglect after stroke. Indications from two methods of assessment. *Int Disabil Stud* 1987; 9(2): 55–59, <https://doi.org/10.3109/03790798709166235>.

34. Lafosse C., Kerckhofs E., Troch M., Vereeck L., Van Hoydonck G., Moeremans M., Broeckx J., Vandebussche E. Contraversive pushing and inattention of the contralesional hemisphere. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27(4): 460–484, <https://doi.org/10.1080/13803390490520463>.

35. Siekierka-Kleiser E.M., Kleiser R., Wohlschläger A.M., Freund H.J., Seitz R.J. Quantitative assessment of recovery from motor hemineglect in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(5–6): 307–314, <https://doi.org/10.1159/000091535>.

36. Becker E., Karnath H.O. Neuroimaging of eye position reveals spatial neglect. *Brain* 2010; 133(Pt 3): 909–914, <https://doi.org/10.1093/brain/awq011>.

37. Nijboer T., van de Port I., Schepers V., Post M., Visser-Meily A. Predicting functional outcome after stroke: the influence of neglect on basic activities in daily living. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 182, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00182>.

38. Whitwell R.L., Striemer C.L., Cant J.S., Enns J.T. The ties that bind: agnosia, neglect and selective attention to visual scale. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21(10): 54, <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01139-6>.

39. Langer K.G., Piechowski-Jozwiak B., Bogousslavsky J. Hemi-neglect and attentional dysfunction. *Front Neurol Neurosci* 2019; 44: 89–99, <https://doi.org/10.1159/000494956>.

40. Hedna V.S., Bodhit A.N., Ansari S., Falhook A.D., Stead L., Heilman K.M., Waters M.F. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol* 2013; 9(2): 97–102, <https://doi.org/10.3988/jcn.2013.9.2.97>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

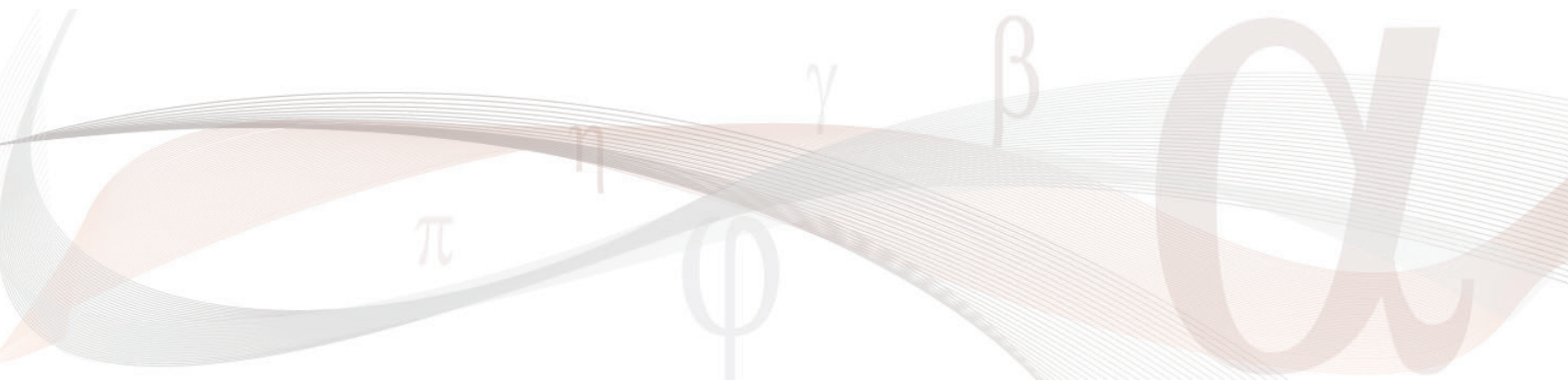
В.Н. Григорьева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М.А. Семака, ординатор кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО

«Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Т.А. Сорокина, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Сорокина Татьяна Александровна,
e-mail: tsorokina2016@mail.ru



ДИНАМИКА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПОСЛЕ ОТБЕЛИВАНИЯ ЗУБОВ

УДК 16.31:613. 616.314–084

3.1.7 — стоматология

Поступила 20.02.2024

О. А. Успенская, Л. Я. Никуличева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель — провести исследование динамики химических элементов ротовой жидкости до и после отбеливания разными системами.

Материалы и методы. Исследовали изменения показателей общего кальция, калия, магния, железа, цинка, меди, селена, марганца, кобальта, молибдена, никеля, серебра, золота, мышьяка, ртути, свинца, кадмия, таллия. Содержание химических элементов в ротовой жидкости определяли методами атомно-эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Выявлено, что после процедуры клинического отбеливания системами 20% перекиси водорода и 20% перекиси карбамида изменились показатели слюны, влияющие на минеральный обмен в твердых тканях зубов.

Заключение. Согласно результатам исследования, при проведении процедуры профессионального отбеливания использование системы на основе 20% перекиси водорода приводило к нормализации содержания Se, Mo, Pb, Tl в слюне после отбеливания.

Ключевые слова: отбеливание зубов; перекись водорода; перекись карбамида; микроэлементы; макроэлементы; ротовая жидкость.

DYNAMICS OF CHEMICAL ELEMENTS OF ORAL FLUID AFTER TEETH WHITENING

O. A. Uspenskaya, L. Ya. Nikulicheva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purpose — conduct a study of the dynamics of the chemical elements of oral fluid before and after bleaching with different systems.

Materials and methods: Changes in the parameters of total calcium, potassium, magnesium, iron, zinc, copper, selenium, manganese, cobalt, molybdenum, nickel, silver, gold, arsenic, mercury, lead, cadmium, and thallium were studied. The content of chemical elements in oral fluid was determined using atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry.

Results: It was revealed that after the clinical whitening procedure with systems of 20% hydrogen peroxide and 20% carbamide peroxide, saliva parameters changed, affecting mineral metabolism in the hard tissues of teeth.

Conclusion: According to the results obtained in the study, when carrying out a professional whitening procedure, the use of a system based on 20% hydrogen peroxide led to normalization of the content of Se, Mo, Pb, Tl in saliva after bleaching.

Key words: teeth whitening; hydrogen peroxide; carbamide peroxide; trace elements; macronutrients; oral fluid.

ВВЕДЕНИЕ

Жалоба на эстетические недостатки, связанные с измененным цветом зубов, — наиболее частая причина обращения пациентов к врачам стоматологам терапевтам [1]. Белоснежный цвет зубов — один из важных компонентов в формировании красивой улыбки. Наличие каких-либо эстетических недостатков зачастую приводит к возникновению психологических, психосоматических проблем, а также к нарушению адаптации личности в социуме. Поэтому эстетика улыбки является одним из наиболее важных компонентов при формировании психотипа человека.

В современном мире все чаще пациенты прибегают к отбеливанию зубов, стремясь достичь идеальной улыбки и, как следствие, психологического комфорта [1–4], успеха в обществе. Многие отечественные и зарубежные авторы отмечают безопасность и доступность препаратов перекиси водорода и карбамида для отбеливания девитальных зубов [5]. Другие исследователи указывают, что под воздействием различных отбеливающих агентов и методик происходит обесцвечивание органического матрикса межэмалевых призм, а также незначительное вымывание кальция и фосфора, за счет чего в поверхностных и глубоких слоях эмали расширяются поры. Установлено, что важную роль в повреждении твердых тканей зуба при отбеливании играет pH отбеливающей системы [5–7].

Цель — провести исследование динамики содержания химических элементов ротовой жидкости до и после отбеливания разными системами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ», АНО «Центр биотической медицины» доктора А.В. Скального (Москва), ГБУ РО «Стоматологическая поликлиника № 1» (Рязань). В исследование были включены 36 практически здоровых пациентов в возрасте от 23 до 45 лет с дисколоритами зубов; пациенты были сотрудниками авиационного ремонтного завода г. Рязани, работали там от 3 до 5 лет и подвергались действию вредных производственных факторов. Им проводилось отбеливание с использованием двух видов систем. Группу контроля составили 18 человек из г. Рязань, практически здоровых, не работающих на вредных производствах. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Пациенты, отказавшиеся от исследования, а также имеющие тяжелые системные заболевания в стадии декомпенсации, курильщики, лица, страдающие алкогольной или наркотической зависимостью, беременные и лактирующие не были включены в исследование.

Всем пациентам основной группы провели отбеливание 20 витальных зубов (1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4,

4.5), причем в зависимости от метода отбеливания пациенты были разделены на 2 группы по 18 человек в каждой.

1-я группа — 18 пациентов, которым проводилось отбеливание зубов с использованием отбеливающей системы химической активации, в составе которой 20% перекиси водорода (20% H_2O_2).

2-я группа — 18 пациентов, которым проводилось отбеливание зубов с использованием отбеливающей системы химической активации, в составе которой 20% перекись карбамида (20% $CO(NH_2)_2$).

3-я группа, контрольная — 18 практически здоровых пациентов, не связанных с действием вредных производственных факторов и не подвергавшихся процедуре отбеливания зубов.

Всем обследуемым провели комплекс гигиенических и лечебных мероприятий, включающих санацию, профилактику и рациональную гигиену полости рта. Даны рекомендации по индивидуальной гигиене полости рта, назначена «белая диета». У всех пациентов оценили гигиеническое состояние полости рта, определили индексы индивидуальной гигиены (Green-Vermillion, 1964), пародонтальный индекс РМА (С. Parma, 1960). Проводили биохимическое исследование ротовой жидкости до отбеливания и непосредственно после отбеливания. Исследовали изменения показателей общего кальция, калия, магния, железа, цинка, меди, селена, марганца, кобальта, молибдена, никеля, серебра, золота, мышьяка, ртути, свинца, кадмия, таллия.

Определение химических элементов в ротовой жидкости осуществляли методами атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Для статистической оценки данных применяли компьютерную программу STATISTICA Version 12, StatSoft, Inc. 1984–2014 и Microsoft Excel LTSC MSO (16.0.14332.20631). Использовали методы описательной статистики, метод рангового критерия Фридмана, критерий Вилкоксона, критерий знаков в случаях изучения двух зависимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ независимых выборок. Для определения соответствия выборки нормальному распределению использовали критерий Колмогорова–Смирнова, критерий Лиллиефорса, критерий Шапиро–Уилка.

Для статистической обработки данных по содержанию микроэлементов в ротовой жидкости первоначально вычисляли описательные статистики и с их помощью находили оценки параметров распределений. Методики множественных и парных сравнений использовались для сравнения выборок после отбеливания. Основная задача — исследовать наличие различий в средних после проведения различных методик отбеливания. Основной аппарат — дисперсионный анализ, одновременное

сравнение нескольких средних. Вспомогательный аппарат — парные сравнения. Дисперсионный анализ — формулировка проблемы (задачи): влияет ли методика отбеливания на содержание элементов. Аппарат исследования — однофакторный дисперсионный анализ независимых выборок. Для сравнения выборок использовали методы ANOVA. Для парных сравнений для независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Для множественных сравнений использовали f-критерий Фишера.

Проверялись статистические гипотезы, определялись выборочные средние, диапазон изменения отклонения наблюдений от выборочной средней на стандартную ошибку и 95% разброс наблюдений. Для статистического анализа клинических индексов и гиперчувствительности зубов использовали парные сравнения зависимых выборок. Уровень значимости принимался равным 0,05 — ошибка первого рода, результаты, где значения p были $\leq 0,05$, считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании стоматологического статуса до отбеливания был отмечен хороший уровень гигиены у 55,3% обследуемых, а у 44,7% наблюдался удовлетворительный уровень гигиены в соответствии с индексом ИГР-У. У всех пациентов отмечались незначительные воспалительные изменения в пародонте, диагностировался гингивит легкой степени тяжести, индекс РМА составлял $6,60 \pm 0,43$. При этом выявлена тенденция к увеличению индексов РМА после отбеливания, что может быть связано с незначительным раздражением десны во время процедуры. Через 14 дней наблюдалось статистически значимое снижение изучаемых показателей: индекс РМА $3,78 \pm 0,24$. Такие изменения, видимо, связаны со снижением воспалительных явлений в тканях пародонта после профессиональной гигиены полости рта и обучения гигиене полости рта.

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о статистически значимом повышении уровня К, Са, Fe, Zn, Cu, Se до отбеливания у лиц основной группы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). Это, вероятно, связано с влиянием вредных производственных факторов. Отбеливание зубов приводило к значимому снижению уровней К, Са, Zn, Se, Cd ($p \leq 0,05$) в обеих подгруппах. При этом интересно, что уровни К и Se приближались к значениям в группе контроля.

Изменились показатели слюны, влияющие на минеральный обмен в твердых тканях зубов, после процедуры клинического отбеливания системами 20% перекиси водорода и 20% перекиси карбамида. Уровень других элементов после процедуры профессионального отбеливания значительно отличался в зависимости от отбеливающей системы. Так, от-

Содержание химических элементов в ротовой жидкости до и после отбеливания системами на основе 20% перекиси водорода и 20% перекиси карбамида

Химический элемент, М±SE	До отбеливания	+20%CO(NH ₂) ₂	+20%Н ₂ О ₂	Контроль
K	1118,5±130,9**	848,25±131,40*	830,50±151,30*	750,0±22,4
Ca	111,8±13,0**	57,3±9,2*	84,22±7,60*	60,0±1,9
Mg	15,1±7,4**	8,9±2,6*	14,58±5,86	10,00±0,31
Fe	0,75±0,11**	0,30±0,15*	0,79±0,23*, ***	0,400±0,014
Zn	1,5±0,6**	0,24±0,28*	0,93±0,36*, ***	0,630±0,005
Cu	0,07±0,02**	0,03±0,01*	0,07±0,03***	0,040±0,001
Se	0,097±0,016**	0,020±0,006*	0,020±0,007*	0,030±0,001
Mn	0,09±0,06	0,010±0,002*, ***	0,09±0,04	0,063±0,001
Co	0,0009±0,0005	0,0004±0,0003*	0,001±0,0004*	0,00090±0,00004
Mo	0,002±0,0008	0,002±0,001	0,003±0,001	0,0030±0,0001
Ni	0,02±0,01	0,0030±0,009*	0,03±0,02***	0,0150±0,0005
Ag	0,0007±0,0004**	0,0003±0,0004*, ***	0,003±0,003*, ***	0,00050±0,00001
Au	0,0009±0,0003**	0,0005±0,0004*	0,0007±0,0004	0,00050±0,00001
As	0,011±0,006	0,070±0,008*	0,010±0,008	0,0100±0,0002
Hg	0,0010±0,0006**	0,0030±0,0003*, ***	0,0020±0,0008***	0,00050±0,00001
Pb	0,0040±0,0005	0,002±0,001*	0,004±0,001	0,0030±0,0004
Cd	0,004±0,004**	0,0004±0,0004*	0,002±0,001*, ***	0,00050±0,00001
Tl	0,00040±0,00003	0,00030±0,00004	0,00050±0,00003	0,00050±0,00002

Примечания: —* $p \leq 0,05$, статистически значимое отличие содержания химических элементов до отбеливания и после отбеливания; ** — $p \leq 0,05$, статистически значимое отличие содержания химических элементов до отбеливания по сравнению с контролем; *** — $p \leq 0,05$, статистически значимое отличие содержания химических элементов после отбеливания по сравнению с контролем.

беливание с использованием системы на основе 20% перекиси карбамида приводило к статистически значимому повышению Hg и снижению содержания ионов K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu, Se, Mn, Co, Ni, Ag, Au, As, Pb, Cd ($p \leq 0,05$). Содержание ионов Mo осталось без изменений. Вместе с тем уровни Ca, Mg, Fe, Cu, Se, Au, Cd приблизились к контрольным значениям.

Применение же системы на основе 20% перекиси водорода приводило к значимому увеличению содержания Fe и Co ($p \leq 0,05$) и снижению K, Ca, Zn, Se, Cd в ротовой жидкости по сравнению с исходными значениями ($p \leq 0,05$). Однако уровни Fe, Zn, Cu, Ni, Cd были значимо выше контрольных значений ($p \leq 0,05$), тогда как Se — чуть ниже контроля. Изменение уровня других химических элементов не было статистически значимым. Уровни же Co, Mo, As, Pb приблизились к контрольным после процедуры отбеливания (см. таблицу).

Если сравнить полученные данные о концентрации элементов в слюне с результатами других исследователей, можно сделать вывод, что для многих элементов наблюдается разброс результатов, возможно, об-

условленный различным «микроэлементным» статусом регионов, в которых проживают доноры проб. Имеются сведения о том, что отбеливающие системы могут влиять на показатели минерального обмена в твердых тканях зуба, приводить к снижению концентрации ионов кальция, магния, меди, цинка и других микроэлементов [2]. Но в проведенных ранее исследованиях биохимических показателей нет достаточных сведений о длительности сохранения в составе ротовой жидкости. Это объясняет необходимость более внимательного изучения таких параметров до процедуры отбеливания и после нее в ближайшие и отдаленные сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало значимое понижение содержания ряда химических элементов (K, Ca, Zn, Se) у сотрудников авиазавода. Однако применение систем на основе 20% перекиси водорода и 20% перекиси карбамида вызывало разнообразные отклонения в уровне микроэлементов и макроэлементов,

при этом использование системы на основе 20% перекиси водорода приводило к нормализации содержания Se, Mo, Pb, Tl в слюне после отбеливания.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акулович А.В. Отбеливание зубов с использованием ламп холодного света. *Клиническая стоматология* 2011; (4): 14–17. Akulovich A.V. Dental bleaching using "cold light" lamps. *Klinicheskaya stomatologiya* 2011; (4): 14–17.
2. Акулович А.В., Попова Л.А. Распространенность отбеливания зубов на территории Российской Федерации. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2011; 7(1): 268–269. Akulovich A.V., Popova L.A. Prevalence of bleaching of the teeth in territory of the Russian Federation. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* 2011; 7(1): 268–269.
3. Акулович А.В., Смирнова М.А., Акулович О.Г., Купец Т.В., Горохова Д.И., Романова Т.В. Поддержание результатов депигментации зубов специализированными зубными пастами. *Клиническая стоматология* 2010; (3): 46–50. Akulovich A.V., Smirnova M.A., Akulovich O.G., Kupets T.V., Gorohova D.I., Romanova T.V. Preservation of depigmentation results with the help of specialized toothpaste. *Klinicheskaya stomatologiya* 2010; (3): 46–50.
4. Акулович А.В., Новак М.О. Частота встречаемости методик клинического отбеливания зубов в коммерческих стоматологических клиниках Российской Федерации. *Пародонтология* 2017; 22(2): 81–82. Akulovich A.V., Novak M.O. The frequency of the clinical teeth bleaching techniques at commercial dental clinics in Russian Federation. *Parodontologiya* 2017; 22(2): 81–82.

5. Бондарик Е.А. Безопасность и эффективность отбеливания зубов. *Медицинский журнал* 2010; (2): 4–12. Bondarik E.A. Safety and effectiveness of teeth whitening. *Meditsinskiy zhurnal* 2010; (2): 4–12.

6. Ганичева О.В., Шевченко Е.А., Успенская О.А. Отбеливание зубов с последующей реминерализующей терапией: сравнительная характеристика отбеливающих систем и средств реминерализации. *Современные технологии в медицине* 2018; 10(2): 146–150, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.17>. Ganicheva O.V., Shevchenko E.A., Uspenskaya O.A. Teeth whitening followed by remineralization therapy: comparative analysis of bleaching systems and remineralizing agents. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(2): 146–150, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.17>.

7. Султанова М.А., Мадиева М.Н. Современные системы коррекции цвета зубов в комплексном лечении заболеваний пародонта. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2015; (1): 24–28. Sultanova M.A., Madiyeva M.N. Modern system of color correction of teeth in the complex treatment of periodontal disease. *Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2015; (1): 24–28.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Успенская, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Л.Я. Никуличева, очный аспирант кафедры терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Успенская Ольга Александровна, e-mail: uspenskaya.olga2011@yandex.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

КОРРЕКЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК 614

Поступила 28.10.2022

Д. А. Изуткин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Рассматриваются наиболее распространенные пути воздействия на поведенческие факторы риска (ПФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в плане их коррекции и профилактики за период с 2014 по 2021 г. в зарубежных странах. На основе анализа выделены две основные формы: социально-психологическая коррекция в формате индивидуального и группового консультирования и обучения на уровне врача общей практики и медицинского психолога и реализация оздоровительных и образовательных программ в конкретных группах населения. При проведении социально-психологической коррекции большое внимание уделяется психоэмоциональному состоянию индивида — оно имеет прямое отношение к формированию ПФР. Указывается на роль различных теорий человеческого поведения и их практического применения в социально-психологической коррекции ПФР. При проведении оздоровительных и образовательных программ выявляется стремление воздействовать на конкретные группы населения: половозрастные, социальные, профессиональные, этнические и др. Главной целью данных программ является формирование среди лиц выбранной группы определенного алгоритма действий: знания — убеждения — умения — навыки.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; коррекция; профилактика; психоэмоциональное состояние; теории человеческого поведения; оздоровительные и образовательные программы.

CORRECTION AND PROPHYLAXIS OF THE BEHAVIORAL RISK FACTORS OF THE CARDIO-VASCULAR DISEASES

D. A. Izutkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The most common ways of influencing behavioral risk factors (BRFs) of cardiovascular diseases (CVD) are considered in terms of their correction and prevention for the period from 2014 to 2021 in foreign countries. Based on the analysis, two main forms were identified: socio-psychological correction in the format of individual and group counseling and training at the level of a general practitioner and medical psychologist and the implementation of health and educational programs in specific population groups. When carrying out socio-psychological correction, much attention is paid to the psycho-emotional state of the individual — it is directly related to the formation of the BRFs. The role of various theories of human behavior and their practical application in the socio-psychological correction of BRFs is indicated. When carrying out health and educational programs, a desire is revealed to influence specific groups of the population: gender, age, social, professional, ethnic, etc. The main goal of these programs is the formation among people of the selected group of a certain algorithm of actions: knowledge — beliefs — abilities — skills.

Key words: behavioral risk factors; cardiovascular diseases; correction; prophylaxis; psycho-emotional condition; theories of human behavior; healthy and educational programs.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность поведенческих факторов риска (ПФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стала основой для выявления наиболее эффективных путей коррекции и профилактики ПФР в зарубежных странах. В данной статье автор не ставил целью выявить конкретные техники, технологии, инструменты, направленные на коррекцию и профилактику риск-поведения в отношении ССЗ. Тем не менее обобщенно описаны некоторые модели человеческого поведения, используемые в практике психосоциальной коррекции ПФР. Это обусловлено их верификацией и относительной адаптированностью к тем или иным типам риск-поведения в отношении различных классов заболеваний, включая ССЗ.

Цель исследования — выявить основные тенденции в области коррекции и профилактики поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди определенных групп населения в различных географических регионах за период с 2014 по 2021 г.

Проведен мета-анализ зарубежной научной литературы по вопросам коррекции и профилактики поведенческих факторов риска. Материалом стали статьи, опубликованные в журналах, входящих в наукометрические базы данных Web of Science, Scopus, Springer и Pubmed.

На основании мета-анализа было выявлено, что основное внимание в проблеме коррекции и профилактики ПФР ССЗ сфокусировано на следующих подходах:

1. Социально-психологическая коррекция ПФР ССЗ (в форме индивидуального и группового консультирования и обучения на уровне врача общей практики и медицинского психолога).
2. Реализация оздоровительных и образовательных программ (на уровне конкретных групп населения).

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Поведенческое консультирование с целью коррекции ПФР — важное звено решения проблемы хронических неспецифических заболеваний, в частности ССЗ [1]. Подчеркивается, что коррекция ПФР ССЗ (в первую очередь курения, несбалансированного питания и низкой степени двигательной активности) предполагает социально-психологическую основу воздействия на индивида и группу [2]. При этом диапазон психологических факторов, которые необходимо учитывать в процессе коррекции, достаточно широк: самооценка, мотивация совершать определенные действия в отношении собственного здоровья, идентификация тех или иных ситуаций как

стрессовых, переживание стрессовых ситуаций в форме депрессии, длительного состояния беспокойства и т.д.

Определенная роль отводится коммуникационным средствам (консультирование и обучение на расстоянии), в частности телемедицине и телефонной обратной связи. Акцент здесь делается на интеграцию пациентов с ССЗ и лиц с ПФР ССЗ в динамический мониторинг в домашних условиях. Отмечается желательность присутствия данной формы в общей схеме первичного звена медицинской помощи на уровне врача общей практики [3]. В этом плане поведенческое консультирование с целью следования здоровому питанию (потребление достаточного количества овощей и фруктов) и повышения степени двигательной активности среди лиц с ПФР ССЗ признается целесообразным на уровне первичного звена медицинской помощи [4].

Изучение распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ среди взрослого (40–79 лет, выборка 5101 человек) населения Германии показало высокий превентивный и коррекционный потенциал воздействия на данную возрастную группу, что предполагает сочетание образовательных, медицинских и поведенческих практик [5].

Отмечается необходимость поведенческого консультирования с целью достижения здорового питания и повышения степени двигательной активности среди лиц с ПФР ССЗ определенных американских общин [6, 7]. Это, в частности, касается модификации образа жизни пациентов с гипертонией. Указывается, что данное консультирование должно проводиться с учетом половозрастных, профессиональных, психологических и других характеристик по сравнению со стандартизованными образовательными программами, рассчитанными на более широкие слои населения.

Коррекция ожирения, которое в США является ведущей причиной целого ряда заболеваний, в первую очередь ССЗ, и тем самым косвенно влияет на уровень смертности, традиционно предусматривает определенную диету и уровень двигательной активности. Однако недостаточное внимание при этом уделяется психологическим факторам, в частности стрессовым и эмоциональным, также способствующим несбалансированному питанию [8]. Таким образом, коррекционные программы по снижению веса должны учитывать такие состояния, как психологический стресс, депрессия и беспокойство, выступающие независимыми факторами риска ССЗ, и включать формирование когнитивных и эмоциональных компонентов в повседневных практиках.

Поведенческая коррекция, направленная на повышение физической активности пациентов с множественным склерозом, является существенным фактором, повышающим их функциональные способности и качество жизни [9], а участие пациентов

с нарушениями мозговой деятельности в реабилитационных программах на уровне первичной медицинской помощи способствует повышению их двигательной активности и социальной адаптированности [10].

Коррекционные программы по снижению веса на уровне первичного звена здравоохранения должны использовать определенные психологические воздействия на лиц с ПФР с целью изменения их мотиваций [11]. Так, отмечается, что ожирение — это результат многофакторного воздействия, включающего такие составляющие, как генетические, биологические, психологические, поведенческие, социальные, культурные. Следовательно, возникает необходимость участия в коррекционных программах специалистов различных профилей с акцентом на различные сферы человеческой деятельности (трудовая, семейная, коммуникативная и др.), так как они являются своеобразными предикторами с определенной вероятностью формирования контингентов с ожирением и без ожирения [12].

Поведенческое консультирование по вопросам здорового питания и двигательной активности с целью предупреждения ССЗ среди взрослого населения, не имеющего в анамнезе ожирения, диабета и гипертонии, с учетом их уровня образования, половозрастных, профессиональных и других характеристик, должно носить индивидуальный характер и быть ориентировано прежде всего на лиц, психологически заинтересованных в этих консультациях [13]. Так, женская часть населения с высшим образованием, высоким доходом, соблюдающая правила сбалансированного питания и имеющая достаточную степень двигательной активности, скорее всего, будет осведомлена о симптомах инфаркта миокарда [14].

Многокомпонентная коррекционная программа «Создай благополучие» для группы пациентов с ССЗ, не воспринимающих традиционные корректирующие подходы, включала такие базовые компоненты, как формирование активной жизненной позиции, тренировка необходимых навыков, способность к совместному принятию необходимого решения и идентификация барьеров, препятствующих изменению образа жизни [15]. Коррекционная программа по повышению уровня физической активности лиц с ПФР с целью предупреждения ССЗ на уровне первичной медицинской помощи также предусматривала определение препятствий в системе знаний, навыков и практических умений и целенаправленное воздействие на каждый из этих компонентов [16]. Коррекция табакокурения может иметь эффект, когда фармакотерапия сочетается с коррекцией поведенческих стимулов и соотношением препятствий, жизненных ценностей и выгод в результате отказа от курения. Также необходимо давать оценку этому фактору риска в совокупности с другими ПФР и ин-

дивидуально подходить к каждому конкретному курьезу [17, 18].

Подчеркивается важная роль психоэмоциональных стрессовых практик, основанных на современных теориях стресса, как в предупреждении коронарной болезни сердца, так и в реабилитации пациентов с данным заболеванием (выборка 1709 человек) [19]. Одним из ключевых моментов здесь явилась концептуализация тех или иных образцов здорового поведения (неприятие ПФР, сочетание здорового питания и двигательной активности, стабильное поддержание достигнутого уровня здоровья, общее благополучие) как «событий памяти», выявляющих определенные убеждения. Позитивные ожидания следовать всем указанным образцам ассоциировались с «частотой их исполнения», «воспринятым поведенческим контролем» и «ожидаемым сожалением», в то время как негативные — с «усилиями по их достижению». В этом же контексте указывается, что традиционный подход к изучению здорового поведения в попытке дать ему объяснение использует какую-то одну модель, выступающую в этом случае в качестве своеобразной парадигмы. Однако образцы здорового поведения взаимосвязаны и различные факторы предсказывают конкретные образцы более достоверно, чем другие. Таким образом, подчеркивается роль систематического поведенческого консультирования с целью коррекции основных факторов риска ССЗ [20]. Это, в свою очередь, подразумевает различные модели поведения [21] и использование определенных техник и технологий [22] по коррекции человеческого поведения.

В этом контексте приводятся некоторые поведенческие модели, в основе действия которых лежит изменение личностных установок и ценностей в сторону максимально благоприятных для здоровья. Как указывалось выше, эти модели в данной статье упоминаются как возможные инструменты социально-психологического воздействия на мотивационную сферу конкретных индивидов или групп с риском поведением для здоровья (социально-когнитивная модель, модель спланированного поведения, модель разумного действия, модель самооэффективности, транстеоретическая модель) [23–29]. По мнению F. Rhodes [30], они могут способствовать идентификации компонентов поведения, имеющих отношение к здоровью и требующих коррекции. Для этих моделей характерен ряд общих закономерностей:

- 1) осознанное намерение индивида осуществить рекомендованное поведение;
- 2) ожидание позитивных исходов в состоянии здоровья, несмотря на возможные барьеры и психосоматический дискомфорт в процессе коррекции поведения;
- 3) выраженное позитивное отношение к перспективам реализации рекомендуемого поведения;
- 4) осознание объективных этических принципов, норм, требований в конкретном сообществе;

5) ощущение самооэффективности в ходе следования рекомендованному поведению;

6) признание роли и значения социально-культурной среды в выборе, следовании и удержании конкретных форм поведения по отношению к здоровью.

Вышеуказанные модели с относительной долей эффективности были апробированы в процессе коррекции риск-поведения, в частности в отношении ССЗ [31–36].

В целом, по коррекции ПФР ССЗ необходимо отметить следующее [37]:

— психологические и когнитивные компоненты в человеческой жизнедеятельности играют важную роль в совокупности с конкретными образцами поведения и соматическим состоянием;

— институциональная и организационная поддержка в значительной степени способствует коррекции ПФР неспецифических хронических заболеваний, в частности ССЗ;

— необходима идентификация социальных и биологических предикторов образцов того или иного риск-поведения;

— осознание индивидом реальной выгоды и преимуществ в результате коррекции его риск-поведения.

В качестве рекомендаций врачу общей практики в этом плане, в частности, указывается [38]:

— необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту/клиенту на основе принципов холистической медицины, обращая, в частности, внимание на значение личной ответственности за собственное здоровье;

— понимание внутренних стимулов и жизненных ценностей пациента/клиента и минимизация стресса в процессе лечения/коррекции его поведения;

— повышение его мотиваций и устремлений к коррекции собственного поведения;

— понимание и принятие его реальных возможностей изменения поведения и образа жизни.

В этом плане предполагается, что индивидуально-ориентированная медицина, направленная на предупреждение (на основе современных медицинских технологий) хронических заболеваний (в первую очередь ССЗ), будет учитывать как немодулируемые факторы (генетический профиль пациента/клиента), так и его модулируемый (образ жизни) статус. Это получило название «точная медицина» (precision medicine) [39–41].

Таким образом, в зарубежных странах (в первую очередь, западноевропейских, США и ряде других) индивидуальный уровень воздействия на лиц с ПФР ССЗ предполагает социально-психологическую коррекцию поведения на уровне личностной мотивационной сферы с целью формирования определенного алгоритма: знания — убеждения — практические навыки. С этой целью предпринимаются попытки использования поведенческих моделей, о которых го-

ворилось выше. Их главная цель — поиск наиболее эффективных путей формирования позитивной мотивации к здоровью через коррекцию ПФР. Вместе с тем ни одна из них не отразила свою полную адекватность применительно к коррекции человеческого поведения и не ответила критериям доминирующей модели, т.е. парадигмы. Их следует рассматривать скорее как гипотетически возможные методы и инструменты коррекции ПФР ССЗ.

РЕАЛИЗАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Другая стратегическая форма решения проблемы ПФР ССЗ — это популяционно-ориентированные образовательные программы.

Так, предсказуемый 10-летний риск увеличения ССЗ в США в возрастной группе 30–74 лет должен строиться с учетом таких характеристик, как демографическая стратификация населения, проведение эффективного мониторинга за лицами с ПФР (в первую очередь несбалансированное питание, низкая степень двигательной активности, табакокурение). Целенаправленное воздействие на эти группы риска должно проводиться с учетом половозрастных, этнических, образовательных характеристик, а также уровней дохода и географического расположения [42]. Аналогичной позиции придерживаются авторы исследования распространенности ПФР ССЗ среди сельского населения США [43]. Другое исследование по изучению ПФР ССЗ среди взрослого населения США, проживающего в районе Миссисипи, подчеркнуло необходимость мониторинга и оценки динамики изменений в ПФР с целью разработки оздоровительных программ и стратегий, затрагивающих проблемы общественного здоровья на различных государственных уровнях [44].

Стратегии образовательно-оздоровительных программ в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, помимо вышеуказанных характеристик, предполагают учет социально-экономического статуса конкретных регионов и групп населения с целью выявления реальных возможностей изменения их риск-поведения (выявлены 4 главных ПФР ССЗ — табакокурение, высокий уровень потребления алкоголя, низкая степень двигательной активности и несбалансированное питание). Однако эти программы должны органично увязываться с мерами государственного характера (запрещение рекламы табачно-алкогольных изделий, создание зон, свободных от курения, межотраслевое сотрудничество и др.) [45].

Оценка влияния здоровых образцов поведения на уровень смертности от ССЗ в различных географических зонах должна строиться на синтезе экологических и поведенческих факторов. Понятие «экология» в данном контексте трактуется достаточно широко, включая не только факторы природной сре-

ды, но и условия человеческой жизнедеятельности. Непосредственное воздействие на группы с высокой распространенностью ПФР ССЗ в неблагоприятных в социально-экономическом отношении регионах рассматривается как подходящая стратегия для уменьшения неравенства в уровнях смертности от ССЗ по сравнению с благополучными регионами. В этом случае после исключения различий по полу и возрасту, влияющих на распространенность ПФР, разница в уровнях смертности снизится примерно на 30% [46].

В ряде публикаций [47–49] указывается, что образовательно-оздоровительные программы по профилактике ПФР ССЗ с целью повышения их эффективности и мотивированности к ним населения должны не только учитывать половозрастные характеристики, но и принимать во внимание социально-культурные особенности, в том числе уровень медицинской активности; возможные культурные барьеры в виде исторически сложившихся обычаев и традиций; механизмы трансляции необходимых медицинских знаний в практические навыки и умения. Авторы делают вывод, что учет этих особенностей будет способствовать большей адекватности и приемлемости этих программ среди конкретных групп населения и общин. С другой стороны, эффективность превентивных мероприятий в значительной степени зависит от исходного уровня знаний о факторах риска ССЗ, в частности в различных возрастных группах, что позволяет более обоснованно реализовывать эти превентивные программы [50].

Динамика изменений ПФР ССЗ среди мужского населения на Крите (Греция) показала необходимость учета в образовательных программах элементов здорового образа жизни, исторически сложившихся в данном регионе в совокупности с рекомендациями по здоровому питанию [51]. В этом плане подчеркивается оздоровительное воздействие на человеческий организм средиземноморской диеты как одного из факторов предупреждения гипертонической болезни [52–54].

Эффективные стратегии и образовательные программы, направленные на здоровое питание и повышение степени двигательной активности с учетом культурно-этнических характеристик, необходимы среди латиноамериканцев [55] и афроамериканцев [56, 57]. Программы с диетическими рекомендациями, охватывающие различные слои населения Великобритании, могут быть важной составляющей стратегии по уменьшению риска развития ССЗ [58], а также среди польских молодежных групп населения [59].

Вместе с тем отмечается, что образцы здорового поведения не изолированы друг от друга, а взаимосвязаны. Следовательно, популяционно-ориентированные программы с фокусом на множественные модифицированные ПФР не могут дать результаты в короткий

промежуток времени, а имеют длительный временной характер [60].

Особое внимание обращается 1) на необходимость координации как исследований по проблеме ПФР ССЗ, так и образовательно-оздоровительных программ под патронажем такой, в частности, структуры, как Национальный институт здоровья (отдел социальной медицины и поведенческих стратегий) [61]; 2) на соблюдение этической корректности при проведении этих мероприятий с учетом культурных, расовых, этнических, исторических и других традиций среди различных групп населения. Этическая основа должна быть также соблюдена в отношении социально-депривированных групп населения (например, заключенных в тюрьмах) [62]; 3) на социальную политику (и в этом плане — на правительственные меры) по созданию объективных условий и стандартов для достижения здоровой жизнедеятельности [63].

Помимо этого, для получения более эффективных результатов образовательно-оздоровительных программ необходимо иметь теоретическую доказательную основу их эффективности, научно-обоснованный дизайн и многофакторность воздействия [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании аналитического обзора по проблеме коррекции и профилактики поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний за рубежом следует отметить, что 1) необходимость мероприятий по коррекции и профилактике поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зарубежных странах отражает актуальность данной проблемы; 2) большинство исследований в этой области направлено на изучение поведенческих факторов риска как многофакторного явления; 3) делаются попытки выявить предикторы, создающие объективную основу для формирования поведенческих факторов риска; 4) выделяются два основных пути коррекции и профилактики этих факторов — индивидуальный и популяционный; 5) имеет место стремление разработать механизмы и эффективные пути внедрения программ по коррекции и профилактике поведенческих факторов риска на индивидуальном и популяционном уровнях.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Curry S.J., Whitbeck E. Behavioral counseling interventions: export forum overview and primer on US preventive services task force methods. *Am J Prev Med* 2015; 49(3 Suppl 2): 129–137, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.04.017>.

2. Stoney S., Kaufman P., Czajkowski S. Cardio-vascular disease: psychological, social and behavioral influences: intervention to a special issue. *Am Psychol* 2018; 73(8): 949–954, <https://doi.org/10.1037/amp0000359>.

3. Zullig L., Melnyk S.D., Stechuchak K.M., McCant F., Danus S., Oddone E., Bastian L., Olsen M., Edelman D., Rakley S., Morey M., Bosworth H.B. The cardiovascular intervention improvement telemedicine study (CITIES): rationale for a tailored behavioral and educational pharmacist-administered intervention for achieving cardiovascular disease risk reduction. *Telemed J E Health* 2014; 20(2): 135–143, <https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0145>.

4. LeFevre M.; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014; 161(8): 587–593, <https://doi.org/10.7326/M14-1796>.

5. Truthmann J., Busch M.A., Scheidt-Nave C., Mensink G.B., Gößwald A., Endres M., Neuhauser H. Modifiable cardiovascular risk factors in adults ages 40–79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. *BMC Public Health* 2015; 15: 701, <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1929-5>.

6. Pilkerton S., Singh S.S., Bias T.K., Frisbee S.J. Healthcare resource availability and cardiovascular health in the USA. *BMJ Open* 2017; 7(12): e016758, <https://doi.org/10.1136/Bmjopen-2017-016758>.

7. Blumenthal J., Sherwood A., Smith P.J., Mabe S., Watkins L., Lin P.H., Craighead L.W., Babyak M., Tyson C., Young K., Ashworth M., Kraus W., Liao L., Hinderliter A. Lifestyle modification for resistant hypertension: the TRIUMPH randomized clinical trial. *Am Heart J* 2015; 170(5): 986–994.e5, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.006>.

8. Fulwiler C., Brewer J.A., Sinnott S., Loucks E.B. Mindfulness-based interventions for weight loss and CVD risk management. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2015; 9(10): 46, <https://doi.org/10.1007/s12170-015-0474-1>.

9. Claren R., Hubbard E., Motl R. Efficacy of a behavioral intervention for reducing sedentary behavior in persons with multiple sclerosis: a pilot examination. *Am J Prev Med* 2014; 47(5): 613–616, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.05.036>.

10. Driver S., Woolsey A. Evaluation of a physical activity behavior change program for individuals with a brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97(9 Suppl): S194–200, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.06.023>.

11. Castelnuovo G., Pietrabissa G., Manzoni G.M., Cattivelli R., Rossi A., Novelli M., Varallo G., Molinari E. Cognitive behavioral theory to aid weight loss in obese patients: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag* 2017; 10: 165–173, <https://doi.org/10.2147/PRBM.S113278>.

12. Kwak J., Jun D.W., Lee S.M., Cho Y.K., Lee K.N., Lee H.L., Lee O.Y., Choi H.S., Yoon B.C. Lifestyle predictors of obese and non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clin Nutr* 2018; 37(5): 1550–1557, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.018>.

13. US Preventive Services Task Force; Grossman D., Bibbins-Domingo K., Curry S.J., Barry M.J., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr., Kemper A.R., Krist A.H., Kurth A.E., Landefeld C.S., Mangione C.M., Phipps M.G., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.-W. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without

- cardiovascular risk factors: US preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 318(2): 167–174, <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7171>.
14. Tran P., Mittleman M. Assessing the associations between awareness of myocardial infarction symptoms, socioeconomic factors and cardiovascular disease risk factors through regression models. *J Racial Ethnic Health Disparities* 2017; 4(5): 957–966, <https://doi.org/10.1007/s40615-016-0299-8>.
15. Miller-Rosales C., Sterling S.A., Wood S.B., Ross T., Makki M., Zamudio C., Kane I.M., Richardson M.C., Samayoa C., Charvat-Aguilar N., Lu W.Y., Vo M., Whelan K., Uratsu C.S., Grant R.W. CREATE wellness: a multi-component behavioral intervention for patients not responding to traditional Cardiovascular disease management. *Contemp Clin Trials Commun* 2017; 8: 140–146, <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.001>.
16. Omura D., Bellissimo M.P., Watson K.B., Loustalot F., Fulton J.E., Carlson S.A. Primary care providers' physical activity counseling and referral practices and barriers for cardiovascular disease prevention. *Prev Med* 2018; 108: 115–122, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.030>.
17. Kalkhoran S., Benowitz L., Rigotti A. Prevention and treatment of tobacco use: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(9): 1030–1045, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.036>.
18. Kalkhoran S., Benowitz L., Rigotti A. Reprint of: prevention and treatment of tobacco use: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(23 Pt B): 2964–2979, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.020>.
19. Marx R., Bassenge D. Stress in der prävention und rehabilitation der koronaren herzkrankheit. *Actuelle Kardiologie* 2018; 7(5): 384–387, <https://doi.org/10.1055/a-0638-7487>.
20. Elliot L., Sifu A. Healthy lifestyle counseling in persons with cardiovascular risk factors. *JAMA* 2015; 314(4): 398–399, <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4594>.
21. Nudelman G., Shlinch S. Connectionism and behavioral clusters: different patterns in predicting expectations to engage in healthy behaviors. *Ann Behav Med* 2018; 52(10): 890–901, <https://doi.org/10.1093/abm/kax063>.
22. Winter S., Sheats J., King A. The use of behavior change techniques and theory in technologies for cardiovascular disease prevention and treatment in adults: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(6): 605–612, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.02.005>.
23. Bandura A. Social cognitive theory and exercise control over HIV infection. In: *Preventing AIDS: theories and methods of behavioral interventions*. DiClemente R.J., Peterson J.A. (editors). NY: Plenum; 1994; p. 25–29.
24. Ajzen I. From intentions to actions: a theory of planned behavior. In: *Action control: from cognition to behavior*. Kuhl J., Bechmann J. (editors). NY: Springer-Verlag; 1985; p. 11–39.
25. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior Human Decision Process* 1991; 50: 179–211.
26. Ajzen I., Madden T.J. Prediction of goal — directed behavior: attitudes, intentions and perceived behavioral control. *J Exp Soc Psychol* 1986; 22: 453–474.
27. Bandura A. Self — efficacy: mechanism in psychological activation and health-promoting behavior. In: *Neurobiology of learning, emotion, and affect*. Madden J. (editor). NY: Raven; 1991; p. 229–269.
28. Prochaska J.O., DiClemente C.C. Stages of change in the modification of problem behaviors. In: *Progress in behavior modification*. Herzen M., Miller P.M., Eisler R. (editors). NY: Wadsworths; 1992; p. 184–218.
29. Prochaska J.O., DiClemente C.C., Norcross J.C. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992; 47(9): 1102–1114, <https://doi.org/10.1037//0003-066x.47.9.1102>.
30. Rhodes F., Malotte C.K. HIV risk interventions for active drug users: experience and prospects. In: *Understanding and preventing HIV risk behavior: safer sex and drug use*. Oscamp S., Thompson S. (editors). Sage; 1996; p. 207–236.
31. Currie C., Hunt S.M., Amos A. The incidence and correlates of health — related behavioral change. *Public Health* 1990; 104(5): 335–344, [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(05\)80526-8](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(05)80526-8).
32. Glanz K., Eriksen M.P. Individual and community models for dietary behavior. *J Nutrition Education* 1993; 25(2): 80–86.
33. Glanz K., Patterson R.E., Kristal A.R., DiClemente C.C., Heimendinger J., Linnan L., McLerran D.F. Stages of change in adopting healthy diets: fat, fiber, and correlates of nutrient intake. *Health Educ Q* 1994; 21(4): 499–519, <https://doi.org/10.1177/109019819402100412>.
34. Jensen G., Nyboe J., Appleyard M., Schnohr P. Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen: smoking, alcohol intake, physical activity, obesity, oral conception, diabetes, lipids, and blood pressure. *Eur Heart J* 1991; 12(3): 298–308, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059894>.
35. Kronenfield J.J., Goodyear N., Pate R., Blair A., Howe H., Parker G., Blair S.N. The interrelationships among preventive health habits. *Health Education Research* 1988; 3(7): 317–323.
36. Mulder M., Ranchor A.V., Sanderman R., Bouma J., van den Heuvel W.J. The stability of lifestyle behavior. *Int J Epidemiol* 1998; 27(2): 199–207, <https://doi.org/10.1093/ije/27.2.199>.
37. Bardone-Cone A., Hunt R., Watson H. An overview of conceptualizations of eating disorder recovery, recent findings and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20(9): 79, <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0932-9>.
38. Ju I., Banks E., Calabria B., Ju A., Agostino J., Korda R.J., Usherwood T., Manera K., Hanson C.S., Craig J.C., Tong A. General practitioners perspectives on the prevention of CVD: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *BMI open* 2018; 8(11): eo21137, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021137>.
39. Standley R.A., Vega R.B. Furthering precision medicine genomics with healthy living medicine. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(1): 60–67, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.009>.
40. Arena R., Laddu D. Merging precision and healthy living medicine: individualizing the path to a healthier lifestyle. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(1): 1–2, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.006>.
41. Phillips S.A., Ali M., Modridi C., Oke S., Elokda A., Laddu D., Bond S. Advances in health technology use and implementation in the era of healthy living: Implications for precision medicine. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(1): 44–49, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.007>.
42. Yang Q., Zhong Y., Ritchey M., Loustalot F., Hong Y., Merritt R., Bowman B.A. Predicted 10-year risk of developing cardiovascular disease at the state level in the U.S. *Am J Prev Med* 2015; 48(1): 58–69.
43. Marmudu M., Paul T.K., Wang L., Veeranki S.P., Panchal H.B.,

Alamian A., Sarnosky K., Budoff M. The effects of multiple coronary artery disease risk factors on subclinical atherosclerosis in a rural population in the United States. *Prev Med* 2016; 88: 140–146, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.003>.

44. Mendy V., Vargas R. Trends in major risk factors for cardiovascular diseases among adults in the Mississippi Delta region: Mississippi behavioral risk factor surveillance system, 2001–2010. *Prev Chronic Dis* 2015; 12: E21, <https://doi.org/10.5888/pcd12.140481>.

45. Low W.-Y., Lee Y.-K., Samy A. L. Non-communicable diseases in the Asia-Pacific region: prevalence, risk factors and community based intervention. *Int J Occup Med Environ Health* 2015; 28(1): 20–26, <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0326-0>.

46. Jonker M., Donkers B., Chaix B., van Lenthe F. J., Burdorf A., Mackenbach J. P. Estimating the impact of health-related behaviors on geo graphic variation in cardio-vascular mortality: a new approach based on synthesis of ecological and individual-level data. *Epidemiology* 2015; 26(6): 888–897, <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000378>.

47. Zou G., Zhang Z., Walley J., Gong W., Yu Y., Hu R., Yin J., Yu M., Wei X. Use of medications and lifestyles of hypertensive patients with high risk of CVD in rural China. *Plos One* 2015; 10(5): e0124484, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124484>.

48. Mattei J., Mendez J., Falcon L. M., Tucker K. L. Perceptions and motivations to prevent heart disease among Puerto-Ricans. *Am J Health Behav* 2016; 40(3): 322–331, <https://doi.org/10.5993/AJHB.40.3.4>.

49. Kumar S., Ray S., Roy D., Ganguly K., Dutta S., Mahapatra T., Mahapatra S., Gupta K., Chakraborty K., Das M. K., Guha S., Deb P. K., Banerjee A. K. Exercise and eating habits among urban adolescents: a cross-sectional study in Kolkata, India. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 468, <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4390-9>.

50. Bartio P., Izion G., Voozhees J. Assessment of the knowledge level regarding cardiovascular disease risk factors: comparison across age groups. *J Community Health* 2020; 45(5): 1030–1037, <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00824-w>.

51. Vergetaki A., Papadaki A., Linardakis M., Kafatos A. Changes in 10-year cardiovascular risk and behavioral risk factors in men in Crete, Greece, since the seven countries study (1960–1997). *J Public Health* 2018; 26(4): 409–415.

52. Ravera A., Carubelli V., Sciatti E., Bonadei I., Gorga E., Cani D., Vizzardelli E., Metra M., Lombardi C. Nutrition and cardiovascular disease: finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients* 2016; 8(6): 363, <https://doi.org/10.3390/nu8060363>.

53. Moroneg C., O’Learly F., Flood M. V. The Med-NKQ: a reliable Mediterranean diet nutrition knowledge questionnaire for cardiovascular disease. *Nutrients* 2021; 13(9): 2949, <https://doi.org/10.3390/nu13092949>.

54. Wajda A., Janczy A., Malgorzewicz S. Mediterranean, vegetarian and vegan diets as practical outtakes of EAS and ACC/AHA recommendations for lowering lipid profile. *Acta Biochim Pol* 2021; 68(1): 41–48, https://doi.org/10.18388/abp.2020_5515.

55. Viramontes O., Swendeman D., Moreno G. Efficacy of behavioral interventions on biological outcomes for cardiovascular disease risk

reduction among Latinos: a review of the literature. *J Racial Ethn Health Disparities* 2017; 4(3): 418–424, <https://doi.org/10.1007/s40615-016-0242-z>.

56. Halbet C., Bellamy S., Briggs V., Delmoor E., Purnell J., Rogers R., Weathers B., Johnson J. C. A comparative effectiveness education trial for lifestyle health behavior change in African Americans. *Health Educ Res* 2017; 32(3): 207–218, <https://doi.org/10.1093/her/cyx039>.

57. Corbie-Smith G., Wiley-Cene C., Bess K., Young T., Dave G., Ellis K., Hoover S. M., Lin F. C., Wynn M., McFarlin S., Ede J. Heart maters: a study protocol for a community-based randomized trial aimed at reducing cardiovascular risk in a rural, African-American community. *BMC Public Health* 2018; 18(1): 938, <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5802-1>.

58. Jones R., Forouhi N. G., Khaw K. T., Wareham N. J., Monsivais P. Accordance to the dietary approaches to stop hypertension diet patterns and cardiovascular disease in a British population-based cohort. *Eur J Epidemiol* 2018 33(2): 235–244, <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0354-8>.

59. Hamulka J., Wadolowska L., Hoffmann M., Kowalkowska J., Gutkowska K. Efforts of an education program on nutrition knowledge, attitudes toward nutrition, diet quality, lifestyle and body composition in Polish teenagers. The ABC of Healthy Eating Project: design, protocol, and methodology. *Nutrients* 2018; 10(10): 1439, <https://doi.org/10.3390/nu10101439>.

60. Ruiter W., Cairney J., Leatherdale S. T., Faulkner G. E. A longitudinal examination of the interrelationship of multiple health behaviors. *Am J Prev Med* 2014; 47(3): 283–289, <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.04.019>.

61. Millstein R. A., Quintiliani L. M., Sharpe A. L. Society of behavioral medicine position statement: increasing funding for the NIH OBSSR to promote timely and effective behavioral medical research. *Transl Behav Med* 2018; 8(2): 309–312, <https://doi.org/10.1093/tbm/ibx022>.

62. Ahalt C., Haney C., Kinner S., Williams B. Balancing the rights to protection and participation: a call for expanded access to ethically conducted correctional health research. *J Gen Intern Med* 2018; 33(5): 764–768, <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4318-9>.

63. Whitsel L. P., Wilbanks D., Huffman M. D., Hall J. L. The role of government in precision medicine, precision public health and the intersection with healthy living. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(1): 50–54, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.12.002>.

64. Lawlor E., Bradley D. T., Cupples M. E., Tully M. A. The effect of community-based intervention for cardiovascular disease secondary prevention on behavioral risk factors. *Prev Med* 2018; 114: 24–38, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.05.019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Д.А. Изуткин, д. филос. н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Изуткин Дмитрий Анатольевич, e-mail: dan55@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ЮГО-ВОСТОКЕ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

УДК 614.4

3.2.2 — эпидемиология

Поступила 13.03.2024

А. К. Тимерханова^{1, 2}, М. А. Пятяшина^{2, 3}, Л. Г. Авдонина^{2, 3}, Н. И. Галиуллин¹, Н. А. Ивойлова¹

¹ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

²Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Казань;

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань

Цель исследования — анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке Республики Татарстан, оценка профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы. Проводились сводка и группировка статистических данных, расчет относительных показателей и удельного веса с построением графиков и диаграмм (работа выполнялась с использованием данных информационной системы ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» AIDSNET версия 0.1.4.75, программы Microsoft Office Excel 2007).

Результаты. «Стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на Юго-Восточных территориях Республики Татарстан на 2022–2023 годы» позволила увеличить охват медицинским освидетельствованием населения на ВИЧ-инфекцию в 1,3 раза, за счет повышения охвата обследованием при диспансеризации взрослого населения в 2 раза. В результате широкого тестирования на ВИЧ отмечен прирост новых случаев в 1,4 раза, в том числе на ранних стадиях заболевания — 48%, выявлены скрытые очаги. Информационные мероприятия позволили повысить осведомленность населения о проблеме ВИЧ-инфекции до 93,4%. Изменился социальный портрет ВИЧ-инфицированного: среди них преобладают социально адаптированные лица среднего возраста (66%), инфицировавшиеся преимущественно половым путем (85%).

Заключение. Увеличение пораженности ВИЧ-инфекцией населения Юго-Востока Республики Татарстан требует проведения планомерной противоэпидемической работы в очагах, профилактических мероприятий по внутрибольничному инфицированию. Для достижения устойчивого результата по стабилизации и снижению ВИЧ-инфекции необходима консолидация мероприятий, проводимых в рамках стратегии, противоэпидемических мероприятий в очагах ВИЧ-инфекции и информационно-просветительских кампаний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; заболеваемость; пораженность; Юго-Восток Республики Татарстан; стратегия; тестирование; профилактические мероприятия.

FEATURES OF HIV INFECTION IN THE SOUTH-EAST OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN

A. K. Timerkhanova^{1,2}, M. A. Patyashina^{2,3}, L. G. Avdonina^{2,3}, N. I. Galiullin¹, N. A. Ivoilova¹

¹Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health The Republic of Tatarstan, Kazan;

²Kazan State Medical Academy, branch of RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

³Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Tatarstan, Kazan

Purpose of the study — analysis of the epidemiological situation regarding HIV infection in the South-East of the Republic of Tatarstan, as well as the assessment of preventive and anti-epidemic measures.

Materials and methods: A summary and grouping of statistical data was carried out, i.e. calculation of relative indicators and specific gravity with the construction of graphs and diagrams (the work was carried out using data from the information system of the State Autonomous Healthcare Institution "Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan" AIDSNET version 0.1.4.75, Microsoft Office Excel 2007).

Results: The "Strategy for Combating the Spread of HIV Infection in the South-Eastern Territories of the Republic of Tatarstan for 2022–2023" made it possible to increase the coverage of medical examinations of the population for HIV infection by 1.3 times, by increasing the coverage of examinations during medical examinations of the adult population by 2 times. As a result of widespread HIV testing, a 1.4-fold increase in new cases was noted, including 48% in the early stages of the disease, and hidden foci were identified. Information on the events made it possible to increase public awareness of the problem of HIV infection to 93.4%. The social portrait of HIV-infected people has changed: among them, socially adapted middle-aged people predominate (66%), and those infected primarily through sexual contact (85%).

Conclusion: The increase in the incidence of HIV infection in the population of the South-East of the Republic of Tatarstan requires systematic anti-epidemic work during outbreaks, as well as preventive measures for nosocomial infection. To achieve a sustainable result in stabilizing and reducing HIV infection, it is necessary to consolidate the activities carried out within the framework of the strategy, deployment of anti-epidemic measures in hotbeds of HIV infection and awareness-raising campaigns.

Key words: HIV infection; morbidity; prevalence; South-East of the Republic of Tatarstan; strategy; testing; preventive measures.

ВВЕДЕНИЕ

Со времени обнаружения в 1987 г. первого россиянина, инфицированного ВИЧ, по 31 декабря 2022 г. общее число выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации (подтвержденных обнаружением антител к ВИЧ в иммунном блоте или путем выявления РНК, ДНК ВИЧ) достигло 1 629 955.

На 31 декабря 2022 г. в стране проживало 1 168 076 россиян с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключая 461 879 больных, умерших за весь период наблюдения (28,3%). Согласно данным формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», в 2022 г. было зарегистрировано 63 150 новых случаев болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Показа-

тель заболеваемости ВИЧ-инфекцией, рассчитанный на основании данных формы № 2, в 2022 г. составил 43,29 на 100 тысяч населения, что на 3,8% больше, чем в 2021 и 2020 гг., но меньше среднееголетнего показателя до начала пандемии COVID-19 (51,52 в 2010–2019 гг.) [1].

Первый случай ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан зарегистрирован в 1987 г. Пик заболеваемости пришелся на 2001 г. (69,8 на 100 тысяч населения), далее наметилась тенденция к снижению и стабилизировались показатели в период 2003–2010 гг. на уровне 22,9–17,6 на 100 тысяч населения. Новый рост заболеваемости отмечен в 2011 г. до 34,0 с постепенным снижением показателя к 2020 г. до 22,1.

В целом в республике эпидемиологическая ситуация оценивается как стабильная. Ежегодно выявляется около 900 новых случаев ВИЧ-инфекции. Среднеголетний уровень (СМУ) заболеваемо-

сти за весь период регистрации составляет 24,1 на 100 тысяч населения. В 2022 г. в республике вновь выявлено 896 случаев (23,1 на 100 тысяч), что выше уровня 2021 г. на 4,5% (22,1), уровень заболеваемости на 4,1% меньше СМУ, в 2 раза меньше среднероссийского показателя и среднего по ПФО (РФ — 43,3, ПФО — 49,0). В республике среди впервые выявленных ВИЧ-инфицированных преобладают лица 30–49 лет (65,6%), продолжается тенденция увеличения доли инфицированных в возрасте 50 лет и старше (21,0%) и среди социально-адаптированного населения (65,6%).

Республика Татарстан состоит из 43 муниципальных районов и 2 городских округов, в республике — 14 городов республиканского значения. Распределение ВИЧ-инфекции территориально неоднородно, выше среднереспубликанских показателей заболеваемость и пораженность за весь период регистрации отмечаются на Юго-Востоке республики (СМУ заболеваемости — 44,8 на 100 тысяч населения, что в 1,8 раза превышает СМУ заболеваемости в среднем по республике).

Цель исследования — провести анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке Республики Татарстан; оценить достаточность профилактических и противоэпидемических мероприятий; обозначить задачи по стабилизации и снижению заболеваемости; оптимизировать проводимые профилактические мероприятия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для исследования послужили:

- статистические данные ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ»;
- данные информационной системы AIDSNET;
- справки «О деятельности ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» по противодействию распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) среди населения Республики Татарстан» за 2020–2022 гг.;
- «Стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на Юго-Восточных территориях Республики Татарстан на 2022–2023 годы»;
- государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (1997–2022 гг.);
- государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Татарстан» (1997–2022 гг.);
- информационный бюллетень «ВИЧ инфекция в Приволжском федеральном округе» (2018–2022 гг.);
- решения заседаний Межведомственной комиссии по борьбе со СПИД при кабинете министров Республики Татарстан за 2020–2023 гг.;
- решение санитарно-противоэпидемической ко-

миссии кабинета министров Республики Татарстан от 18.12.2020 № 47 «О совершенствовании межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан»;

- решение заседания противоинфекционного штаба Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан) от 07.09.2023 № 1 «Проблемные вопросы в организации и проведении санитарно-противоэпидемических мероприятий при ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан».

Проводились сводка и группировка статистических данных, расчет относительных показателей и удельного веса, построение графиков и диаграмм (работа выполнялась с использованием данных информационной системы ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» AIDSNET, версии 0.1.4.75, программы Microsoft Office Excel 2007).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Юго-Восток Республики Татарстан включает в себя 10 муниципальных районов: Альметьевский, Азнакаевский, Бавлинский, Бугульминский, Лениногорский, Муслюмовский, Новошешминский, Сармановский, Черемшанский, Ютазинский — и 5 городов республиканского значения: Альметьевск, Азнакаево, Бавлы, Бугульма, Лениногорск. Юго-Восток — один из территориально-производственных кластеров республики, основной сферой которого является добыча полезных ископаемых и производство нефтяного оборудования, геологоразведка. Экономическая зона входит в тройку лидеров в республике по объему производства, развитости рыночной и транспортной инфраструктур. Численность населения муниципальных районов Юго-Востока на 01.01.2023 составляет 585490 человек (14,6% от численности республики). Городское население составляет 70%, при этом абсолютное большинство горожан (88%) проживают в 5 городах республиканского значения.

Первый случай ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке республики был зарегистрирован в г. Лениногорск в 1997 г. у мужчины 30 лет, инфицировавшегося при внутривенном употреблении психоактивных веществ. Пик заболеваемости на Юго-Востоке (рис. 1) пришелся на 2001 г., далее показатель резко снижался до 2004 г., с дальнейшим ростом в период 2005–2011 гг. С 2011 г. наблюдается постепенное снижение и стабилизация показателя (см. рис. 1).

С 2011 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке хотя и имеет тенденцию к снижению, но по-прежнему остается выше среднереспубликанского показателя. Средний показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке за последние

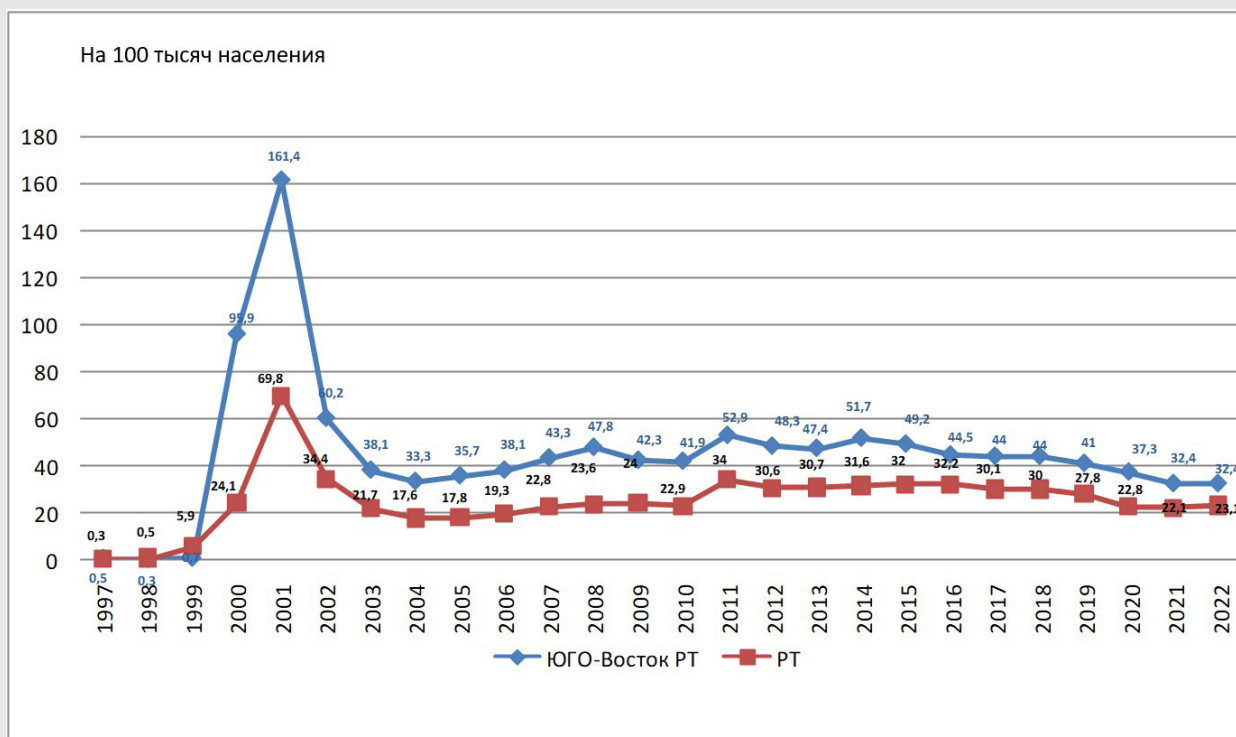


Рис. 1. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке Республики Татарстан (на 100 тыс. населения):
 * — резкий рост заболеваемости в 2000–2002 гг. обусловлен введением медицинского освидетельствования населения на ВИЧ-инфекцию

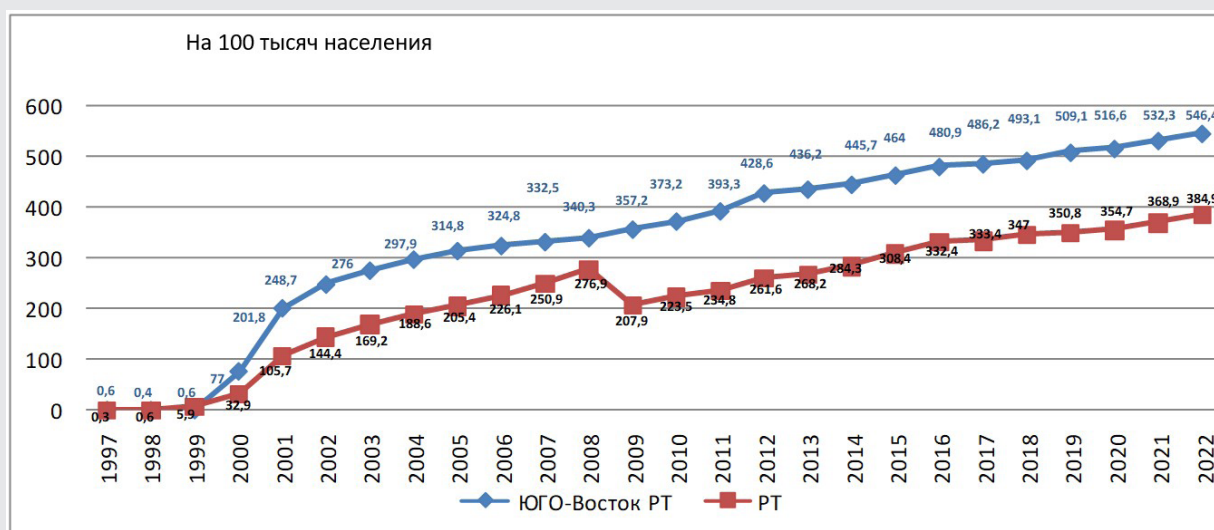


Рис. 2. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке Республики Татарстан (на 100 тыс. населения)

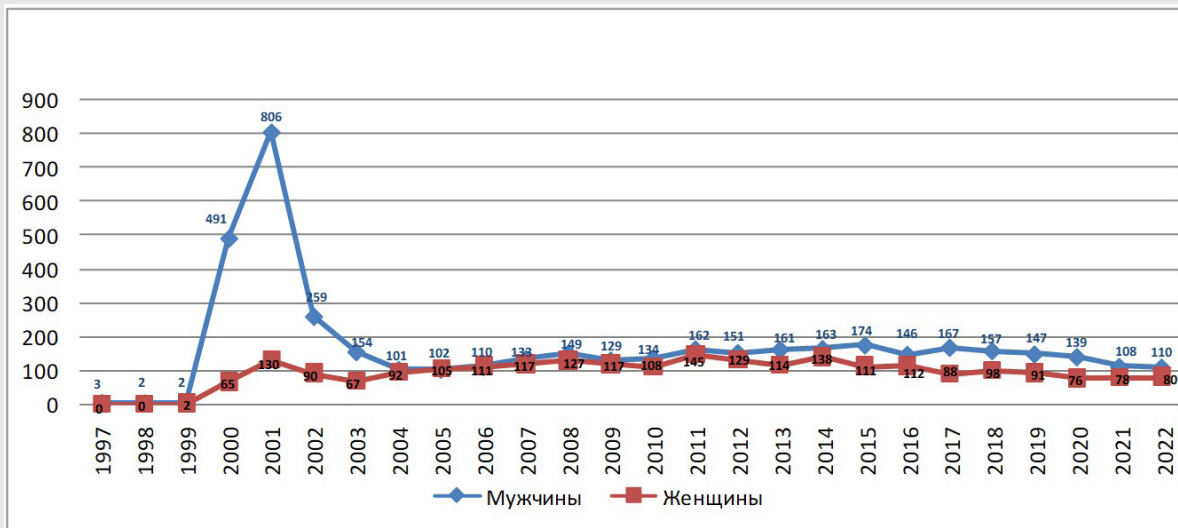


Рис. 3. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке Республики Татарстан по полу (абс. число)

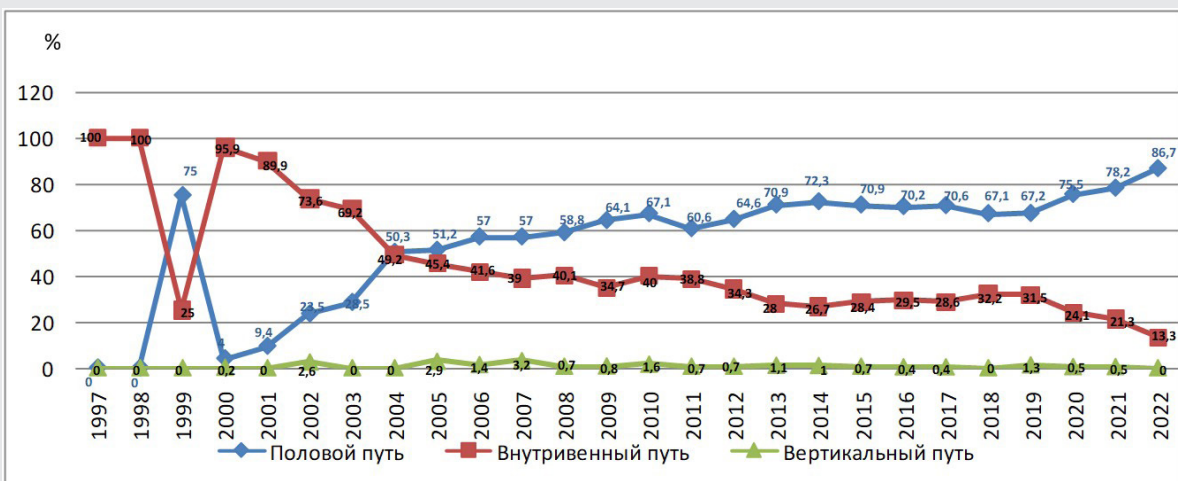


Рис. 4. Пути передачи ВИЧ-инфекции, %

5 лет (37,6) в 1,5 раза выше среднего показателя по республике (25,1).

По показателю пораженности ВИЧ-инфекцией (рис. 2), напротив, отмечается тенденция к росту и средний показатель по Юго-Востоку (519,5) в 1,4 раза выше среднего показателя по республике (362,2) (рис. 2).

Эпидемиологические проявления ВИЧ-инфекции, наряду с увеличением числа инфицированных лиц, характеризуются изменением структуры путей передачи [2]. С 1997 по 2003 г. среди ВИЧ-инфицированных преобладали мужчины в связи с активизацией в данные годы внутривенного пути передачи (употребление психоактивных веществ) (рис. 3).

С 2004 г. ведущим стал половой путь передачи ВИЧ-инфекции, связанный с незащищенными половыми контактами (рис. 4).

Основными тенденциями развития ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке, как и в целом по республике, остаются преобладание полового пути заражения, на который приходится около 80%, смещение эпидемии в возрастную группу 30–50 лет (более 70%) и рост доли лиц старше 50 лет (18%).

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на Юго-Востоке также имеет неравномерное распределение. За последние 10 лет наибольшая заболеваемость наблюдается в трех районах: Альметьевском (40,0), Бугульминском (66,3), Лениногорском (55,7) (рис. 5).

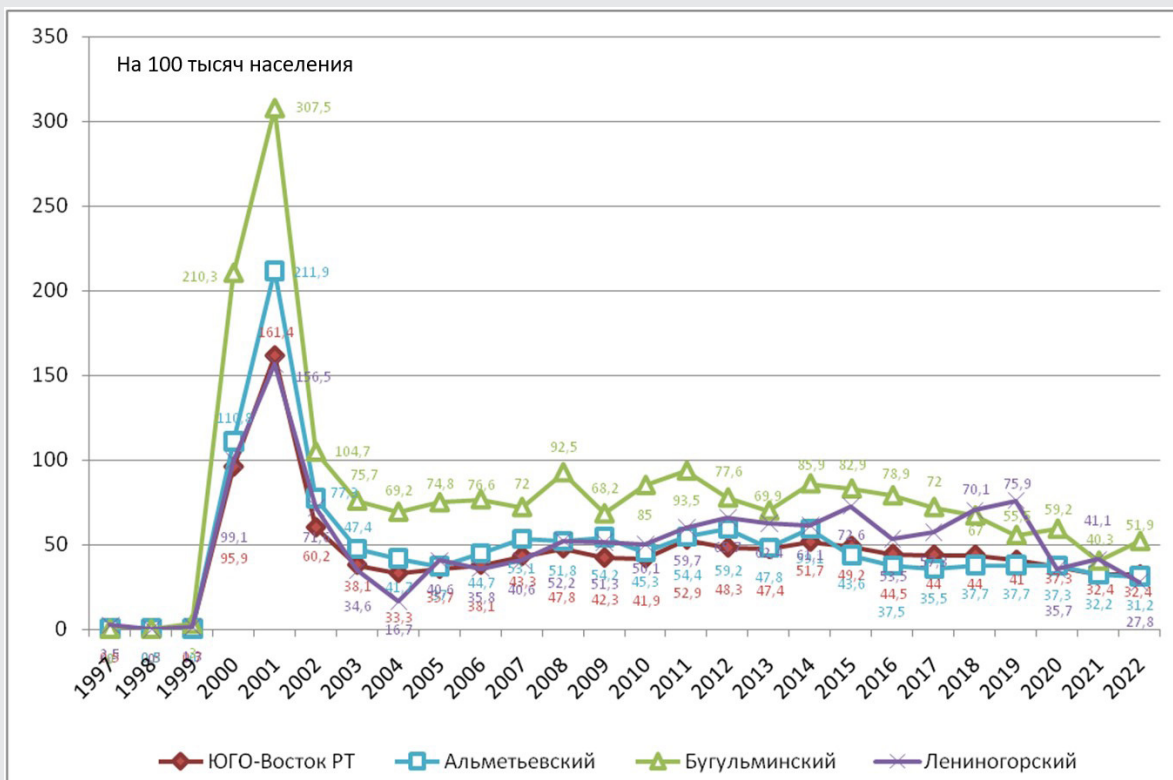


Рис. 5. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией Альметьевского, Бугульминского, Лениногорского районов Республики Татарстан с 1997 по 2022 г. (на 100 тыс. населения)

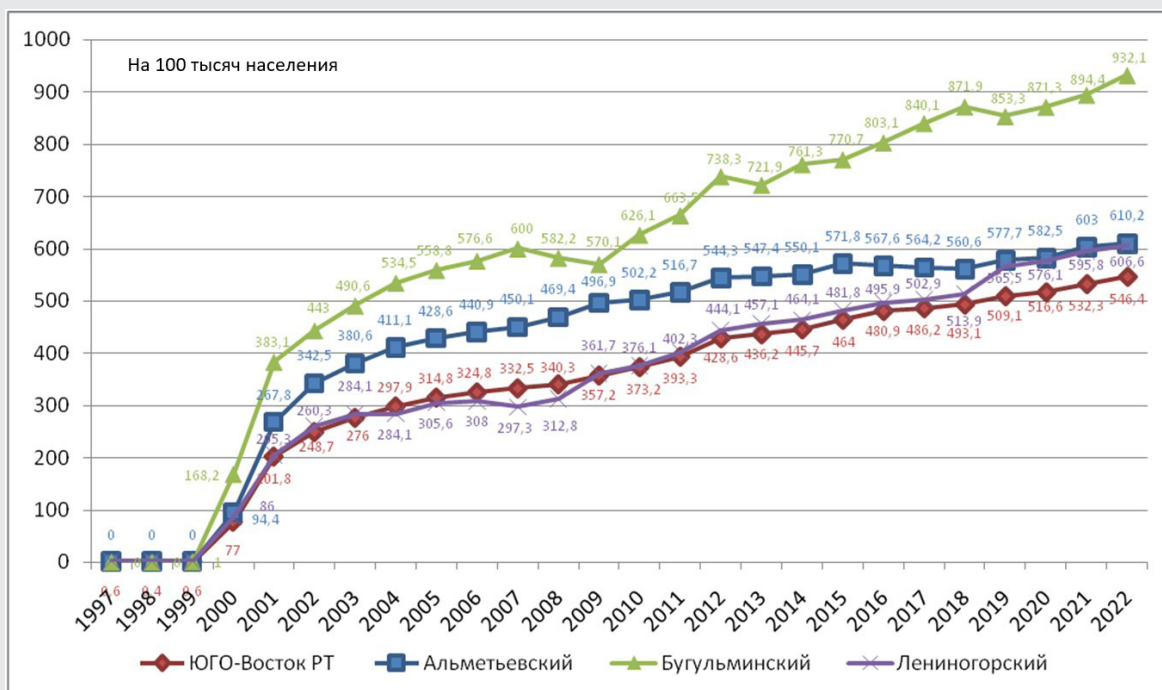


Рис. 6. Показатели пораженности ВИЧ-инфекцией Альметьевского, Бугульминского, Лениногорского районов Республики Татарстан с 1997 по 2022 г. (на 100 тыс. населения)



Рис. 7. Смертность по причине ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. населения)

Аналогичная ситуация наблюдается и по показателям пораженности ВИЧ-инфекцией: Альметьевский (573,5), Бугульминский (832,0), Лениногорский (526,0) (рис. 6).

Данные муниципальные образования являются крупнейшими по численности населения на Юго-Востоке, и именно с этих территорий началось распространение ВИЧ-инфекции в 1997 г. По данным районам показатель смертности по причине ВИЧ-инфекции превышает среднереспубликанский показатель в 2–3 раза (рис. 7).

На 25.09.2023 на Юго-Востоке состоит на диспансерном учете 3225 человек (20,1% от всех ВИЧ-инфицированных республики), из них мужчин — 52,4%, женщин — 46,5%, детей и подростков — 1,1%.

Эпидемиологический процесс по ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке республики формируют лица возрастной категории 30–49 лет (67%), социально-адаптированные (57%), инфицированные при незащищенных половых контактах (83,8%). Охват антиретровирусной терапией (АРВТ) — 80,2% (целевой показатель 84%), эффективность АРВТ — 76,6%.

С целью предупреждения дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции на юго-восточных территориях республики в 2022 г. Министерством здравоохранения Республики Татарстан принята стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на данных территориях до 2023 г. Основные задачи принятой стратегии — увеличение медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию групп риска с привлечением социально ориентированных некоммерческих организаций, обеспечение населения медико-социальными услугами низкого порога доступа с организацией круглосуточного кабинета обследования на ВИЧ-инфекцию, в том числе анонимно, повышение информирования населения по вопросам

ВИЧ-инфекции, в том числе с мотивацией к тестированию на ВИЧ [3]. Кроме того, руководителями исполнительных комитетов 10 муниципальных образований были утверждены оперативные планы по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией на своих территориях [4].

По итогам реализации стратегии за 9 мес 2023 г. охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию увеличился на 28,1% и составил 21,9% (плановый показатель — 24%, РТ — 23,5%). Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию лиц, доставленных правоохранительными органами, вырос в 1,9 раза по сравнению с аналогичным периодом прошлого года и составил 72,9%, что выше в 1,7 раза среднереспубликанского показателя (42,8%). Медицинское освидетельствование среди прошедших диспансеризацию взрослых увеличилось в 4,7 раза (30,0% от общего количества скрининга), выявлено 27 новых случаев ВИЧ-инфекции, что составляет 55,1% от выявленных при диспансеризации взрослого населения в целом по республике (49 человек).

В районах с наибольшей заболеваемостью ВИЧ-инфекцией (Альметьевском, Бугульминском, Лениногорском) профилактические мероприятия в ключевых группах населения проводились совместно с автономной некоммерческой организацией «Центр гигиенического обучения населения» в консультационных пунктах с доступностью к услугам профилактики и тестирования на ВИЧ, с предоставлением набора услуг лицам, которые не обращались за помощью в медицинские организации, медико-социальные учреждения. За 9 мес 2023 г. в консультационных пунктах предоставлены услуги 508 лицам из ключевой группы населения.

В рамках профилактических акций активно проводится обследование населения Юго-Востока

на ВИЧ-инфекцию на базе мобильных пунктов экспресс-тестирования в торговых центрах и различных организациях (ГАУСО «КЦСОН «Опека», центр занятости населения, отдел ЗАГС, спецприемник при отделе МВД). За 9 мес 2023 г. обследовано на ВИЧ более 3000 человек, выявлено 19 ВИЧ-инфицированных.

В сфере профилактики ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан сложилось конструктивное сотрудничество с социально ориентированными некоммерческими организациями. В республике с 2019 г. проводятся мероприятия в рамках проекта «Тест для победы», задача которого обеспечить доступ населения к бесплатному анонимному экспресс-тестированию на ВИЧ, к социальным и юридическим услугам в отдаленных и труднодоступных районах, за счет организации выездной работы «Тест-мобилей» с мультидисциплинарной командой (медицинский и социальный работник, волонтеры, общественный помощник Уполномоченного по правам человека Республики Татарстан).

Филиалом ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» в г. Альметьевск при взаимодействии с АБНО «Новый век» в рамках проекта «Тест для победы» за 9 мес. 2023 г. проведены выезды в Альметьевский, Бугульминский, Лениногорский, Сармановский и Бавлинский районы, обследовано 359 человек, выявлено 2 ВИЧ-инфицированных.

Помимо профилактических мероприятий, также были внедрены новые методы профилактической работы. Так, для расширения доступности медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию организовано круглосуточное анонимное экспресс-тестирование в приемно-диагностических отделениях, приемных отделениях, отделениях скорой медицинской помощи в ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ», «Лениногорская ЦРБ», «Азнакаевская ЦРБ», «Бавлинская ЦРБ», «Ютазинская ЦРБ», «Черемшанская ЦРБ», «Сармановская ЦРБ», филиале ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» в г. Альметьевске. За 9 мес 2023 г. анонимным экспресс-тестированием охвачено 285 человек, выявлено 3 ВИЧ-инфицированных.

Для самотестирования на ВИЧ в аптечной сети территорий Юго-Востока республики реализуются экспресс-тесты на ВИЧ с раздачей памяток по самотестированию.

Согласно анализу выполнения оперативных планов по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 9 мес 2023 г. в 1,4 раза увеличилось количество профилактических мероприятий на территориях Юго-Востока.

С учетом эпидемиологической ситуации в 2 раза больше проведено информационно-просветительских мероприятий для работодателей и работников по вопросам ВИЧ-инфекции на рабочих местах с охватом 6297 человек.

На всех территориях проведены семинары

по ВИЧ-инфекции для сотрудников учреждений ЗАГС с предоставлением информационных материалов и организацией экспресс-тестирования на ВИЧ.

Информирование населения по вопросам ВИЧ-инфекции, в том числе о путях передачи, формирование настороженности населения с мотивацией к тестированию проводится на всех территориях Юго-Востока с размещением информации на городских/районных порталах, в организациях (центр занятости населения, управление социальной защиты), с трансляцией профилактических видеороликов на мониторах медицинских организаций, на медиа-фасадах (Азнакаевский, Бугульминский, Альметьевский районы), через средства массовой информации (периодическая печать, радиовыступления), в социальных сетях (VK, YouTube, Telegram) и на сайтах медицинских организаций. Баннеры по профилактике ВИЧ-инфекции размещены в Альметьевском, Лениногорском и Бугульминском районах.

Активное привлечение к профилактической информационной кампании всего спектра средств массовой информации (периодическая печать, радио и телевидение), использование возможностей социальных сетей, применение разнообразных форм подачи материала позволили охватить все возрастные группы населения.

Координацию мероприятий по противодействию распространению ВИЧ-инфекции осуществляет Межведомственная комиссия по борьбе со СПИД кабинета министров республики Татарстан, на заседаниях которой обсуждаются эпидемиологическая ситуация в муниципальных образованиях, анализ профилактической работы, проблемы и возможные пути их решения при активном участии министерств и ведомств — членов межведомственной комиссии [5].

Профилактические мероприятия, безусловно, позволяют активно выявлять ВИЧ-инфицированных, что, естественно, приводит к приросту новых случаев ВИЧ-инфекции [6]. Так, за 9 мес 2023 г. на территориях Юго-Востока республики вновь выявлено 167 ВИЧ-инфицированных, отмечен рост регистрации новых случаев ВИЧ на 36,9%. Вместе с тем на 14,4% улучшилось выявление ВИЧ-инфицированных на ранней стадии заболевания (67,7% против 59,2% в 2022 г.), что благоприятно влияет на прогноз течения болезни и снижение смертности по причине ВИЧ.

Дальнейший прирост числа новых случаев определяет новые задачи, когда на первое место должны выходить противоэпидемические мероприятия в очагах, направленные на установление всех возможных источников инфекции, полного круга контактных лиц (семейных, половых, внутривенных, профессиональных с учетом риска инфицирования) и их тестирование, лечение ВИЧ-инфицированных АРВТ-терапией, профилактику вертикального пути передачи [7].

С учетом высокой пораженности территорий необходимо прицельно проводить мероприятия по повышению настороженности работников медицинских организаций, в первую очередь крупных центральных районных больниц, по профилактике внутрибольничного инфицирования ВИЧ как пациентов, так и самих медицинских работников, доступности препаратов для экстренной профилактики.

В системе противоэпидемических и профилактических мероприятий важное место должно отводиться своевременному и качественному проведению эпидемиологических расследований случаев ВИЧ-инфекции, состоянию диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными, раннему выявлению ВИЧ-инфекции среди беременных [8].

Информационно-просветительские программы по профилактике ВИЧ-инфекции — неотъемлемая часть государственной программы, направленной на укрепление здоровья всего населения, и входят в сферу гигиенического воспитания и образования населения. Конечная цель подобного рода профилактических программ — формирование здорового образа жизни, предупреждение таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи, наркомания и др. [9].

Мероприятия, проводимые в рамках стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции на юго-восточных территориях Республики Татарстан, показали свою эффективность, результативность и необходимость продолжения в последующие годы. В настоящее время на стадии согласования находится новый проект стратегии на 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Юго-Восток Республики Татарстан с 2000 г. имеет стабильно высокую заболеваемость и пораженность по ВИЧ-инфекции. Среднегодовалая заболеваемость на юго-восточных территориях в 2 раза выше, чем по республике в целом: Юго-Восток — 50,6 на 100 тыс. населения, Республика Татарстан — 25,1 на 100 тыс. Среднегодовой показатель пораженности на юго-восточных территориях в 1,5 раза выше, чем по республике: Юго-Восток — 387,0 на 100 тыс. населения, Республика Татарстан — 254,8 на 100 тыс. Изменился социальный портрет ВИЧ-инфицированного. В настоящее время среди ВИЧ-инфицированных преобладают социально адаптированные лица среднего возраста (66%), инфицировавшиеся преимущественно половым путем (85%).

Разработанная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на юго-восточных территориях Республики Татарстан позволила увеличить охват медицинским освидетельствованием населения на ВИЧ-инфекцию в 1,3 раза, за счет повышения охвата обследованием при диспансеризации

взрослого населения в 2 раза. В результате широких мероприятий по тестированию на ВИЧ отмечен прирост новых случаев в 1,4 раза, в том числе на ранних стадиях заболевания — 48%, выявлены скрытые очаги. Широкие информационные мероприятия позволили увеличить уровень осведомленности населения о проблеме ВИЧ-инфекции до 93,4%.

Увеличение пораженности населения требует проведения целенаправленной планомерной противоэпидемической работы в очагах, профилактических мероприятий по внутрибольничному инфицированию.

Для достижения устойчивого результата по стабилизации и снижению ВИЧ-инфекции на Юго-Востоке республики необходима консолидация мероприятий, проводимых в рамках стратегии, противоэпидемических мероприятий в очагах ВИЧ-инфекции и информационно-просветительских кампаний.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. *ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г.* Federal scientific and methodological center for the prevention and control of AIDS FBUN Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. *VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2022 g.* [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2022].

2. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарямова Л.М., Нагимова Ф.И., Хасанова Г.Н., Хаертынов Х.С. Динамика эпидемиологических проявлений ВИЧ-инфекции в гендерном аспекте (на примере Республики Татарстан). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020; 19(4): 30–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-30-37>. Khasanova G.R., Agliullina S.T., Mukharyamova L.M., Nagimova F.I., Khasanova G.N., Khaertynov H.S. Dynamics of epidemiological manifestations of HIV infection in the gender aspect (on the example of the Republic of Tatarstan). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2020; 19(4): 30–37, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-30-37>.

3. *Стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на юго-восточных территориях Республики Татарстан на 2022–2023 годы.* *Strategiya protivodeystviya rasprostraneniyu VICH-infektsii na yugo-vostochnykh territoriyakh Respubliki Tatarstan na 2022–2023 gody* [The strategy of countering the spread of HIV infection in the southeastern territories of the Republic of Tatarstan for 2022–2023].

4. *Оперативные планы по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Альметьевского, Азнакаевского, Бавлинского, Бузультминского, Лениногорского, Муслимовского, Новошешминского, Сармановского, Черемшанского, Ютазинского муниципальных районов на 2022–2023 годы.* *Operativnyye plany po snizheniyu zabolevaemosti VICH-infektsiy na territorii Al'met'evskogo,*

Aznakaevskogo, Bavlinskogo, Bugul'minskogo, Leninogorskogo, Muslyumovskogo, Novosheshminskogo, Sarmanovskogo, Cheremeshanskogo, Yutazinskogo munitsipal'nykh rayonov na 2022–2023 gody [Operational plans to reduce the incidence of HIV infection in the territory of Almetyevsk, Aznakaevsky, Bavlinsky, Bugul'minsky, Leninogorsky, Muslyumovsky, Novosheshminsky, Sarmanovsky, Cheremeshansky, Yutazinsky municipal districts for 2022–2023].

5. *Справки «О деятельности ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ» по противодействию распространения заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) среди населения Республики Татарстан 2020–2022. Справки “O deyatel'nosti GAUZ “RTsPB SPID i IZ MZ RT” po protivodeystviyu rasprostraneniya zabollevaniya, vyzyvayemogo virusom immunodefitsita cheloveka (VICH-infektsii) sredi naseleniya Respubliki Tatarstan 2020–2022* [Information “On the activities of the State Institution “RCPB AIDS and FROM the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan” on countering the spread of the disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV infection) among the population of the Republic of Tatarstan 2020–2022].

6. *Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» 1997–2022. Gosudarstvennyy doklad “O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii” 1997–2022* [The State report “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Russian Federation” 1997–2022].

7. *Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Татарстан» 1997–2022. Gosudarstvennyy doklad “O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Respubliki Tatarstan” 1997–2022* [State report “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Republic of Tatarstan” 1997–2022].

8. Смирнов М.М., Теребилов А.Б., Александров Л.А., Работаяев Д.Е. Особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Чувашской Республике. В кн.: *Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов*. М: Санэпидмедиа; 2007; Том 2; с. 15–19. Smirnov M.M., Terebilov A.B., Alexandrov L.A., Rabodaev D.E. Osobennosti epidemicheskogo protsesssa VICH-infektsii v Chuvashskoy Respublike. V kn.: *Materialy IX s'ezda Vserossiyskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov* [Features of the epidemic process of HIV infection in the

Chuvash Republic. In: Proceedings of the IX congress of the All-Russian scientific and Practical society of epidemiologists, microbiologists and parasitologists]. Moscow: Sanepidmedia; 2007; Vol. 2; p. 15–19.

9. Азовцева О.В. Профилактика ВИЧ-инфекции в молодежной среде. *Вестник новгородского государственного университета* 2016; 1: 61–65. Azovtseva O.V. Prevention of HIV infection among the young. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2016; 1: 61–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.К. Тимерханова, врач-эпидемиолог ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ординатор второго года обучения кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», Казань;

М.А. Пяташина, д.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», зав. кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан — главный государственный санитарный врач по Республике Татарстан, Казань;

Л.Г. Авдонина, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань;

Н.И. Галиуллин, к.м.н., главный врач ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань;

Н.А. Ивойлова, зав. эпидемиологическим отделом — врач-эпидемиолог ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань.

Для контактов: Тимерханова Алсу Камилевна,
e-mail: alsu_timerkhan@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИК СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ КАРДИОГЕННОГО ШОКА

УДК 616–089.819.1

3.1.20 — кардиология; 3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия; 3.1.9 — хирургия

Поступила 29.02.2024

Е. Б. Шахов¹, Е. В. Чеботарь², А. Д. Лямаев², М. Ю. Новиков³, А. В. Ласточкин⁴, Е. В. Жарикова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева», Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13», Нижний Новгород;

⁴ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород

Описан клинический случай успешного сочетанного применения методик системного и местного вспомогательного кровоснабжения у пациента с трехсосудистым поражением коронарного русла и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, сопровождающимся возникновением кардиогенного шока в результате осложненного чрескожного коронарного вмешательства. Анализируется клиническая, ангиографическая и электрокардиографическая картина больного П., 62 лет, с острым инфарктом миокарда с подъемом ST и клиникой истинного кардиогенного шока, которому была предпринята попытка эндоваскулярной коррекции инфаркт-связанной передней нисходящей артерии. Для стабилизации центральной гемодинамики и ЭКГ-показателей успешно применено сочетание технологий внутриаортальной баллонной контрпульсации и ретроградной перфузии миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; кардиогенный шок; сочетанное вспомогательное кровоснабжение миокарда; осложненное чрескожное коронарное вмешательство.

A CASE WHERE THE USE OF SYSTEMIC AND LOCAL AUXILIARY BLOOD SUPPLY TECHNIQUES WAS COMBINED TO RELIEVE CARDIOGENIC SHOCK

E. B. Shakhov¹, E. V. Chebotar², A. D. Ljamaev², M. Yu. Novikov³, A. V. Lastochkin⁴, E. V. Zharikova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after academician B. A. Korolev, Nizhny Novgorod;

³Municipal clinical hospital № 13, Nizhny Novgorod;

⁴Municipal clinical hospital № 5, Nizhny Novgorod

We describe a clinical case of the successful combined use of systemic and local auxiliary blood supply techniques in a patient with three-vessel coronary artery disease and acute ST-segment elevation myocardial infarction, accompanied by the occurrence of cardiogenic shock as a result of complicated percutaneous coronary intervention. We analyze the clinical picture, as well as the angiographic and electrocardiographic data of patient P., 62 years old, having acute ST segment elevation myocardial infarction and a clinical picture of true cardiogenic shock, who underwent an attempt at endovascular correction of the lumen-obstructed left anterior descending artery. To stabilize central hemodynamics and ECG parameters, a combination of technologies of intra-aortic balloon counterpulsation and retrograde myocardial perfusion was successfully used.

Keywords: acute myocardial infarction; cardiogenic shock; combined auxiliary blood supply to the myocardium; complicated percutaneous coronary intervention.

Современные отечественные и европейские рекомендации по лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМспST) предписывают воздерживаться от рутинного использования систем поддержки кровообращения при кардиогенном шоке [1–3]. Данная рекомендация во многом связана с исследованием H. Tiehle и соавт., в котором демонстрируется отсутствие достоверных преимуществ в выживаемости больных с ОИМспST, крайней степенью левожелудочковой недостаточности и использованием внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) по сравнению с такой же сложной группой больных без применения ВАБК [4].

Однако успешное клиническое использование у пациентов с ОИМспST и истинным кардиогенным шоком современных устройств системного вспомогательного кровообращения неуклонно повышает класс и уровень доказательств эффективности раздельного и сочетанного применения таких методов, как экстракорпоральная мембранная оксигенация и чрескожная левожелудочковая поддержка [5, 6].

В исследованиях Н.Н. Черга и соавт. [7]

и К.С. Telukuntla и соавт. [8] освещается необходимость более детального изучения эффективности сочетанного применения различных технологий местной и системной поддержки центральной гемодинамики и кровоснабжения миокарда у больных с ОИМспST при возникновении острой левожелудочковой недостаточности вследствие осложненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

По мнению А. Combes и соавт. [9], такая клиническая ситуация является наиболее угрожаемой в плане развития интраоперационной и ранней послеоперационной летальности и требует совместного использования имеющихся в арсенале клинических методов вспомогательного кровоснабжения.

Цель исследования — продемонстрировать клинический случай успешного сочетанного применения методик системного и местного вспомогательного кровоснабжения у пациента с трехсосудистым поражением коронарного русла и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, сопровождающимся возникновением кардиогенного шока в результате осложненного чрескожного коронарного вмешательства.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной П., 62 лет, без достоверного коронарного анамнеза, переведен из центральной районной больницы в приемное отделение специализированного кардиохирургического стационара с жалобами на затяжные интенсивные загрудинные боли сжимающего характера с признаками иррадиации в левую руку. Стойкий болевой синдром возник во время сильной физической нагрузки, за 8 дней до настоящей госпитализации. Пациент не обращался за медицинской помощью, предпринимая безуспешные попытки самостоятельно купировать боль за счет отказа от физической активности, а также посредством приема нестероидных противовоспалительных средств и нитроглицерина. На седьмые сутки загрудинные боли покоя стали нестерпимыми, и пациент решил обратиться в приемное отделение центральной районной больницы по месту жительства. По результатам клинико-электрокар-

диографического обследования в районной больнице был диагностирован острый передний не Q-образующий инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Пациент был немедленно транспортирован в специализированный кардиохирургический стационар для оказания экстренной эндоваскулярной помощи.

После поступления в приемное отделение кардиохирургического центра была повторно зарегистрирована электрокардиограмма. Выявлены признаки острого инфаркта миокарда в области передней и переднебоковой стенок левого желудочка (ЛЖ): наиболее выражена элевация сегмента ST (до 1,1 мм) в отведении V3; регистрируется отрицательный зубец T, наиболее выраженный в отведении V3 — до 2,9 мм (рис. 1).

У пациента отмечалось значительное увеличение уровня сердечных тропонинов (тропонина I и тропонина T), а также креатинфосфокиназы MB-фракции (КФК-MB). В ходе скринингового эхо-

Таблица 1

Основные лабораторные и эхокардиографические показатели пациента П.

Лабораторные показатели	Значение	ЭхоКГ-показатели	Значение
Тропонин I, нг/мл	15,6	ФВ, %	40
Тропонин T, нг/мл	1,25	КДО, мл	190
КФК-MB, Ед/л	75	КСО, мл	115
Глюкоза, ммоль/л	11,75	УО, мл	75
Креатинин, мкмоль/л	78	ИНЛС	1,50
СКФ, мл/мин/1,73м ²	60,7	Е/А	0,64

Примечания: КФК-MB — креатинфосфокиназа, MB-фракция; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости; Е/А — показатель диастолической функции.

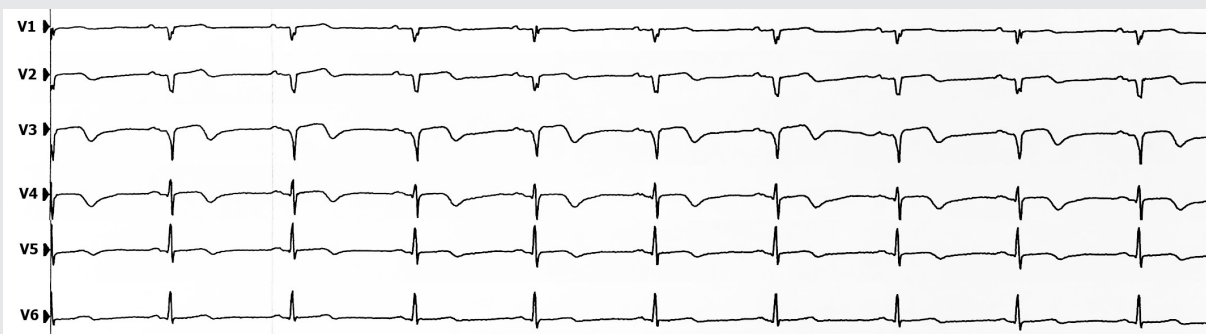


Рис. 1. Электрокардиографическая картина острого инфаркта миокарда, регистрируемого в передней группе грудных отведений: наиболее выражена элевация сегмента ST (до 1,1 мм) в отведении V3; отрицательный зубец T наиболее выражен в отведении V3 (до 2,9 мм)

кардиографического обследования было выявлено нарушение глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка с формированием зон гипо- и акинезии в передних и переднебоковых базальных, средних и апикальных отделах ЛЖ без достоверных признаков формирования острой аневризмы (табл. 1).

Учитывая клинично-электрокардиографическую и эхокардиографическую картину, данные лабораторно-диагностических тестов, а также принимая во внимание признаки сохраняющегося, частично купированного наркотическими анальгетиками болевого синдрома, являющегося дополнительным критерием наличия жизнеспособного миокарда в области инфаркта, было решено немедленно транспортировать пациента в рентгеноперационную для проведения экстренного ЧКВ, несмотря на позднее поступление больного в профильный стационар.

В рентгеноперационной для осуществления интервенции был выбран правый радиальный доступ. Однако, учитывая выраженную извитость артериального русла правой верхней конечности, существенно затрудняющую селективную катетеризацию венечных артерий сердца, было принято решение оставить интродьюсер в правой лучевой артерии и выполнить конверсию на правый феморальный доступ. В ходе селективной коронарографии у пациента выявлены правый тип коронарного кровоснабжения миокарда, неокклюзионное поражение огибающей артерии, ветвей тупого края сердца и правой коронарной артерии (ПКА), а также острое субокклюзионное поражение в инфаркт-

связанной передней нисходящей артерии (ПНА) с сохранением фрагментарного контрастирования дистального сегмента ПНА (рис. 2).

В рамках первичного ЧКВ было решено выполнить незамедлительную эндоваскулярную коррекцию клинично-зависимого поражения ПНА. Принимая во внимание факт позднего поступления пациента, от рутинного использования мануальной вакуумной тромбоспирации отказались. На догоспитальном этапе пациент получил нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Интраоперационно было введено 9000 ЕД раствора гепарина до достижения активированного времени свертывания крови 280 с. Учитывая сниженную фракцию выброса ЛЖ, а также ангиографические признаки стволового поражения при наличии трехсосудистого коронарного атеросклероза было решено начать эндоваскулярную коррекцию ПНА, превентивно установить в нисходящей аорте баллонный катетер для внутриаортальной контрпульсации с целью системной поддержки гемодинамики при необходимости (рис. 3, А).

Выполнив проверочные сеансы инфляции-дефляции баллона для ВАБК в режиме 1:8, аппарат для контрпульсации AutoCAT 2 WAVE (Arrow, Англия) перевели в режим ожидания.

Для местной поддержки кровоснабжения миокарда в области переднебоковой стенки ЛЖ в процессе ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной артерии было решено прибегнуть к разворачиванию системы для селективной ретроградной перфузии миокарда по ори-

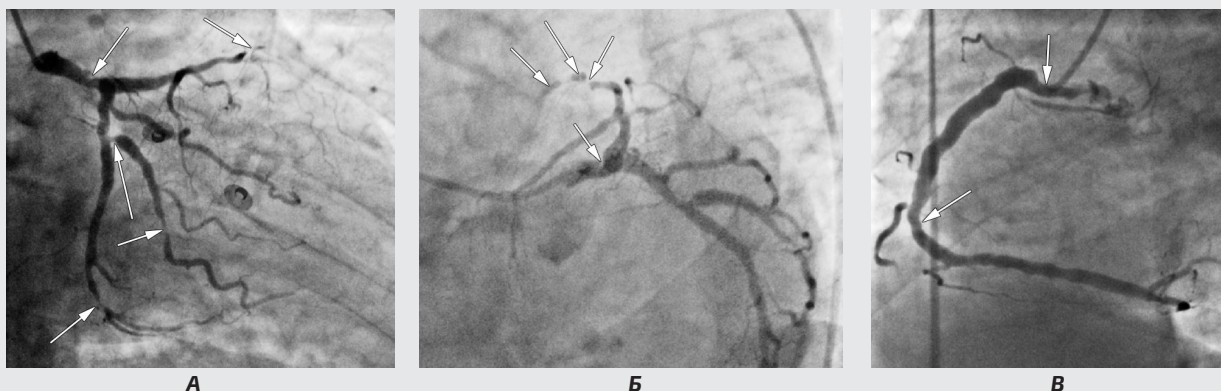
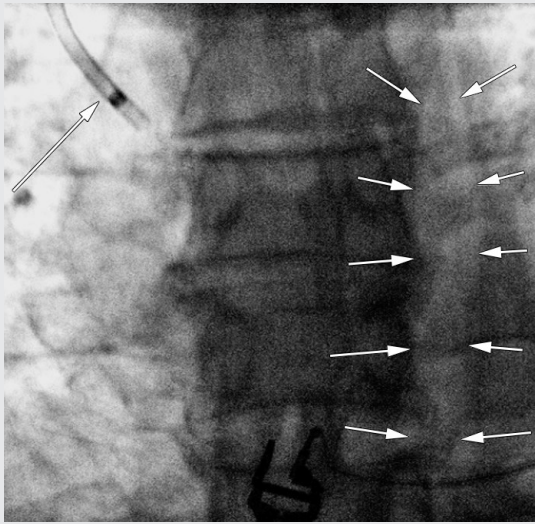
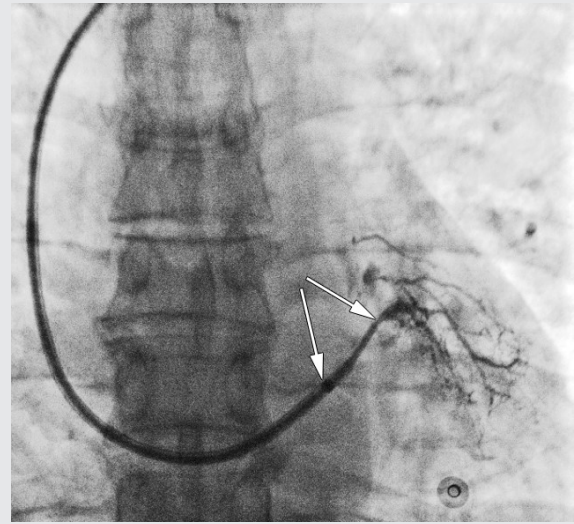


Рис. 2. Поражение коронарного русла у пациента П. А — стеноз ствола левой коронарной артерии до 40–50%, стенозы 80–90% в огибающей артерии и ветвях тупого края сердца, клинично-зависимое субокклюзионное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) (указано стрелками). Б — стволовым стенозом 40–50% и острым субокклюзионным поражением ПНА с сохранением фрагментарного контрастирования дистального сегмента артерии (указано стрелками). В — устьевой стеноз и сужение в среднем сегменте правой коронарной артерии (ПКА) до 40–50%, атероматоз в дистальном сегменте ПКА (указано стрелками)



А



Б

Рис. 3. Установка систем вспомогательного кровоснабжения. А — установка баллонного катетера (указано стрелками) для внутриаортальной контрпульсации, проведение доставочной системы для ретроперфузионного баллона (указано стрелкой). Б — позиционирование ретроперфузионного катетера (указано стрелками) в венозной системе сердца с выполнением контрастной флебографии

гинальной методике [10, 11]. С целью местной поддержки кровоснабжения миокарда в просвет главной кардиальной вены из левого югулярного доступа была проведена управляемая доставочная система (рис. 3, Б). Через просвет доставочной системы к области бифуркации большой и средней кардиальных вен, собирающих кровь из области передней и боковой стенок ЛЖ, провели двухпросветный «ретроперфузионный» баллонный катетер типа Swan-Ganz 6F (Medtronic, США). Центральный просвет ретроперфузионного катетера был подключен к перфузионному блоку «БП-05» («Авангард», Россия). Для временной перфузии кардиальных вен сердца артериальной аутокровью перфузионный блок был подключен к артериальному интродьюсеру, установленному в правой лучевой артерии. Боковой просвет ретроперфузионного катетера использовался для интермиттирующей временной баллонной окклюзии области бифуркации большой и средней кардиальных вен, осуществляемой в процессе ретроградного заброса в венозную систему артериальной аутокрови.

Перед ЧКВ были измерены основные показатели центральной гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС) была равна 62 ударам в минуту, среднее АД составляло 79 мм рт.ст., систолическое АД — 108 мм рт.ст., диастолическое — 65 мм рт.ст.

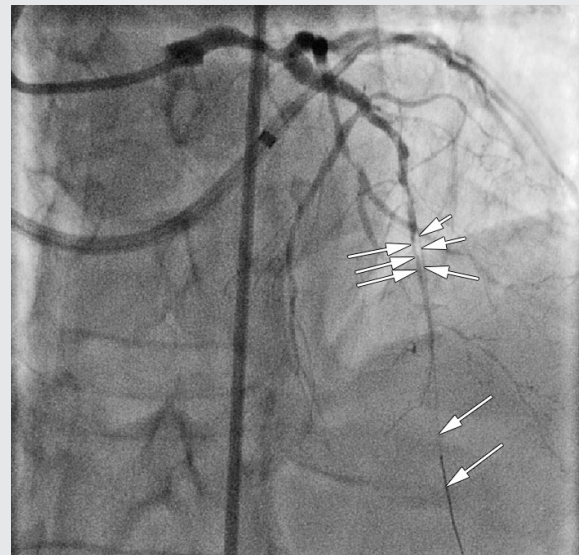


Рис. 4. Осложненное чрескожное коронарное вмешательство: ангиографические признаки «двойного контура» артерии в среднем сегменте (указано стрелками), ангиографические признаки предполагаемого расположения средней и дистальной части коронарного проводника (указано стрелками) в истинном просвете передней нисходящей артерии

В процессе ЧКВ коронарный проводник был без технических сложностей проведен через область субокклюзионного поражения ПНА в дистальные отделы артерии. Однако на контрольной коронарографии в среднем сегменте ПНА оперирующий хирург выявил ангиографические признаки «двойного контура» артерии, свидетельствующие о диссекции стенки артерии в зоне субокклюзионного поражения. Расположение большей части средней, а также дистальной части коронарного проводника было расценено по данным ангиографического контроля как интралюминарное (рис. 4).

Для профилактики субинимального расслоения стенки артерии проведенным через область поражения первым коронарным проводником решили провести второй параллельный проводник в просвет ПНА. По первому коронарному проводнику в область субокклюзионного поражения ПНА проведен баллонный катетер диаметром 1,25 мм. Однако перед инфляцией баллонного катетера на контрольной ангиографии были выявлены признаки прекращения антеградного контрастирования ПНА в среднем и дистальном сегментах артерии. Вторым баллонный катетер диаметром 1,25 мм заведен по второму параллельному проводнику. Выполнены несколько сеансов последовательной баллонной ангиопластики спозиционированными в области вмешательства баллонными катетерами с целью восстановления антеградного кровотока в бассейне передней нисходящей артерии.

Для профилактики дистальной эмболизации корригируемой артерии была начата инфузия раствора блокаторов GP2b/3a-рецепторов тромбоцитов, однако восстановления антеградного кровотока по ПНА не произошло. Клиническая картина выражалась нарастанием болевого синдрома.

На электрокардиограмме появились признаки значительного подъема сегмента ST (особенно в отведении V3, до 4,7 мм) и амплитуды зубца Т (наибольшее увеличение наблюдалось в отведении V3, до 5,0 мм) в передней группе грудных отведений по сравнению с предоперационной электрокардиографической картиной (рис. 5).

Отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений до 92 ударов в минуту, среднее АД составило 54 мм рт.ст., систолическое АД понизилось до 80 мм рт.ст., диастолическое — до 41 мм рт.ст. Клиническая картина пациента соответствовала критериям истинного кардиогенного шока. Начата инотропная поддержка, инициирована внутриаортальная баллонная контрпульсация в режиме 1:1. Предприняты безуспешные попытки поиска истинного просвета ПНА с использованием проводников различной жесткости. На фоне контрпульсации отмечались признаки незначительного улучшения центральной гемодинамики: ЧСС уменьшилась до 86 ударов в минуту; среднее АД составило 66 мм рт.ст.; систолическое и диастолическое АД увеличилось до 91 и 54 мм рт.ст. соответственно. Положительной динамики ЭКГ-картины не было.

С целью попытки стабилизации кардиогемодинамики и улучшения перфузии переднебоковой стенки левого желудочка совместно с внутриаортальной баллонной контрпульсацией начата ретроперфузия миокарда артериальной аутокровью со скоростью 40 мл в минуту с периодами инфляции ретроперфузионного баллонного катетера до 4 мин и дефляции до 60 с. На фоне ретроперфузионной поддержки отмечено увеличение показателей среднего, систолического и диастолического АД, до 81, 106 и 68 мм рт.ст. соответственно.

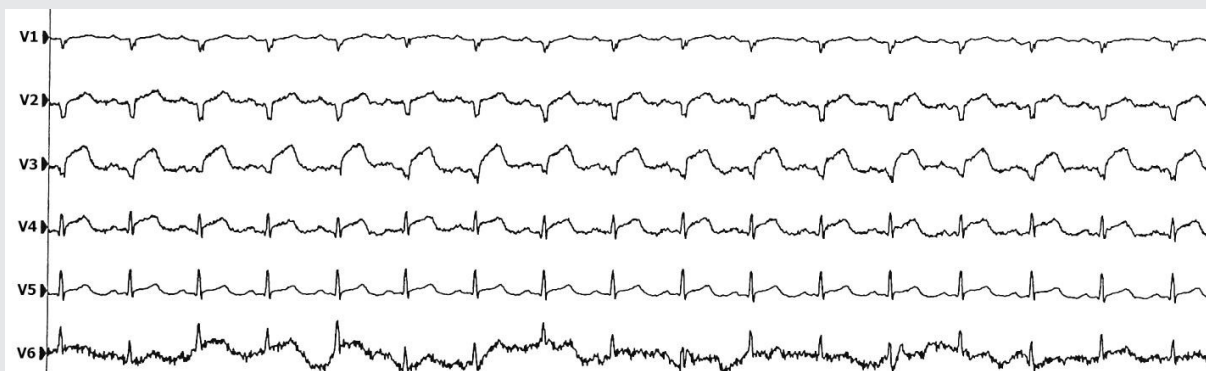


Рис. 5. Электрокардиографическая картина, регистрируемая после попыток проводниковой реканализации и ангиопластики передней нисходящей артерии: регистрируется значительное увеличение амплитуды сегмента ST (до 4,7 мм в отведении V3) и зубца Т (до 5,0 мм в отведении V3)

ЧСС уменьшилась до 74 ударов в минуту. Отметилась тенденция к снижению элевации сегмента ST до 3,3 мм в отведении V3 и зубца T до 3,6 мм в отведении V3 (рис. 6).

Электрокардиографические признаки нарастающего острого повреждения миокарда в процессе попытки эндоваскулярной коррекции, ангиографические признаки отсутствия антеградного контрастирования ПНА после проведения проводников и позиционирования баллонного катетера, а также клиническая картина кардиогенного шока привели к осознанию безуспешности продолжения осложненного ЧКВ. В связи с неэффективными попытками поиска истинного просвета ПНА было принято решение прекратить ЧКВ, стабилизировать кардиогемодинамику пациента в условиях отделения реанимации и подготовить операционную для неотложного коронарного шунтирования.

В отделении реанимации сочетанная ретроперфузионная поддержка и внутриаортальная баллонная контрапульсация продолжалась в течение 1 ч до некоторой стабилизации основных показателей центральной гемодинамики: ЧСС 60 ударов в минуту; среднее АД 76 мм рт.ст.; систолическое АД 105 мм рт.ст., диастолическое АД 61 мм рт.ст. Пациент был доставлен в кардиохирургическую операционную, где ему было успешно проведено маммароаортокоронарное шунтирование трех коронарных бассейнов, после чего в течение суток была продолжена ВАБК.

Пациент выписан на 14-е сутки после осложненного ЧКВ в удовлетворительном состоянии.

Демонстрируемый нами клинический случай является примером безуспешного экстренного чрескожно-

го коронарного вмешательства у пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Атеротромботическое поражение инфаркт-связанной артерии, очевидно, сопровождалось протяженным поражением стенки сосуда, что способствовало возможному субинтимальному проведению коронарных проводников, а также привело к расширению субинтимального пространства профилем баллонного катетера. Подобный сценарий осложненного ЧКВ, по-видимому, объясняет усугубление клинической картины больного с острым повреждением сердечной мышцы [12, 13].

В нашем клиническом примере при усугублении кардиогемодинамики у пациента с ОИМспST недостаточную эффективность показала методика внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК). Низкая эффективность при экстренной инициации ВАБК также была показана в научных наблюдениях P.I.M. Moraes и соавт. [14], в работах G.Fuernau и соавт. [15], акцентирующих внимание на увеличении эффективности методики ВАБК при более продолжительном использовании и максимально ранней инициации в период кардиогенного шока.

В своих исследованиях T.Bochaton и соавт. [16] демонстрируют необходимость сочетанного применения различных методик поддержки кардиогемодинамики, в том числе и ВАБК, при развитии клинической картины кардиогенного шока, что и было продемонстрировано в нашем клиническом случае. Нами был выбран клинически эффективный и технически рациональный вариант совместного использования ВАБК и ретроградной перфузии миокарда. Методика ретроградной перфузии, впервые успешно примененная на практике S.Kar и соавт. [10] и C.Constantini и соавт. [11], в предлагаемой нами модификации является эффективным и безопасным методом вспо-

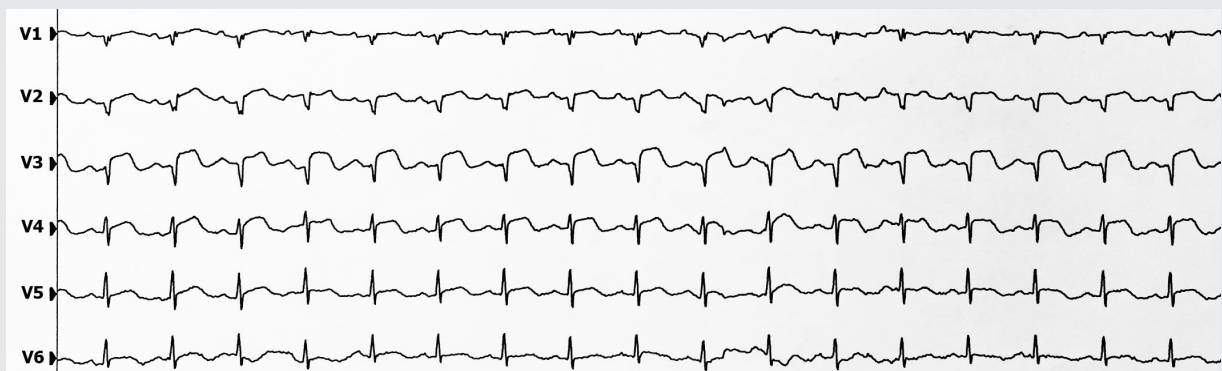


Рис. 6. Электрокардиографическая картина, регистрируемая в процессе ретроперфузионной поддержки кровоснабжения передней и переднебоковой стенок ЛЖ, проводимой совместно с внутриаортальной баллонной контрапульсацией: регистрируется уменьшение амплитуды сегмента ST (до 3,3 мм в отведении V3) и зубца T (до 3,6 мм в отведении V3)

могательной перфузии миокарда в условиях острой ишемии. Усовершенствованная технология селективной временной артериализации большой и средней кардиальных вен позволяет осуществлять длительную и эффективную ретроградную поддержку кровоснабжения передней и переднебоковой стенок ЛЖ без нарушения оттока и травматизации стенок вен сердца [10].

В нашем клиническом случае ретроградная перфузия передней и переднебоковой стенок ЛЖ позволила уменьшить дополнительное ишемическое повреждение миокарда ЛЖ в процессе осложненного ЧКВ не только за счет непосредственной доставки артериальной аутокрови к поврежденному миокарду, но и посредством расширения артериоло-венулярной системы сердца в пограничных с инфарктом зонах сердечной мышцы [11]. Вышеописанные механизмы, задействованные в процессе ретроградного кровоснабжения передней и переднебоковой стенок ЛЖ, позволили снизить ишемическое повреждение миокарда, усилить эффект сочетанно применяемой внутриаортальной баллонной контрпульсации и избежать фатальной экспансии инфаркта.

Таким образом, осложненное чрескожное коронарное вмешательство является крайне неблагоприятным событием в процессе лечения пациентов с острой ишемией сердечной мышцы, особенно в случае позднего обращения и госпитализации в профильный стационар, и требует возможности экстренного кардиохирургического вмешательства.

Усугубление антеградного кровотока по клинко-зависимой артерии при многососудистом поражении венечного русла может приводить к критическому падению кардиогемодинамики у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Сочетанное применение методик внутриаортальной баллонной контрпульсации и ретроградной перфузии миокарда способствует клинически эффективной стабилизации кардиогемодинамики при кардиогенном шоке, возникшем в процессе осложненной интервенции.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.-P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40(2): 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
3. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алесян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Затеишиков Д.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(11): 251–310, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevsky S.R., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Zateishchikov D.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Panchenko E.P., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shlyakhto E.V., Shpektor A.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2020; 25(11): 251–310, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>.
4. Thiele H., Zeymer U., Thelemann N., Neumann F.J., Hausleiter J., Abdel-Wahab M., Meyer-Saraei R., Fuernau G., Eitel I., Hambrecht R., Böhm M., Werdan K., Felix S.B., Hennersdorf M., Schneider S., Ouarrak T., Desch S., de Waha-Thiele S.; IABP-SHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators; IABP-SHOCK II Investigators. IABPSHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation* 2019; 139(3): 395–403, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201>.
5. Schrage B., Ibrahim K., Loehn T., Werner N., Sinning J.M., Pappalardo F., Pieri M., Skurk C., Lauten A., Landmesser U., Westenfeld R., Horn P., Pauschinger M., Eckner D., Twerenbold R., Nordbeck P., Salinger T., Abel P., Empen K., Busch M.C., Felix S.B., Sieweke J.T., Moller J.E., Pareek N., Hill J., MacCarthy P., Bergmann M.W., Henriques J.P.S., Möbius-Winkler S., Schulze P.C., Ouarrak T., Zeymer U., Schneider S., Blankenberg S., Thiele H., Schäfer A., Westermann D. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2019; 139(10): 1249–1258, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614>.
6. Karami M., den Uil C.A., Ouweneel D.M., Scholte N.Tb., Engström A.E., Akin S., Lagrand W.K., Vlaar A.P., Jewbali L.S., Henriques J.P. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9(2): 164–172, <https://doi.org/10.1177/2048872619865891>.

7. Chera H. H., Nagar M., Chang N. L., Morales-Mangual C., Dous G., Marmur J. D., Ihsan M., Madaj P., Rosen Y. Overview of Impella and mechanical devices in cardiogenic shock. *Expert Rev Med Devices* 2018; 15(4): 293–299, <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1456334>.

8. Telukuntla K. S., Estep J. D. Acute mechanical circulatory support for cardiogenic shock. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2020; 16(1): 27–35, <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-1-27>.

9. Combes A., Price S., Slutsky A. S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet* 2020; 396(10245): 199–212, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31047-3).

10. Шахов Е. Б., Шахов Б. Е., Петров Д. В., Новиков А. С., Волков Д. В., Косоногов А. Я., Баранов Е. А., Косоногов К. А., Никольский А. В. Оценка интраоперационной кардиогемодинамики у пациентов с острым коронарным синдромом во время эндоваскулярной коррекции сложных форм поражений венечного русла в условиях ретроперфузионной поддержки. *Диагностическая и интервенционная радиология* 2014; 8(4): 72–81, <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.4.08>. Shakhov E. B., Shakhov B. E., Petrov D. V., Novikov A. S., Volkov D. V., Kosonogov A. Ya., Baranov E. A., Kosonogov K. A., Nikolskiy A. V. Estimation of intraoperative cardiac hemodynamics in patients with acute coronary syndrome, during endovascular interventions in difficult forms of lesions in condition of retroperfusion support. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya* 2014; 8(4): 72–81, <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.4.08>.

11. Шахов Е. Б., Шахов Б. Е., Петров Д. В., Волков Д. В., Новиков А. С., Косоногов А. Я. Эффективность ретроперфузионной поддержки коронарного кровотока в процессе эндоваскулярной коррекции сложных форм поражений переднего коронарного бассейна у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Лучевая диагностика и терапия* 2014; (3): 52–60. Shakhov E. B., Shakhov B. E., Petrov D. V., Volkov D. V., Novikov A. S., Kosonogov A. Ya. Efficiency of retroperfusion support of coronary blood flow during endovascular correction of complex anterior coronary bed impairment forms in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Lučevaya diagnostika i terapiya* 2014; (3): 52–60.

12. Benson R. A., Nandhra S.; Vascular and Endovascular Research Network. Study protocol for COvid-19 Vascular sERvice (COVER) study: the impact of the COVID-19 pandemic on the provision, practice and outcomes of vascular surgery. *PLoS One* 2020; 15(12): 1–3, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243299>.

13. Bashir M., Moughal S. Cardiovascular disease and surgery amid COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg* 2020; 72(2): 405–407, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.479>.

14. Moraes P. I. M., Alves C. R., Souza M. T., Kawakami S. E., Gonçalves I. Jr., Barbosa A. H. P., Moreno A. C., Caixeta A. M., Carvalho A. C. Cardiogenic shock after ST elevation myocardial infarction and IABP-SHOCK II risk score validation in a cohort treated with

pharmacoinvasive strategy. *Open Heart* 2019; 6(2): e001069, <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001069>.

15. Fuernau G., Ledwoch J., Desch S., Eitel I., Thelemann N., Jung C., de Waha-Thiele S., Pösch J., Feistritz H.-J., Freund A., Schneider S., Quarrak T., Werdan K., Zeymer U., Thiele H. Impact of timing of intraaortic balloon counterpulsation on mortality in cardiogenic shock — a subanalysis of the IABP-SHOCK II trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10(1): 54–61, <https://doi.org/10.1177/2048872620930509>.

16. Bochaton T., Huot L., Elbaz M., Delmas C., Aissaoui N., Farhat F., Mewton N., Bonnefoy E.; IMPELLA-STIC investigators. Mechanical circulatory support with the Impella® LP5.0 pump and an intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock in acute myocardial infarction: the IMPELLA-STIC randomized study. *Arch Cardiovasc Dis* 2020; 113(4): 237–243, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.10.005>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е. Б. Шахов, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии имени Б. А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е. В. Чеботарь, д. м. н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева», Нижний Новгород;

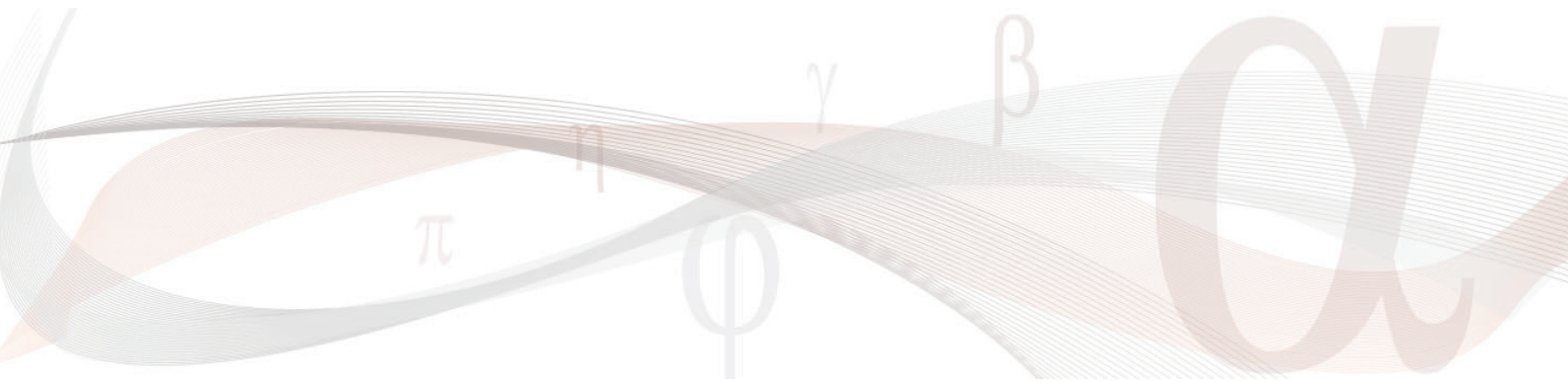
А. Д. Лямаев, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева», Нижний Новгород;

М. Ю. Новиков, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13», Нижний Новгород;

А. В. Ласточкин, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

Е. В. Жарикова, врач-кардиолог отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Ласточкин Андрей Валерьевич,
e-mail: lastochka_andrey@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТА С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ

УДК 616–005
3.1.20 — кардиология
Поступила 9.02.24

Н. Д. Кобзева, Э. В. Варданян, М. А. Стуликова, В. Д. Олейникова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону

Представлен клинический случай ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, кардиоэмболического патогенетического подтипа по классификации TOAST. Пациенту ранее было выполнено протезирование аортального клапана (механический протез), протезирование митрального клапана (механический протез), пластика трикуспидального клапана. Обсуждаются вопросы антикоагулянтной терапии, подбор дозировки препарата.

Ключевые слова: многоклапанное поражение; врожденные пороки сердца; двустворчатый аортальный клапан; инфекционный эндокардит; недостаточность аортального клапана; недостаточность митрального клапана; недостаточность трехстворчатого клапана; протезирование клапанов; ишемический инсульт.

CLINICAL CASE OF CARDIOEMBOLIC STROKE IN A PATIENT WITH PROSTHETIC VALVES

N. D. Kobzeva, E. V. Vardanyan, M. A. Stulikova, V. D. Oleynikova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

A clinical case of ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery, cardioembolic pathogenetic subtype according to the TOAST classification, is presented. The patient had previously undergone aortic valve replacement (mechanical prosthesis), mitral valve replacement (mechanical prosthesis), and tricuspid valve repair. Issues of anticoagulant therapy and selection of drug dosage are discussed.

Key words: multivalve lesion; congenital heart defects; bicuspid aortic valve; infective endocarditis; aortic valve insufficiency; mitral valve insufficiency; tricuspid valve insufficiency; valve replacement; ischemic stroke.

ВВЕДЕНИЕ

По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности [1–3]. В структуре заболеваемости ишемические инсульты (ИИ) преобладают над геморрагическими и являются одной из основных причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности. Около трети пациентов, перенесших ИИ, нуждаются в посторонней помощи в быту, а 20% не могут самостоятельно передвигаться. Лишь около 20% пациентов, выживших после ИИ, способны вернуться к прежней трудовой деятельности [4, 5].

В соответствии с современной классификацией ИИ может быть обусловлен атеросклеротическим поражением крупных артерий (атеротромботический), кардиогенной тромбоэмболией (кардиоэмболический), окклюзией мелких артерий (лакунарный), другой установленной причиной (другой установленной этиологии) и неустановленной причиной (неустановленной этиологии) [6]. Кардиоэмболический инсульт, по данным зарубежных исследований, имеет место у каждого 5-го пациента.

К источникам высокого кардиоэмболического риска относятся фибрилляция предсердий (ФП) или трепетание предсердий (ТП), синдром слабости синусового узла, механические и биологические протезы клапанов, тромб в левых камерах сердца, инфаркт миокарда (ИМ) в течение ближайшего месяца, последствия ИМ со снижением фракции выброса (ФВ) <28%, дилатационная кардиомиопатия со снижением ФВ <40%, инфекционный эндокардит (и небактериальный тромбэндокардит), миксома предсердия (и папиллярная фиброэластома), ревматическая болезнь сердца, а также открытое овальное окно с тромбозом *in situ* [7, 8]. Клинические особенности кардиоэмболического инсульта включают внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте; частое нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом; развитие классических эмболических синдромов в вертебрально-базиллярном бассейне: дорсолатерального медуллярного синдрома Валленберга–Захарченко, синдрома верхушки основной артерии (дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, проксимальная — для атеросклероза). Нейроангиовизуализационная картина характеризуется кортикальными очагами, частым вовлечением разных артериальных бассейнов, поражением островка, геморрагической трансформацией инфаркта на первичных томограммах, а также симптомом «ампутированной артерии» без признаков проксимального атеросклеротического поражения [9,10].

Кардиоэмболический инсульт нередко ассоциируется с выраженными неврологическими нарушениями и существенно ухудшает качество жизни пациентов. Риск рецидива также довольно высок. Поэтому столь актуальны своевременное распознавание кардиальной причины инсульта и определение оптимальной стратегии профилактики [11, 12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Л., 37 лет, поступил 23 сентября 2022 г. в неврологический центр с жалобами на резкое ухудшение состояния в виде появления нечеткости речи, слабости в правых конечностях. Из анамнеза известно, что в ноябре 2021 г. на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 перенес подострый эндокардит: вторичный эндокардит аортального клапана (АК) с формированием недостаточности АК 3-й степени, первичный эндокардит с формированием недостаточности митрального клапана (МК) 4-й степени. В декабре была выполнена оперативная коррекция порока: протезирование АК (механический протез), протезирование МК (механический протез), пластика трикуспидального клапана (ТК). Получал медикаментозную терапию: бисопролол 2,5 мг в сутки, варфарин 2,5 мг в сутки, однако целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) достигнуто не было.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, пациент контактен, ориентирован в пространстве, времени и собственной личности, моторной, сенсорной, амнестической афазии нет, грубая дизартрия, гипосмия, anosmia не выявлена с двух сторон. Глазные щели D=S, зрачки D=S правильной формы, фото-реакция прямая и содружественная сохранена, нистагма нет, страбизма, пареза взора нет, правосторонняя гомонимная гемианопсия, пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с обеих сторон, корнеальные рефлексy сохранены с двух сторон, мимическая мускулатура асимметрична (опущение уголка рта справа). Гипоакузия, гиперакузия контрольным методом не выявлена с обеих сторон, язык по средней линии, его атрофий и фибриллярных подергиваний нет, гипогевзия, агевзия, парагевзия не выявлены с двух сторон, глоточные рефлексy несколько повышены D=S, глотание не нарушено (трех-глотковую пробу выполняет без поперхивания), мягкое небо симметрично, экскурсия достаточная, фонация не нарушена, контуры и функция грудинно-ключично-сосцевидной и трапецевидной мышц не нарушены с обеих сторон. Сухожильные и периостальные рефлексy с верхних и нижних конечностей живые без расширения рефлексогенных зон D>S, положительный симптом Бабинского справа, объем движений в ле-

вых конечностях полный, в правых резко ограничен, сила и темп в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей слева 5 баллов, в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей справа — 3 балла. Походка не проверялась, брюшные рефлексy сохранены с двух сторон, мышечный тонус в левых конечностях не изменен, в правых снижен, в позе Ромберга не проверялся, пальценосовую пробу и коленно-пяточную пробу слева выполняет удовлетворительно, справа выполнение затруднительно вследствие глубокого гемипареза, правосторонняя гемигипестезия, убедительных данных за нарушение глубокой и сложных видов чувствительности не выявлено, на момент осмотра менингеальных симптомов и эпилептикоидов нет. Пальпация остистых отростков и в паравертебральных точках шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника безболезненна, симптомы натяжения отрицательны.

Оценка по шкале NIHSS 11, по шкале Ривермид — 3, по шкале Рэнкин — 4, индекс Бартела — 20.

Результаты лабораторных исследований пациента представлены в таблицах 1–5.

Данные электрокардиографии от 28.09.2022: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 91 удар в минуту. Электрическая ось сердца отклонена влево. ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с систолической перегрузкой. АВ-блокада I степени. ЭКГ-признаки возбуждения желудочков.

Данные компьютерной томографии грудной полости от 23.09.2022: КТ-признаки состояния после стернотомии, замены митрального, аортального клапанов.

Данные компьютерной томографии головного мозга от 23.09.2022: КТ-признаков за острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу не получено. Признаки двустороннего верхнечелюстного синусита.

Данные компьютерной томографии головного мозга от 24.09.2022: КТ-признаки ишемического типа в области таламуса слева (гиподенсивный очаг размерами 10x11x12 мм), двустороннего верхнечелюстного синусита.

Данные эхокардиографии от 23.09.2022: глобальная сократительная способность сохранена, фракция выброса (ФВ) 61%. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Левые камеры: левый желудочек не расширен — конечный диастолический размер 53 мм, левое предсердие незначительно дилатировано — переднезадний размер 41 мм. Незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка: межжелудочковая перегородка 13 мм, задняя стенка левого желудочка 13 мм. Незначительное расширение аортального отверстия: аорта на уровне синусов Вальсальвы

39 мм. Аортальное отверстие на уровне синотубулярной зоны и восходящий отдел до 38 мм. Створки АК утолщены. Недостаточность АК приклапанная 0–1-й ст. Створки МК неравномерно утолщены, гиперэхогенные, дают акустическую тень позади себя. Недостаточность МК 2-й ст. Правый желудочек не расширен — 32 мм, правое предсердие незначительно дилатировано — 40 мм. Легочной гипертензии нет, легочная артерия не расширена — до 28 мм. Незначительная гипертрофия стенки ПЖ, стенка до 6 мм, недостаточность ТК 1-й ст. Свободной жидкости в перикардальной полости нет.

Данные ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий от 23.09.2022: сонные артерии с обеих сторон проходимы. Справа: атеросклеротические бляшки (АСБ) не лоцируются. Слева: АСБ не лоцируются. Позвоночные артерии с обеих сторон проходимы, без признаков сужения (справа 3,0 мм, слева до 2,8 мм).

Транскраниальная доплерография: артерии виллизиева круга четко не визуализируются.

Данные ультразвукового исследования почек и надпочечников от 23.09.2022: правая почка 114x60 мм, паренхима до 23 мм, однородная, кортико-медуллярная дифференциация (КМД) сохранена, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена; левая почка 126x47 мм, паренхима до 24 мм, однородная, КМД сохранена, ЧЛС не расширена. При цветовом доплеровском картировании кровотоков прослеживается вплоть до капсулы с обеих сторон. Надпочечники с обеих сторон не лоцируются.

Данные УЗДГ вен нижних конечностей от 29.09.2022: УЗ-признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен не выявлено. Справа и слева глубокие и поверхностные вены на всем протяжении не расширены, проходимы, сжимаемы, тромбомасс нет.

С учетом жалоб, данных анамнеза, объективного статуса и результатов лабораторно-инструментальной диагностики поставлен диагноз.

Основное заболевание: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (23.09.2022), кардиоэмболический патогенетический подтип по классификации TOAST, острый период; парез мимической мускулатуры по центральному типу справа; дизартрия; правосторонний гемипарез с нарушением функции руки, стояния и ходьбы; правосторонняя гемигипестезия.

Фоновые заболевания: врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан, состояние после перенесенного инфекционного эндокардита митрального и аортального клапанов; аортальный порок: тяжелая недостаточность; митральный порок: тяжелая недостаточность; относительная недостаточность трикуспидального клапана; опе-

Таблица 1

Данные общего анализа крови пациента Л.

Показатель	23.09.22	29.09.22
Гемоглобин, г/л	154,0	170,6
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,0	5,7
Лейкоциты, $10^9/л$	8,60	9,71
Тромбоциты, $10^9/л$	260	251
Эозинофилы	+	+
Базофилы, %	5	1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3	6
Сегментоядерные нейтрофилы, %	71	54
Лимфоциты, %	16	31
Моноциты, %	5	6
Гематокрит, %	42,9	51,7

Таблица 2

Данные биохимического анализа крови пациента Л.

Показатель	23.09.22	29.09.22
Мочевина, ммоль/л	7,6	–
Креатинин, мкмоль/л	122	–
Глюкоза, ммоль/л	4,7	5,9
Натрий, ммоль/л	135	141
Калий, ммоль/л	4,9	4,3
Общий билирубин, мкмоль/л	9,2	–
Общий белок, г/л	64,5	–

Таблица 3

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациента Л. в динамике

Показатель	23.09.22	29.09.22	03.10.22
АПТВ, с	20	29,3	32,6
МНО	1,24	1,07	1,15
Протромбиновый индекс, %	83	–	83
Протромбиновое время, с	–	12,6	13,4
Тромбиновое время, с	–	13,0	13,5
Фибриноген, г/л	4,6	5,8	4,9

Примечания: АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 4

Липидограмма пациента Л. от 26.09.2022

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Общий ХС, ммоль/л	5,48	ЛПОНП, ммоль/л	0,50
ЛПВП, ммоль/л	1,45	Индекс атерогенности	2,78
ЛПНП, ммоль/л	3,53	Триглицериды, ммоль/л	1,09

Таблица 5

Общий анализ мочи пациента Л.

Показатель	23.09.2022	03.10.2022
Количество	30	50
Цвет	Желтый	Желтый
Прозрачность	Полная	Неполная
Удельный вес	1010	1025
Реакция	Щелочная	6,0
Белок, г/л	–	Следы
Эпителий	0,1	–
Лейкоциты	1–2	4–5 к
Эритроциты	–	–
Глюкоза	–	–

рация протезирования аортального клапана (механический протез), операция протезирования митрального клапана (механический протез), пластика трикуспидального клапана от 09.12.2021. ХСН I, ФК 2. Артериальная гипертензия 1-й степени, III стадия, группа стратификационного риска 4 (очень высокий).

Проведено лечение: диета низкокалорийная, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, натрия хлорид 0,9%, аторвастатин 20 мг, омега-3 20 мг, парнапарин натрия 0,6 мл, индапамид 1,5 мг, бисопролол 2,5 мг, лизиноприл 10 мг, спиронолактон 25 мг, варфарин 5 мг.

Состояние пациента удовлетворительное, в неврологическом статусе — положительная динамика в виде уменьшения выраженности клинической симптоматики.

Оценка по шкале NIHSS 3, по шкале Ривермид — 14, по шкале Рэнкин — 1, индекс Бартела 100.

Однако с учетом жалоб на выраженную слабость, перебои в работе сердца, общее недомогание, а также ввиду сохраняющегося высокого риска по-

вторного кардиоэмболического инсульта, необходимости подбора эффективной антикоагулянтной терапии и достижения целевого уровня МНО пациенту рекомендована госпитализация в терапевтическое отделение.

Результаты последующих лабораторных исследований пациента представлены в таблицах 6–8.

Данные эхокардиографии от 11.10.2022: небольшое расширение левых камер сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, удовлетворительная глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка (фракция выброса около 64%), расширение восходящего отдела аорты (с максимальным диаметром до 44 мм). Состояние после протезирования АК, скорость кровотока и градиент давления на протезе АК соответствуют нормативным значениям, не исключается небольшая транспротезная регургитация 1-й степени. Состояние после протезирования МК, скорость кровотока и градиент давления на протезе МК соответствуют нормативным значениям, не исключается небольшая транспротезная регургитация 1-й степени. Явных

Таблица 6

Данные общего анализа крови пациента Л. от 05.10.22

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	143	Палочкоядерные нейтрофилы, %	2
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,9	Сегментоядерные нейтрофилы, %	64
Лейкоциты, $10^9/л$	8,06	Лимфоциты, %	26
Тромбоциты, $10^9/л$	270	Моноциты, %	3
Эозинофилы, %	5	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	15
Базофилы, %	–	Гематокрит, %	44,1

Таблица 7

Данные биохимического анализа крови пациента Л. от 05.10.22

Показатель	Значение	Показатель	Значение
АЛТ, Ед/л	37	Общий прямой билирубин, мкмоль/л	–
АСТ, Ед/л	38	Альбумин, г/л	45
Мочевина, ммоль/л	–	Общий белок, г/л	72
Креатинин, мкмоль/л	83	Амилаза, Ед/л	–
Глюкоза, ммоль/л	5,37	Триглицериды, ммоль/л	1,15
Натрий, ммоль/л	142	ЛПВП, ммоль/л	1,22
Калий, ммоль/л	4,6	ЛПНП, ммоль/л	2,66
Общий холестерин, ммоль/л	4,4	ЛПОНП, ммоль/л	0,52
Общий билирубин, мкмоль/л	–	Индекс атерогенности	2,61

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 8

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациента Л. в динамике

Показатель	05.10.22	11.10.22	14.10.22
АПТВ, с	28,8	–	–
МНО	1,33	1,87	2,76
Протромбиновый индекс, %	–	58	41
Протромбиновое время, с	15,2	20,2	28,1
Тромбиновое время, с	16	–	–
Фибриноген, г/л	3,9	–	–

Примечания: АЧТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

патологических эмбологенных структур в зоне доступной визуализации протезов АК и МК выявлено не было. Правые камеры сердца не расширены. Состояние после пластики ТК, приклапанная регургитация на ТК 1-й степени, скорость кровотока и градиент давления на ТК в пределах нормы. Признаков легочной гипертензии нет. Признаков повышения ЦВД нет. Признаков скопления жидкости в полости перикарда и плевральных полостях с обеих сторон не выявлено.

С учетом изложенного выше пациенту был поставлен диагноз.

Основное сочетанное заболевание: комбинированное поражение митрального, аортального и трикуспидального клапанов.

Врожденный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан.

Подострый инфекционный эндокардит вылеченный (2021 г.). Недостаточность АК 3-й степени. Недостаточность МК 4-й степени.

Операция протезирования аортального клапана (механический протез), операция протезирования митрального клапана (механический протез) 09.12.2021.

Функциональная недостаточность трехстворчатого клапана. Пластика ТК 09.12.2021.

Осложнения: ХСН с сохраненной фракцией выброса 2А ст., ФК 3 (по NYHA). Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (23.09.2022), кардиоэмболический патогенетический подтип по классификации TOAST, подострый период.

Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия, медикаментозно-достигнутая степень АГ 1, III стадия, группа стратификационного риска 4 (очень высокий). Смешанная гиперлипидемия.

Проведенное лечение: аспарагинат 250 мл, этилметилгидроксипиридина сукцинат 10 мл, натрия хлорид 0,9% 150 мл, парнапарин натрия 0,6 мл, аторвастатин 20 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, варфарин 2,5 мг (с подбором дозировки под контролем МНО).

В связи с улучшением состояния и окончанием курса стационарного лечения пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями.

При выписке пациенту были даны следующие рекомендации и назначения: диета с ограничением употребления соли, животных жиров, жирных сортов мяса; дозированные физические нагрузки; бисопролол 2,5 мг утро, периндоприл 4–8 мг утро, варфарин 3 таблетки один раз в сутки, вечер, под контролем МНО, аторвастатин 10 мг вечер, контроль липидограммы через 6 мес, наблюдение невролога, кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным современной литературы, кла-

панная патология различной этиологии среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет от 7 до 13%, а приобретенные пороки сердца встречаются в 2,5% случаев. С учетом того, что клапанная болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти у лиц молодого и среднего возраста, вопросы ее диагностики и лечения по-прежнему актуальны [1, 2].

Единственным радикальным методом лечения пороков клапанного аппарата сердца (приобретенных или врожденных) является кардиохирургическое вмешательство. При этом тактику ведения пациента определяют биологический или механический тип протеза, его локализация, наличие сопутствующих факторов риска эмболий, таких как фибрилляция предсердий, предшествующие тромбоемболии, дисфункция левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния [13].

Известно, что риск тромбозов и тромбоемболий у таких пациентов довольно высок и достигает 33%. Среди причин тромбообразования выделяют не контролируемый врачом или пациентом прием антикоагулянтов, наличие фибрилляции предсердий, расширение камер сердца, систолическую дисфункцию левого желудочка, нарушение структуры кровотока в камерах сердца, турбулентность, инфекционный эндокардит, высокий градиент давления на искусственных клапанах сердца, относительно низкую биологическую инертность материалов для изготовления искусственных клапанов сердца. При этом, согласно ряду исследований, необходимый уровень МНО у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К, достигается лишь в 60–70% случаев [14]. Эффективность непрямых антикоагулянтов в снижении риска кардиоэмболических осложнений доказали многочисленные проспективные и ретроспективные клинические исследования [14].

В представленном клиническом случае описан пациент с кардиоэмболическим патогенетическим подтипом ишемического инсульта, которого, согласно современным клиническим рекомендациям, можно отнести к категории высокого риска кардиальной эмболии. Дополнительно крайне важно учитывать факт оперативной коррекции порока в объеме: протезирование АК (механический протез), протезирование МК (механический протез). В настоящее время центральным звеном профилактики кардиоэмболического инсульта считается применение антитромботических средств, при этом выбор класса и конкретного препарата зависит от механизма и непосредственной кардиальной причины инсульта [9,10].

В первую очередь для профилактики повторного инсульта длительное лечение непрямыми антикоагулянтами рекомендуется больным, перенесшим кардиоэмболический инсульт, обусловленный ФП

(постоянной, пароксизмальной), ревматическим митральным стенозом независимо от наличия ФП, а также пациентам с протезированными клапанами. Важнейшим условием эффективности профилактики эмболических осложнений является достижение необходимого уровня гипокоагуляции, которому соответствует целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0.

При протезированных клапанах рекомендуемый уровень МНО зависит от типа клапана. Пациентам с механическими клапанами и ишемическим инсультом / системной эмболией рекомендуется поддержание МНО на уровне 3,0 (2,5–3,5). Пациентам с ишемическим инсультом и биопротезированными (тканевыми) клапанами сердца и без указаний на другие источники эмболии показано назначение варфарина с достижением МНО 2,0–3,0. Препаратом выбора является варфарин, высокая эффективность которого продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях [2, 4, 9].

В случае иных причин кардиоэмболического инсульта либо при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов анти тромботическая терапия основывается на использовании тромболитических антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля [10–12].

Применение новых прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с протезированными клапанами сердца на сегодняшний день недостаточно изучено и противопоказано.

Таким образом, в настоящее время именно варфарин является препаратом выбора для профилактики тромбозов эмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца [9, 11, 14].

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей.* Под ред. Пирадова М.А., Танашьян М.М., Максимовой М.Ю. М.: МЕДпресс-информ; 2018. *Insult: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachey* [Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment. Guide for doctors]. Piradov M. A., Tanashyan M. M., Maksimova M. Yu. (editors). Moscow: MEDpress-inform; 2018.
2. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457–507, <https://doi.org/10.1159/000131083>.
3. Максимова М.Ю., Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и анти тромботическая терапия: ключевые аспекты применения. *Медицинский совет* 2019; (18): 10–17, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-201918-10-17>. Maksimova M. Y., Fonyakin A. V., Geraskina L. A. Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects.

Meditinskiy sovet 2019; (18): 10–17, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-10-17>.

4. Chen F., Ni Y.-C. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: an update. *World J Radiol* 2012; 4(3): 63–74, <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i3.63>.

5. Kissela B., Lindsell C.J., Kleindorfer D., Alwell K., Moomaw C.J., Woo D., Flaherty M.L., Air E., Broderick J., Tsevat J. Clinical prediction of functional outcome after ischemic stroke: the surprising importance of periventricular white matter disease and race. *Stroke* 2009; 40(2): 530–536, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.521906>.

6. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W.N., Kittner S.J., Leira E.C., Lennon O., Meschia J.F., Nguyen T.N., Pollak P.M., Santangelo P., Sharrief A.Z., Smith S.C. Jr., Turan T.N., Williams L.S. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.

7. Leow A.S., Sia C.-H., Tan B.Y., Kaur R., Yeo T.-C., Chan M.Y., Tay E.L., Seet R.C., Loh J.P., Yeo L.L. Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarcti n. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(1): 158–166, <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01829-6>.

8. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет* 2021; (4): 78–87, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>. Kulesh A.A., Demin D.A., Vinogradov O.I. Cryptogenic stroke. Part 1: aorto-arterial embolism. *Meditinskiy sovet* 2021; (4): 78–87, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.

9. Hurford R., Wolters F.J., Li L., Lau K.K., Küker W., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(5): 413–421, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30079-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30079-X).

10. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48(4): 867–872, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.

11. Dethlefsen S., Compter A., Labeyrie M.A., Uyttenboogaart M., Metso T.M., Majersik J.J., Goeggel-Simonetti B., Engelter S.T., Pezzini A., Bijlenga P., Southerland A.M., Naggara O., Bejot Y., Cole J.W., Ducros A., Giacalone G., Schilling S., Reiner P., Sarikaya H., Welleweerd J.C., Kappelle L.J., de Borst G.J., Bonati L.H., Jung S., Thijs V., Martin J.J., Brandt T., Grond-Ginsbach C., Kloss M., Mizutani T., Minematsu K., Meschia J.F., Pereira V.M., Bersano A., Touzy E., Lyrer P.A., Leys D., Chabriat H., Markus H.S., Worrall B.B., Chabrier S., Baumgartner R., Stapf C., Tatlisumak T., Arnold M., Bousser M.G. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol* 2015; 14(6): 640–654, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00009-5).

12. De Caterina R., Ageno W., Agnelli G., Chan N.C., Diener H.C., Hylek E., Raskob G.E., Siegal D.M., Verheugt F.W.A., Lip G.Y.H., Weitz J.I. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in heart disease section V-special situations. *Thromb Haemost* 2019; 119(1): 14–38, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675816>.

13. Sulzgruber P., Wassmann S., Semb A.G., Doehner W., Widimsky P.,

Gremmel T., Kaski J.C., Savarese G., Rosano G.M.C., Borghi C., Kjeldsen K., Torp-Pedersen C., Schmidt T.A., Lewis B.S., Drexel H., Tamargo J., Atar D., Agewall S., Niessner A. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5(3): 171–180, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz016>.

14. Marinheiro R., Parreira L., Amador P., Lopes C., Fernandes A., Mesquita D., Farinha J., Fonseca M., Duarte T., Caria R. Clinical impact of oral anticoagulation in patients with atrial high-rate episodes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28(4): 971–979, <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.Д. Кобзева, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поли-клинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный

медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

Э.В. Варданян, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

М.А. Стуликова, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

В.Д. Олейникова, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону.

Для контактов: Кобзева Наталия Дмитриевна,
e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПЕРСИСТЕНЦИЮ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

УДК 616.711-018.3-089-009.7
3.1.24 — неврология
Поступила 18.02.24

О. А. Сухова, Е. А. Антипенко, М. Б. Климычева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Представлен обзор литературы по проблеме персистирующей боли после проведения операций на позвоночнике. Проанализирована литература за период с 2019 по 2023 г. в базах данных eLibrary, Pubmed, Medline и Scopus. Описаны клинические варианты проявления синдрома оперированного позвоночника (СОП), приводятся теории формирования и поддержания хронической боли при СОП с учетом предоперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов хронизации боли. Представлены современные взгляды на патофизиологические механизмы формирования хронической боли. Отмечается, что боль при СОП чаще гетерогенна и сочетает в себе признаки ноцицептивной, невропатической и дисфункциональной. Подчеркивается значимость дисфункции центральных ноцицептивных механизмов при СОП. В настоящее время все большее внимание исследователей направлено на изучение роли аффективных нарушений в поддержании боли у пациентов с СОП. Однако недостаточно изучено влияние вегетативной дисфункции на персистенцию боли при СОП. Также не найдено исследований по изменению биомеханики и постурального баланса у пациентов с СОП. Освещены современные взгляды на ведение пациентов с СОП, подчеркивающие важность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: синдром оперированного позвоночника; хроническая боль в спине.

MODERN VIEW OF PERSISTENT PAIN IN PATIENTS WITH OPERATED BACK SYNDROME

O. A. Sukhova, E. A. Antipenko, M. B. Klimycheva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A review of the literature on the problem of persistent pain after spinal surgery is presented. The literature was analyzed for the period from 2019 to 2023 in the eLibrary, Pubmed, Medline and Scopus databases. Clinical forms of manifestation of Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) are described & theories of the formation and maintenance of chronic pain in FBSS are presented, taking into account preoperative, intraoperative and postoperative factors of pain chronicity. Modern views on the pathophysiological mechanisms of the formation of chronic pain are presented. It is noted that pain with FBSS is often heterogeneous and combines signs of nociception, neuropathy and dysfunctionality. The importance of dysfunction of central nociceptive mechanisms in FBSS is emphasized. Currently, researchers are directing more attention towards studying the role of different potential disorders and pathophysiological mechanisms as a means to aiding in the progression of maintenance-based approaches for the treatment of pain in patients with FBSS. However, the influence of autonomic dysfunction on the persistence of pain in FBSS has not been sufficiently studied. Also, no studies were found on changes in biomechanics and postural balance/disbalance in patients with FBSS. Modern views on the management of patients with FBSS are highlighted, with emphasis being put onto the importance of a multidisciplinary approach.

Key words: failed back surgery syndrome; chronic back pain.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирное исследование бремени заболеваний в 2019 г. показало, что состояния, связанные с болью, особенно болью в пояснице, являются ведущей причиной инвалидности во всем мире в возрастной группе 25–49 лет [1]. В США и странах Западной Европы распространенность боли в нижней части спины достигает 40–80%. По данным российских исследований, на боль в спине приходится до 76% всех случаев обращений за медицинской помощью. Чаще встречается неспецифическая мышечно-скелетная боль в спине, значительно реже (3–5% случаев) — радикулопатия вследствие грыжи межпозвоночного диска [2].

При длительно существующем дезадаптирующем болевом синдроме на фоне клинически и нейровизуализационно подтвержденной компрессии решается вопрос об оперативном лечении. Наиболее частым вариантом хирургического вмешательства является микродискэктомия. В связи с разработкой усовершенствованных микроинвазивных операций значительно улучшились ранние исходы и уменьшились сроки госпитализации, снизился процент интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений [3]. Однако даже после безусловно проведенной операции рецидивы боли в спине встречаются почти у 50% прооперированных пациентов [4–6]. Рецидивы боли в спине после хирургического

лечения выделяют как отдельное состояние, имеющее название «Синдром оперированного позвоночника» (СОП — F45.4) / «Failed Back Surgery Syndrome» (FBSS) или «Синдром неудачной операции на позвоночнике» (СНОП) — боль неизвестной этиологии в спине и/или ноге, возникающая или сохраняющаяся после технически безупречных операций: декомпрессия адекватна, осложнений нет, процесс операции не сопровождался существенной травмой мягких тканей и корешков, однако болевой синдром сохранился [7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

Наиболее часто у пациентов с СОП имеется неспецифическая мышечно-скелетная боль в спине, значительно реже наблюдается повреждение спинномозговых корешков — радикулопатия вследствие грыжи межпозвоночного диска. О.Н. Тюлькин и соавт. (2015) при анализе СОП определяют следующие симптомокомплексы, развивающиеся на основе разных патофизиологических механизмов: вертеброгенный болевой синдром корешковый синдром фасет-синдром [8].

Проведение операции на межпозвоночном диске не останавливает процесс дегенерации позвоночного двигательного сегмента, что определяет прогрессирование вертеброгенного болевого синдрома. Не-

адекватные статодинамические нагрузки, которые остаются и после операции, продолжают способствовать дальнейшему развитию грыжеобразования и других дегенеративных изменений позвоночника, что ведет к постоянному раздражению болевых рецепторов. Рефлекторный спазм паравертебральных и сегментарных мышц в ответ на эти раздражения приводит к иммобилизации пораженного отдела. Несмотря на то что изначально этот процесс несет защитную функцию, в условиях длительно существующей искаженной афферентации возникает мышечный спазм. В последующем в спазмированной мышце появляются триггерные зоны с формированием миофасциального болевого синдрома.

Корешковый болевой синдром возникает в условиях вертебро-радикулярного конфликта при образовании грыжи или ее рецидива после операции, при развитии вторичного стеноза, нестабильности оперированного или смежных уровней. В этих случаях участие корешкового компонента в формировании болевого синдрома можно обнаружить уже на этапе сбора анамнеза. К классическим проявлениям компрессионного корешкового компонента относят стреляющие или жгучие боли, усиливающиеся при кашле или чихании, а также при наклонах и поворотах туловища, гипо- или аналгезию, аллодинию, снижение или отсутствие рефлексов, периферический парез.

Еще одним источником боли в спине после операции может быть поражение фасеточных или дугоотростчатых суставов — фасет-синдром. Фасеточные суставы оказывают основное сопротивление при разгибании, наклонах и ротации позвоночника. При дегенеративном процессе межпозвонкового диска компрессионная нагрузка на суставы возрастает, что ведет к развитию артроза в них. Боль при поражении дугоотростчатых суставов обычно двусторонняя и возникает в поясничном отделе с иррадиацией в паховую и копчиковую области, а также по задненаружной поверхности ноги, чаще до уровня колен, усиливается при разгибании и ротации. Наиболее достоверным признаком фасеточного синдрома является положительный эффект блокад с местными анестетиками в проекцию сустава.

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ БОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

Боль при СОП является хронической и длится более 3 мес. По мнению М.Л. Кукушкина и соавт., хроническая боль практически всегда сочетает в себе признаки ноцицептивной, невропатической и дисфункциональной боли [9]. При этом ведущий патофизиологический механизм формирования хронической боли в каждом конкретном случае определяет клинические характеристики боли. Так, А.Б. Данилов и соавт. выделяет 5 фенотипов хро-

нической боли: с преобладанием воспаления, мышечного спазма, миофасциального синдрома, невропатической боли, с преобладанием центральной сенситизации [10]. Воспалительный фенотип характеризуется четкой, локализованной болью, как правило, усиливающейся при движении, связан с раздражением ноцицептивных рецепторов в очаге дегенеративного процесса. При преобладании мышечного спазма наблюдается наличие мышечного напряжения, уплотнение и укорочение мышцы, а также сокращение объема движений. Миофасциальный фенотип характеризуется наличием «тугого» тяжа в мышце с повышенной чувствительностью, паттерна отраженной боли, ограничения объема движений. Дополнительные критерии миофасциального синдрома включают в себя боль при стимуляции триггерных точек, локальное вздрагивание при пальпации триггерной точки заинтересованной мышцы или при инъекции в триггерную точку мышцы, а также уменьшение боли при растяжении мышцы. Для невропатического фенотипа характерны жгучие, простреливающие боли, онемение, парестезии, распространение боли по соответствующему дерматому. Под центральной сенситизацией понимают гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов, возникающую при длительном болевом синдроме. В результате долгого влияния афферентных болевых импульсов происходит нейропластическая перестройка центральных нейронов и перепрограммирование экспрессии генов в них, что в дальнейшем ведет к реорганизации взаимодействия между собой разных отделов мозга.

Таким образом, клинические особенности хронического болевого синдрома, в том числе у пациентов с СОП, обусловлены преобладанием того или иного патофизиологического механизма поддержания боли.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОДДЕРЖАНИЕ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

В 2019 г. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) проводила пересмотр классификации хронической боли в спине для МКБ-11. Было предложено заменить существующий термин СОП на синдром постоянной спинальной боли (СПСБ). Термин СОП не учитывает биопсихосоциальные первичные причины и механизмы формирования хронического послеоперационного болевого синдрома в спине, заостряя внимание лишь на хирургическом вмешательстве как источнике персистенции боли в спине. СПСБ позволяет объединить в себе как первичные биопсихосоциальные причины, так и вторичные поражения опорно-двигательного аппарата [11].

На формирование боли у пациентов с СОП влияет

не только наличие органического повреждения, но и эмоционально-аффективные изменения, развивающиеся как до, так и после оперативного вмешательства, вегетативная дисфункция и биомеханические изменения опорно-двигательного аппарата. В отечественных исследованиях демонстрируется связь депрессии и тревоги, возникающей как до, так и после операции, с персистированием боли в спине. Так, В.И. Леонов и соавт. (2020) в своей работе выявили корреляцию между рецидивом боли у пациентов после проведения операции и личностными особенностями, а также ситуативной тревогой и наличием депрессивных расстройств. Авторы оценивали показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилберга–Ханина, шкалы Цунга по самооценке тревоги, личностной шкалы проявлений тревожности по Тейлору, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника Освестри. Обследовали 77 пациентов, которым проводилась микродискэктомия. В первую группу вошли пациенты без болевого синдрома после операции, во вторую — пациенты с рядом сохранившихся жалоб, но оценивавшие результат операции как удовлетворительный, третью группу составили пациенты с сохранением болевого синдрома, расценившие результат операции как неудовлетворительный. Пациенты 3-й группы имели наиболее высокие показатели личностной и ситуативной тревожности [12].

В последнее время все большее внимание обращают на вклад центральной сенситизации в поддержание хронического болевого синдрома [13]. Так, в исследовании 2022 г. Ю.Б. Цединова и соавт. продемонстрировали связь центральной сенситизации и интенсивности болевого синдрома у пациентов с СОП. Эти данные подтверждаются и тем, что у четверти пациентов с СОП встречаются коморбидные болевые синдромы [14]. Однако работ по изучению влияния коморбидных болевых синдромов на персистенцию болевого синдрома в спине у пациентов с СОП в доступных литературных источниках также нами найдено не было.

Наличие вегетативной дисфункции также может влиять на поддержание болевого синдрома при СОП. Дисфункция надсегментарных отделов и сегментарного звена ВНС нарушает гомеостаз организма, что также может вносить вклад в поддержание хронического болевого синдрома. Однако поиск литературных источников в базах данных eLibrary, Pubmed, Medline, Scopus показал отсутствие исследований, направленных на изучение вклада вегетативной дисфункции в поддержание хронической боли у пациентов с синдромом оперированного позвоночника. По мнению некоторых авторов, причиной боли в спине могут служить статодинамические перестройки двигательного стереотипа, формирующиеся под действием длительных статических и динамических нагрузок [15]. Однако работ по изучению

изменения биомеханики позвоночника и постурального баланса у пациентов с СОП нами также не обнаружено в доступных источниках.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

Для нахождения истинной причины болевого синдрома требуется тщательное обследование пациента. Диагноз синдрома оперированного позвоночника основывается на сборе анамнеза, клинико-неврологическом осмотре, а также на данных нейровизуализации (магниторезонансная томография (МРТ)) и электронейромиография (ЭНМГ). МРТ и ЭНМГ — рутинные методы в определении послеоперационных осложнений позвоночника и нервной системы. На сегодняшний день МРТ — единственный метод, позволяющий получать наглядные данные об изменениях позвоночника на уровне оперативного вмешательства, а также в смежных зонах, тем самым раскрывая возможные причины развития синдрома оперированного позвоночника. «Золотым стандартом» в определении вовлечения корешков при дегенеративном процессе позвоночника по-прежнему остается электронейромиография. Она позволяет оценить особенности проведения импульсов по корешковым нервам после выполнения хирургической декомпрессии при наличии рецидива боли, связанного с различными послеоперационными причинами.

Однако появляются методики, позволяющие более детально оценить патофизиологические механизмы формирования хронической боли у пациентов, в том числе и у пациентов с СОП [16]. Для изучения функционирования антиноцицептивных систем используется оценка диффузного ноцицептивного ингибирующего контроля (ДНИК). Феномен ДНИК отражает возможность центральных механизмов ингибировать восходящий болевой сигнал при подаче второго болевого стимула в другой части тела. Также существует методика для оценки состояния ноцицептивных и неноцицептивных афферентных систем — количественное сенсорное тестирование (КСТ) — психофизиологический метод для анализа соматосенсорной функции центральной и периферической нервной системы. Этот метод включает в себя 13 параметров, по которым описывается соматосенсорный фенотип пациента с невропатической болью (негативные и позитивные симптомы). Параметры КСТ используются для уточнения возможных патофизиологических механизмов формирования хронической боли. Для оценки функционального состояния системы восприятия боли используют еще один нейрофизиологический метод — ноцицептивный флексорный рефлекс (НФР, RIII рефлекс). НФР представляет собой полисинаптический спинальный рефлекс, который гене-

рирует совокупную мышечную реакцию отдергивания в ответ на болевой стимул. На основе этой методики предложена прогностическая модель оценки центральной гипервозбудимости в ноцицептивной системе. Возможным методом диагностики состояния сенсорных систем является электроэнцефалография. Последние данные показывают, что с помощью количественной ЭЭГ удастся выявить специфические черты, характерные для пациентов с болевыми синдромами.

Помимо выявления органических нарушений, важным диагностическим аспектом является оценка функционального состояния опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Большой вклад в решение этой задачи вносит стабилметрическое исследование. Оно позволяет оценить состояние проприоцептивной, зрительной систем и вестибулярного аппарата, напрямую связанных с поддержанием баланса человека. Кроме того, стабилметрическое исследование позволяет выявить наличие асимметрий опорно-двигательного аппарата. Однако данных о применении этого исследования у пациентов с СОП в доступных источниках нами не обнаружено.

Важную роль в восприятии боли играют представления, знания и убеждения человека. Из представлений человека о боли вытекают и эмоционально-аффективные составляющие болевого синдрома [7]. Эмоционально-аффективные нарушения имеют тесные взаимоотношения с вегетативными надсегментарными структурами ЦНС и в свою очередь влияют на вегетативный статус. Состояние вегетативного дисбаланса может не только снижать скорость восстановления локального повреждения, но и поддерживать болевой синдром. Однако информации об оценке вегетативных изменений у пациентов с СОП нами не было найдено. В рутинной практике до сих пор при обследовании пациентов с СОП ограничиваются лишь клинико-неврологическим осмотром без учета уровня центральной сенситизации боли, личностных и эмоционально-аффективных особенностей пациента и состояния его вегетативной нервной системы.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА

В последнее время особое внимание в мировой и отечественной практике уделяется использованию междисциплинарного подхода в лечении пациентов с СОП [17, 18]. Помимо четко составленных медикаментозных схем и оперативных тактик, влияющих на органический источник боли, а также на снижение влияния со стороны центральной сенситизации, лечение хронической боли у пациентов с СОП должно сочетать в себе элементы коррекции эмоционально-аффективных нарушений и нарушений биомеханики позвоночника. В целях снижения уровня тревоги и де-

прессии хорошие результаты показывает психотерапия, в частности когнитивно-поведенческая терапия [19]. На сегодняшний день в ней известно несколько техник, направленных на изменение у пациента представления об источниках его боли и обучение стратегиям борьбы с болью [20]. Кроме того, особое внимание уделяется коррекции биомеханики и улучшению функционального состояния мышц спины и организма в целом за счет составления индивидуальных программ лечебной гимнастики под контролем специалиста ЛФК [21–23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром неудачной операции на позвоночнике является результатом каскада социальных, психологических, поведенческих и хирургических событий, которые приводят к хронической боли в спине. Эта боль часто остается невосприимчивой к рутинным (обычно некорректно спланированным) стратегиям лечения для значительной части этих пациентов, что подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода. Диагностический алгоритм должен быть направлен на определение преобладающего патофизиологического механизма формирования боли. В план обследования целесообразно включать нейроортопедический осмотр, оценку постурального баланса, определение уровня центральной сенситизации, коморбидных болевых синдромов, аффективных нарушений, а также изменения вегетативной реактивности на персистенцию боли у пациентов с синдромом оперированного позвоночника. Необходима модификация алгоритма диагностики и лечения пациентов с синдромом оперированного позвоночника с учетом имеющихся данных о значимости центральной сенситизации, аффективно-эмоциональных особенностей, а также социальных факторов в персистировании боли у таких пациентов. Вклад вегетативных изменений, биомеханических особенностей позвоночника, а также наличия коморбидных болевых синдромов нуждается в уточнении.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204–1222, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Кокина М.С., Филатова Е.Г. Анализ причин неудачного хирургического лечения пациентов с болью в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011; 3(3): 30–34, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-163>. Kokina M. S., Filatova E. G. Analysis of reasons for failed surgery treatment in patients with back pain.

Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika 2011; 3(3): 30–34, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-163>.

3. Рахмонов Х.Д., Бердиев Р.Н., Хожаназаров Ф.Г. Значение использования эпидурального жира в профилактике синдрома оперированного позвоночника. *Вестник Авиценны* 2019; 21(3): 395–399, <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-395-399>. Rakhmonov Kh.D., Berdiev R.N., Khozhanazarov F.G. The importance of using epidural fat in the prevention of operated spine syndrome. *Vestnik Avitsenny* 2019; 21(3): 395–399, <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-395-399>.

4. Кашеев А.А., Гуша А.О., Юсупова А.Р., Тюрников В.М., Арестов С.О., Вершинин А.В., Древаль М.Д., Полторако Е.Н., Петросян Д.В. Опыт стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 16–22, <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.3>. Kashcheev A.A., Gushcha A.O., Yusupova A.R., Tyurnikov V.M., Arestov S.O., Vershinin A.V., Dreval M.D., Poltorako E.N., Petrosyan D.V. Experience of spinal cord stimulation in operated on spine syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2019; 13(4): 16–22, <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.3>.

5. Мустафаев Б.С., Мустафаева А.С. Радиочастотная нейромодуляция в практике лечения хронической боли в спине. *Нейрохирургия и неврологи Казахстана* 2020; 60(3): 40–45, https://doi.org/10.53498/24094498_2020_3_40. Mustafayev B.S., Mustafayeva A.S. Radiofrequency neuromodulation in the practice of treatment of chronic lower back pain. *Neyrokhirurgii i nevrologii Kazakhstana* 2020; 60(3): 40–45, https://doi.org/10.53498/24094498_2020_3_40.

6. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Чурюканов М.В. Синдром оперированного позвоночника: состояние проблемы и возможности обезболивания. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского* 2021; 9(1): 126–132, <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-126-132>. Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Churyukanov M.V. Operated spine syndrome: the state of the problem and the of pain relief. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akademika B.V. Petrovskogo* 2021; 9(1): 126–132, <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-126-132>.

7. Никитин А.С. Синдром оперированного позвоночника. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 116(5): 112–118, <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651112-118>. Nikitin A.S. Failed back surgery syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 116(5): 112–118, <https://doi.org/10.17116/jnevro201611651112-118>.

8. Толькин О.Н., Назаров А.С., Давыдов Е.А., Береснев В.П. Особенности клинических проявлений синдрома оперированного позвоночника. *Трансляционная медицина* 2015; 2–3: 69–75, <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-2-3-69-75>. Tulkin O.N., Nazarov A.S., Davydov E.A., Bersnev V.P. Characteristics of clinical presentations of Failed Back surgery syndrome. *Translacionnaa medicina* 2015; 2–3: 69–75, <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2015-0-2-3-69-75>.

9. Яхно Н.Н., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., и др. *Боль. Практическое руководство*. Под ред. Яхно Н.Н. М: МЕДпресс-информ; 2022. Yakhno N.N., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., et al. *Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo* [Pain. Practical guide]. Yakhno N.N. (editor). Moscow: MEDpress-inform; 2022.

10. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Мультидоменный под-

ход к терапии пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(7): 113–120, <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071113>. Danilov A.B., Danilov Al.B. Multidomain approach in chronic non-specific back pain patient's treatment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(7): 113–120, <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120071113>.

11. Christelis N., Simpson B., Russo M., Stanton-Hicks M., Barolat G., Thomson S., Schug S., Baron R., Buchser E., Carr D.B., Deer T.R., Dones I., Eldabe S., Gallagher R., Huygen F., Kloth D., Levy R., North R., Perruchoud C., Petersen E., Rigoard P., Slavin K., Turk D., Wetzel T., Loeser J. Persistent spinal pain syndrome: a proposal for failed back surgery syndrome and ICD-11. *Pain Med* 2021; 22(4): 807–818, <https://doi.org/10.1093/pm/pnab015>.

12. Леонов В.И., Крицкая И.О., Свистов Д.В., Литвиненко Е.В., Сергеева Т.В., Флуд В.В., Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Алексеева Н.П., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А. Взаимосвязь психоалгологического статуса и результатов нейрохирургического лечения пациентов с дискогенными радикулопатиями. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2020; 179(3): 13–18, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-3-13-18>. Leonov V.I., Kritskaya I.O., Svistov D.V., Litvinenko E.V., Sergeeva T.V., Flud V.V., Kravtsov M.N., Mirzametov S.D., Alexeyeva N.P., Shcherbuk A.Yu., Shcherbuk Yu.A. Relationship of psychoalgotical status and results of neurosurgical treatment of patients with discogenic radiculopathy. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2020; 179(3): 13–18, <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-3-13-18>.

13. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайрулин И.Х., Есин Р.Г., Гамирова Р.Г., Шамсутдинова Р.Ф., Федоренко А.И., Фасхутдинова А.Т., Хакимова А.Р. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(6): 51–56, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006151>. Esin O.R., Gorobets E.A., Khayrullin I.Kh., Esin R.G., Gamirova R.G., Shamsutdinova R.F., Fedorenko A.I., Faskhutdinova A.T., Khakimova A.R. Central Sensitization Inventory — a Russian version. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(6): 51–56, <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006151>.

14. Цединова Ю.Б., Чурюканов М.В., Загорюлько О.И., Медведева Л.А., Ярыгин И.В., Домбровская А.В., Кабанова М.Н., Неизвестных Д.П., Мелконян К.У., Александрова Е.Н. О значении центральной сенситизации и психологических факторов в развитии хронической послеоперационной боли. *Российский журнал боли* 2022; 20(2): 45–50, <https://doi.org/10.17116/pain20222002145>. Tsedinova Yu.B., Churyukanov M.V., Zagorulko O.I., Medvedeva L.A., Yarygin I.V., Dombrovskaya A.V., Kabanova M.N., Neizvestnykh D.P., Melkonyan K.U., Aleksandrova E.N. Central sensitization and psychological factors in chronic postoperative pain. *Rossiiskii zhurnal boli* 2022; 20(2): 45–50, <https://doi.org/10.17116/pain20222002145>.

15. Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволонко Е.П. Биомеханика и боль у молодых. *Российский журнал боли* 2022; 20(1): 5–11, <https://doi.org/10.17116/pain2022200115>. Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolenko E.P. Biomechanics and pain in young people. *Rossiiskii zhurnal boli* 2022; 20(1): 5–11, <https://doi.org/10.17116/pain2022200115>.

16. Цединова Ю.Б., Чурюканов М.В., Медведева Л.А., Загорюлько О.И. Возможности нейрофизиологических методов при обследовании пациентов с хронической послеоперационной болью. *Российский журнал боли* 2020; 18(4): 60–65, <https://doi.org/10.17116/pain20201804060-65>.

org/10.17116/pain20201804160. Tsedinova Yu.B., Churyukanov M.V., Medvedeva L.A., Zagorulko O.I. Neurophysiological methods in examination of patients with chronic postoperative pain. *Rossiiskii zhurnal boli* 2020; 18(4): 60–65, <https://doi.org/10.17116/pain20201804160>.

17. Gatzinsky K., Eldabe S., Deneuville J.P., Duyvendak W., Naiditch N., Van Buyten J.P., Rigoard P. Optimizing the management and outcomes of failed back surgery syndrome: a proposal of a standardized multidisciplinary team care pathway. *Pain Res Manag* 2019; 2019: 8184592, <https://doi.org/10.1155/2019/8184592>.

18. Карпов С.М., Раевская А.И., Реверчук И.В., Вышлова И.А., Карпов С.М., Раевская А.И., Реверчук И.В. Реабилитация пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022; 122(6): 14–19, <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>. Karpov S.M., Raevskaya A.I., Reverchuk I.V., Vyshlova I.A. Rehabilitation of patients with chronic low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2022; 122(6): 14–19, <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206114>.

19. Котельникова А.В., Тихонова А.С., Кукшина А.А., Ткаченко Г.А. Дифференцированная психокоррекция в комплексной реабилитации пациентов с хронической болью в спине. *Вестник психотерапии* 2022; 82: 50–60, <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2022-0-82-50-60>. Kotel'nikova A.V., Tihonova A.S., Kukshina A.A., Tkachenko G.A. Differentiated psychocorrection in complex rehabilitation of patients with chronic back pain. *Vestnik psihoterapii* 2022; 82: 50–60, <https://doi.org/10.25016/2782-652X-2022-0-82-50-60>.

20. Кузьмина Т.И., Мухаметзянова А.Х., Магомедкеримова Л.В. Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине. *Российский неврологический журнал* 2020; 25(2): 12–21, <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21>. Kuzminova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Magomedkerimova L.V. Psychological methods of chronic non-specific pain treatment. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal* 2020; 25(2): 12–21, <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21>.

21. Головачева В.А., Головачева А.А., Голубев В.Л. Практические принципы лечения хронической неспецифической боли в нижней части спины и коморбидной хронической инсомнии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет* 2021; 10: 164–170, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Golubev V.L. Practical guidelines for the treatment of chronic nonspecific

low back pain and comorbid chronic insomnia: clinical observation. *Meditsinskiy sovet* 2021; 10: 164–170, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-164-170>.

22. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А., Якупов Э.Э. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 11(25): 7–16, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Achkasov E.E., Evzikov G.Y., Karateev A.E., Khabirov F.A., Shirokov V.A., Yakupov E.Z. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* 2019; 11(25): 7–16, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.

23. Иванова М.А., Чурюканов М.В., Кавелина А.В., Исайкин А.И. Междисциплинарный подход к проблеме боли в спине. *Российский журнал боли* 2019; 17(2): 73–80, <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.24>. Ivanova M.A., Churyukanov M.V., Kavelina A.V., Isaykin A.I. Interdisciplinary approach to low back pain problem. *Rossiiskii zhurnal boli* 2019; 17(2): 73–80, <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.24>.


ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.А. Сухова, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии, аспирант 3-го года ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Е.А. Антипенко, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии, д.м.н., доцент ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

М.Б. Климычева, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии, к.м.н. ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Сухова Ольга Александровна, e-mail: esenin-bro@mail.ru



ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕВИЛИМАБА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ЗВЕНА

УДК 616–08–039.57
3.1.18 — внутренние болезни

Поступила 25.04.2024

Т. Н. Ниженко, Е. В. Ших, В. Н. Дроздов, Ж. М. Сизова, Н. И. Лapidус

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва

Цель — оценка возможностей левелимаба в профилактике тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных COVID-19 в условиях городской поликлиники.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациентов (68 мужчин (57%) и 52 женщины (43%)) в возрасте от 23 до 64 лет (в среднем 46,5 года) с подтвержденным диагнозом COVID-19. В исследуемую группу вошли 47 мужчин и 29 женщин (средний возраст пациентов 46,7 года), получивших 2 инъекции блокатора рецепторов ИЛ-6 левелимаба. Контрольную группу, находившуюся только на стандартной терапии, составили 21 мужчина и 23 женщины (средний возраст 46,3±2,0 года). Конечными точками исследования являлись выздоровление больного и наличие отрицательного теста ПЦР на коронавирусную инфекцию или госпитализация в связи с тяжестью течения заболевания. Проводился анализ динамики клинических проявлений заболевания, лабораторных показателей активности воспаления: скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, Д-димера, интерлейкина-6, проадреномедулина (про-АДМ).

Результаты. У больных, получавших терапию левелимабом, отмечалась более выраженная положительная динамика гипертермии, сатурации, степени поражения легких по компьютерной томографии (КТ), лабораторных показателей активности воспаления. Применение левелимаба достоверно снижало число госпитализаций и приводило к уменьшению риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. Аналогичные результаты получены и у пациентов с факторами риска: из 42 пациентов с факторами риска, получивших терапию левелимабом, было госпитализировано 10 (23,8%) против 11 (50%) больных контрольной группы с факторами риска.

Заключение. Применение левелимаба у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в раннем периоде заболевания приводит к более быстрому купированию симптомов заболевания, снижению выраженности воспалительного синдрома и значительно снижает риск госпитализации.

Ключевые слова: COVID-19; левелимаб; С-реактивный белок; интерлейкин-6; фибриноген; противовоспалительная терапия; риск госпитализации.

POSSIBILITIES OF LEVILIMAB IN THE PREVENTION OF SEVERE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH COVID-19 IN THE OUTPATIENT CLINIC

T. N. Nizhenko, E. V. Shikh, V. N. Drozdov, Z. M. Sizova, N. I. Lapidus

First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow

Purpose — assessment of the capabilities of levilimab in the prevention of severe coronavirus infection in patients with COVID-19 in a city clinic.

Materials and methods: The study included 120 patients (68 men (57%) and 52 women (43%) aged 23 to 64 years (average 46.5 years) with a confirmed diagnosis of COVID-19. The study group included 47 men and 29 women (average patient age 46.7 years) who received 2 injections of the IL-6 receptor blocker levilimab. The control group, which received only standard therapy, consisted of 21 men and 23 women (mean age 46.3±2.0 years). The end points of the study were the patient's recovery and the presence of a negative PCR test for coronavirus infection or hospitalization due to the severity of the disease. An analysis was made of the dynamics of clinical manifestations of the disease and serum inflammatory biomarkers: erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, ferritin, fibrinogen, D-dimer, interleukin-6, proadrenomedullin (pro-ADM).

Results: In patients receiving levilimab therapy, there were more pronounced positive dynamics of hyperthermia, saturation, degree of lung damage on CT scan, and serum inflammatory biomarkers. The use of levilimab significantly reduced the number of hospitalizations and led to a decrease in the risk of severe coronavirus infection. Similar results were obtained in patients with risk factors: of 42 patients with risk factors who received levilimab therapy, 10 (23.8%) were hospitalized versus 11 (50%) patients in the control group with risk factors.

Conclusion: The use of levilimab in patients with coronavirus infection COVID-19 in the early period of the disease leads to more rapid relief of symptoms of the disease, a decrease in the severity of the inflammatory syndrome and significantly reduces the risk of hospitalization.

Keywords: COVID-19; levilimab; C-reactive protein; interleukin-6; fibrinogen; anti-inflammatory therapy; risk of hospitalization.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) стала серьезным вызовом для современного медицинского сообщества — впервые за многолетнюю историю человечества Всемирная организация здравоохранения в 2020 г. объявила о пандемии [1]. Для этого заболевания характерна высокая активность воспаления, что приводит к патологической системной воспалительной реакции с развитием гиперцитокинемии [2–5]. Для оценки активности воспаления используется ряд лабораторных показателей: СРБ, фактор некроза опухоли TNF- α , интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фибриноген, ферритин, по динамике изменений которых можно определить дальнейшее течение заболевания [6–8].

Результаты многочисленных исследований показали, что именно гиперцитокинемия становилась причиной развития тяжелых случаев COVID-19 и ведущей причиной летальных исходов [9–14]. Одним

из цитокинов, высвобождающихся при воспалительном процессе при коронавирусной инфекции, является ИЛ-6 — повышение его уровня рассматривается в качестве релевантного параметра, предсказывающего неблагоприятное течение заболевания и определяющего его прогноз [15–18]. Успехи в понимании патогенеза COVID-19 позволили дать теоретическое обоснование применению ингибиторов ИЛ-6 для профилактики тяжелого течения заболевания путем снижения уровней биомаркеров воспаления [19–22]. Препараты этой группы представляют собой моноклональные антитела, которые взаимодействуют с рецепторами ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) или непосредственно с цитокином (олокизумаб) [23–25]. При этом у пациентов с COVID-19 тяжелого течения не выявлено достоверной разницы в эффективности тоцилизумаба и олокизумаба [26].

Опубликованы результаты нескольких крупных рандомизированных исследований, которые показали эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов

с COVID-19 на основании анализа «твердых» конечных точек, таких как необходимость в искусственной вентиляции легких и летальность. В исследовании EMPACTA у 389 рандомизированных госпитализированных больных с COVID-19 лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению риска интубации или смерти на 44% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,56; 95% ДИ 0,330,97) [27].

Расширение арсенала ингибиторов IL-6 благодаря появлению левелимаба (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия), разработанного российской фармацевтической компанией, имеет очень важное значение. Левелимаб на данный момент единственный ингибитор как растворимых, так и мембранных рецепторов IL-6 и разрешен к применению при коронавирусной инфекции. Особенность его молекулы — глубокая модификация Fc-фрагмента, нацеленная на улучшение фармакокинетических параметров с удлинением периода полувыведения и снижение явлений цитотоксичности с улучшением переносимости терапии [28].

Клиническая эффективность левелимаба была доказана в нескольких исследованиях. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CORONA показали, что применение левелимаба в дополнение к стандартной терапии по эффективности превосходит плацебо и обеспечивает улучшение клинического состояния у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией. Благоприятный эффект препарата проявлялся в течение первой недели после его введения и сохранялся до конца 30-дневного периода наблюдения. Кроме того, у пациентов из группы левелимаба начиная с 13-го дня отмечена более высокая частота выписки из стационара: 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами ($p > 0,05$) [28].

При ретроспективном анализе историй болезни пациентов, госпитализированных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 и получивших патогенетическую терапию левелимабом в дозе 324 мг подкожно, показано, что своевременное применение левелимаба в соответствии с текущими рекомендациями позволяет снизить риск неблагоприятных исходов в виде потребности в реанимационной поддержке и летального исхода более чем на 80% и таким образом обеспечить эффективное оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 [29].

В ходе многоцентрового открытого обсервационного клинического исследования по влиянию препарата левелимаба в комбинации со стандартной терапией на динамику инфекционного процесса у больных с тяжелым течением COVID-19 было доказано, что данный препарат при включении в стандартную схему терапии обладает значимым проти-

вовоспалительным эффектом и снижает вероятность прогрессии деструкции легочной ткани. По результатам исследования частота госпитализации пациентов с COVID-19 была минимальной в группе левелимаба в дополнение к стандартной терапии, а также была достигнута наилучшая динамика изменения С-реактивного белка (СРБ). Пациенты из группы левелимаба достоверно реже нуждались в кислородной поддержке по сравнению с группой стандартной терапии [30].

Остается недостаточно изученным вопрос о возможности профилактики тяжелого течения COVID-19 при введении ингибиторов ИЛ-6 в ранние сроки заболевания.

Цель нашего исследования — оценка возможностей левелимаба в профилактике тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных COVID-19 в условиях городской поликлиники.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в городской поликлинике № 2 Департамента здравоохранения города Москвы в период с января 2021 по июнь 2021 г. Обязательным критерием включения в исследование пациентов в возрасте 18 лет и старше явилось подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», правилами ICH GCP и действующими нормативными требованиями. Критериями невключения в исследование являлись отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР-теста, противопоказания к введению левелимаба, другие клинически значимые активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания.

Диагноз COVID-19 и тяжесть течения заболевания устанавливали в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 (07.05.2021), действовавшим на момент исследования [31]. В исследование было включено 120 пациентов — 68 мужчин (57%) и 52 женщины (43%) в возрасте от 23 до 64 лет (в среднем 46,5 года). Анамнестическая длительность заболевания к моменту обращения пациента в поликлинику составила в среднем 6,4 дня.

В зависимости от применения в лечении левелимаба пациенты были разделены на две группы (табл. 1). Основную группу больных, в лечении которых дополнительно к стандартной терапии применя-

ли левелимаб, составили 76 человек, средний возраст — $46,7 \pm 10,8$ года, преобладали мужчины (62%) с высоким процентом коморбидности (66%). Из сопутствующих заболеваний лидировали ожирение, гипертоническая болезнь (см. табл. 1).

В группу больных, получавших только стандартную терапию (контрольная группа), вошли 44 пациента, средний возраст — $46,3 \pm 11,2$ года, мужчин — 21

(48%), женщин — 23 (52%). Из сопутствующих заболеваний преобладали ожирение и гипертоническая болезнь (см. табл. 1). По сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, инсульт, стенокардия) контрольная группа не отличалась от исследуемой группы.

Распространенность поражения легких по данным КТ и длительность заболевания в обеих группах также достоверно не отличались (см. табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	Исследуемая группа, n=76	Контрольная группа, n=44
Средний возраст, лет M(σ)	46,7±10,8	46,3±11,2
Пол (м/ж); n (%)	47 (62,0) / 29 (38,0)	21 (48,0) / 23 (52,0)
Дни от появления первых симптомов заболевания	6,36±2,04	6,40±2,90
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Гипертоническая болезнь	18 (24,0)	10 (23,0)
Сахарный диабет	2 (3,0)	-
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	22 (29,0)	16 (36,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (3,0)	2 (5,0)
Стабильная стенокардия	2 (3,0)	2 (5,0)
Инсульт в анамнезе	3 (4,0)	3 (7,0)
Факторы риска, n (%)		
Курение	8 (11,0)	2 (5,0)
Степень поражения легких по данным КТ, n (%)		
От 0 до 25% (КТ 1)	69 (91,0)	40 (91,0)
От 25 до 50% (КТ 2)	7 (9,0)	4 (9,0)
Проводимая терапия		
Жаропонижающая и противовоспалительная терапия, n (%)		
Парацетамол	21 (28,0)	11 (25,0)
НПВП	55 (72,0)	33 (75,0)
Противовирусные, n (%)		
Фавипиравир	56 (74,0)	32 (73,0)
Триазаверин	20 (26,0)	12 (27,0)
Антикоагулянты, n (%)		
Ривароксабан 10 мг	61 (80,0)	38 (86,0)
Апиксабан 2,5 мг	11 (14,0)	6 (14,0)
Не принимали	4 (6,0)	-
Антибактериальная терапия, n (%)		
Амоксициллин 875 мг/сут + клавулановая кислота 125 мг/сут	25 (33,0)	20 (45,0)
Азитромицин 250 мг/сут	13 (17,0)	4 (9,0)
Левифлоксацин 500 мг/сут	34 (45,0)	16 (36,0)
Не принимали	4 (5,0)	4 (10,0)

Левелимаб вводился подкожно в дозе 162,0 мг однократно в сутки в день включения в исследование и на 7-й день лечения. Согласно инструкции, препарат вводился с помощью преднаполненного шприца в область передней брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка), либо в область передней и боковой поверхности бедра или средней трети наружной части плеча.

Стандартная терапия включала прием жаропонижающих лекарственных средств (парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства), противовирусных препаратов (фавипиравир, триазавирин), пероральных антикоагулянтов (ривароксабан, апиксабан).

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно дистанционно посредством телефонных звонков. Лабораторные исследования проводились в день обращения и повторно на 14-й день от начала лечения. Больные ежедневно вели дневник наблюдения, в одно и то же время утром проводили термометрию, оценивали по предлагаемым опросникам степень выраженности кашля, слабости и давали общую оценку своему состоянию. Повторно осмотр больных с регистрацией температуры тела медицинским персоналом и пульсоксиметрией проводили на 7-й и 14-й дни от начала лечения, лабораторные исследования — на 14-й день. В случае госпитализации наблюдение за пациентом прекращали. Показанием к госпитализации являлось наличие у больного двух критериев одновременно: $SpO_2 < 95\%$ и температура выше $38^\circ C$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении результаты представлялись в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При наличии нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t) или парный критерий (t) для парных выборок. При отсутствии нормального распределения использовали U-тест Манна–Уитни и для парных выборок — тест Уилкоксона. Достоверность разницы по распределению качественных признаков в группах оценивали по критерию χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно не выявлено статистически значимых различий клинических показателей между исследуемой и контрольной группами по частоте гипертермии (температура выше $38,0^\circ C$), снижению $SpO_2 < 95\%$ и степени поражения легких по данным КТ. Гипертермия на 7-й день терапии в контрольной группе встречалась статистически значимо чаще: у 9 больных (20,5%) против 3 (4%) в исследуемой группе ($p < 0,05$). К 14-му дню лечения статистически значимой разни-

цы в частоте гипертермии не отмечалось. На 7-й день терапии SpO_2 менее 95% в исследуемой группе фиксировалось у 2 пациентов (2,6%), в контрольной группе таких больных было больше — 8 (18%, $p < 0,05$). Степень поражения легких по КТ в исследуемой группе статистически значимо уменьшилась к 14-му дню терапии ($p < 0,05$): количество больных со степенью поражения легких с КТ 2 до КТ 1 уменьшилось с 7 (9%) до 2 (3%). В контрольной группе число больных со степенью поражения легких с КТ 2 увеличилось с 4 (9%) до 8 (28,5%) за счет повышения степени поражения легких более 25% у 4 больных.

Анализ лабораторных показателей исходно не выявил достоверной разницы в исследуемой и контрольной группах при включении в исследование (табл. 2). После введения левелимаба в исследуемой группе на 14-й день содержание СРБ и уровень фибриногена значимо снижались, а абсолютное число лимфоцитов статистически достоверно нарастало. В контрольной группе динамика уровней СРБ, лимфоцитов, ИЛ-6 и про-АДМ имела однонаправленный характер, но была менее выраженной по сравнению с исследуемой группой. Снижение уровня фибриногена в контрольной группе было недостоверным. У больных контрольной группы уровень ИЛ-6 статистически значимо снизился, в то время как у больных, получавших левелимаб, отмечался незначительный рост уровня ИЛ-6, однако данные изменения были статистически незначимы. Достоверной динамики в содержании ферритина и про-АДМ на фоне терапии у больных обеих групп отмечено не было.

На 14-й день наблюдения у больных обеих групп отмечалось статистически значимое увеличение уровня лейкоцитов, при этом уровень лейкоцитов в контрольной группе был значительно выше. У больных обеих групп статистически значимо возрастали уровни эозинофилов и лимфоцитов. К 14-му дню эти уровни были сопоставимыми в исследуемой и контрольной группах. В контрольной группе выявлено статистически достоверное снижение уровня гемоглобина и возрастание уровня тромбоцитов по сравнению с больными, получившими лечение левелимабом.

За время наблюдения из исследования выбыли в связи с госпитализацией 29 больных (24%). Причинами госпитализации явились сохраняющаяся гипертермия более $38,0^\circ C$ к 7-му дню заболевания у 12 пациентов (41%), снижение $SpO_2 < 95\%$ у 10 (34,5%), увеличение степени поражения легких по данным КТ у 6 (21%), желудочно-кишечное кровотечение у 1 пациента (3,5%). В группе больных, получивших левелимаб, количество госпитализаций было статистически значимо ниже: 13 (17%) против 16 (36%) в контрольной группе ($\chi^2 = 5,59$; $p = 0,018$).

Факторами риска госпитализации служили наличие у больного артериальной гипертензии,

Таблица 2

Лабораторные показатели воспалительной активности у больных острой коронавирусной инфекцией

Лабораторные показатели	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	при включении, n=76	14-й день, n=63	при включении, n=44	14-й день, n=28
Гемоглобин, г/л	149,1±13,7	148,8±14,9	147,5±12,5	142,1±13,8**
Интерлейкин-6, пг/мл	24,7±7,7	38,1±12,6	27,6±7,9	7,9±2,5*,**
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,1±1,7	5,8±1,3**	5,8±2,4	7,2±2,7*,**
Нейтрофилы, $\times 10^{12}$ /л	3,3±1,1	3,0±0,9	3,8±1,7	4,1±1,4*
Эозинофилы, $\times 10^9$ /л	0,10±0,07	0,20±0,05**	0,10±0,04	0,20±0,06*
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,40±0,45	2,00±0,59**	1,4±0,5	2,0±0,5**
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,50±0,08	0,50±0,04	0,5±0,1	0,70±0,09*,**
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	188,8±57,4	281,4±90,8**	202,2±59,2	326,7±93,6**
СОЭ, мм/ч	28,8±3,9	14,8±1,4**	30,0±3,7	36,8±2,8*
Фибриноген, г/л	4,48±1,00	2,87±0,74**	4,75±0,93	4,57±0,73*
СРБ, мг/л	28,2±8,8	9,3±1,4**	30,5±7,7	16,2±3,8*,**
Ферритин, мкг/л	367,8±48,6	335,5±23,5	379,7±65,4	357,6±58,1*
про-АДМ, нмоль/л	0,55±0,13	0,37±0,08	0,52±0,17	0,45±0,12*

Примечания: * — достоверность разницы между исследуемой группой и контрольной по критерию t (Стьюдента), $p < 0,05$; ** — достоверность разницы в группе между днем включения в исследование и 14-м днем наблюдения по парному критерию t (Стьюдента), $p < 0,05$.

ИМТ > 30 кг/м², степень поражения легких по данным КТ от 25 до 50% на момент включения в исследование. У 64 больных встречался хотя бы один фактор риска, 21 пациент (31%) из них был госпитализирован; у 56 больных факторов риска не отмечено. Таким образом, относительный риск (ОР) госпитализации для больных при наличии хотя бы одного из факторов риска составил 2,26 (1,08–4,68 ДИ 95%; $p=0,03$), в том числе при наличии у больного артериальной гипертензии ОР 1,49 (0,80–2,80 ДИ 95%; $p=0,123$), при ИМТ > 30 кг/м² ОР 1,96 (1,52–3,20 ДИ 95%; $p=0,007$), при степени поражения легких 25–50% ОР 8,37 (2,37–29,30, $p=0,0009$).

Повышение уровней лабораторных показателей воспалительной активности, таких как СОЭ, СРБ, ферритин, фибриноген, не влияло на риск госпитализации. Статистически значимое повышение риска госпитализации отмечено только у больных при повышении уровня про-АДМ $> 0,7$ нмоль/л, из 7 больных, имевших такое повышение уровня про-АДМ, 4 больных были госпитализированы, ОР составил 2,58 (1,26–5,35 ДИ 95%; $p=0,011$).

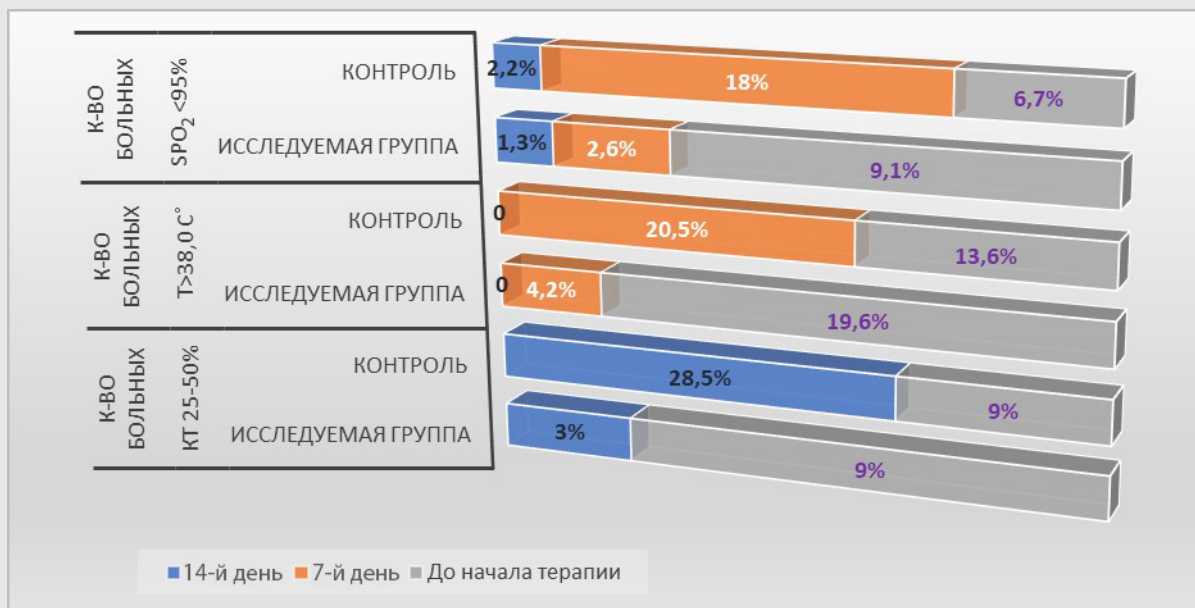
Применение левелимаба, как уже было показано выше, достоверно снижало число госпитализаций и приводило к уменьшению риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. ОР госпитализации у больных, получавших терапию левелимабом, был ниже практически в 2 раза ОР 0,47 (0,25–0,88 ДИ

95%; $p=0,019$). Эта тенденция сохранялась и в группе больных с ФР: 42 из них получили терапию левелимабом, госпитализировано из этой группы было 10 больных (23,8%), в то время как из 22 больных с факторами риска в контрольной группе было госпитализировано 11 (50%) пациентов, ОР 0,47 (0,24–0,94 ДИ 95%; $p=0,033$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили преимущество комплексной терапии коронавирусной инфекции с включением левелимаба. В группе больных, получавших левелимаб, была отмечена более выраженная регрессия таких проявлений инфекции, как гипертермия, снижение сатурации кислорода и патологические изменения в легочной ткани (см. рисунок). Но основным результатом исследования стало выявленное снижение риска тяжелого течения инфекции, требовавшего госпитализации больных, при применении левелимаба на амбулаторном этапе. Необходимо отметить, что риск госпитализации снижался и в группе больных с такими факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, как ожирение, объем поражения легочной ткани и артериальная гипертензия.

Результаты нашего исследования подтверждают



Динамика клинических проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных исследуемой и контрольной групп

ся данными других авторов. Клиническая эффективность и безопасность лечения левелимабом больных коронавирусной инфекцией в стационаре была подтверждена результатами рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CORONA [28]. Еще несколько российских исследований продемонстрировали эффективность и хороший профиль безопасности левелимаба. Так, у пациентов с хронической болезнью почек, получавших левелимаб по поводу среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, наблюдалось быстрое купирование симптомов гипервоспаления и уменьшение потребности в кислородотерапии. При этом ухудшения функции почек не было ни у одного пациента. В период с 4-х по 18-е сутки госпитализации 94,6% пациентов были выписаны с выздоровлением, что у 79% сопровождалось улучшением функции почек [32]. Имеется опыт применения левелимаба на догоспитальном этапе в рамках оказания скорой помощи. Анализ эффективности и безопасности упреждающей терапии левелимабом за период с декабря 2020 по декабрь 2021 г. у 514 пациентов по сравнению с контрольной группой из 1002 больных показал, что у таких пациентов наблюдалась более выраженная положительная динамика снижения концентрации СРБ и ферритина, а также повышение абсолютного числа лимфоцитов. Меньшее число пролеченных левелимабом пациентов нуждались в госпитализации (42,6% против 57,3%; $p < 0,001$), в том числе повторной (1,83% против 3,3%; $p < 0,01$),

а также число койко-дней в группе левелимаба оказалось значительно меньше (10,44 против 11,13; $p < 0,01$). Помимо этого, отмечалось статистически значимое снижение летальности в группе левелимаба в целом (4,5% против 7,6%), и особенно в группе возрастных пациентов старше 60 лет (10,0% против 13,8%; $p = 0,025$). В ходе лечения левелимабом не зафиксировано случаев нежелательных реакций или осложнений [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение левелимаба у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в раннем периоде заболевания приводит к более быстрому купированию симптомов заболевания, снижению выраженности воспалительного синдрома. Факторами риска госпитализации больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 являются ожирение, степень поражения легких по данным компьютерной томографии более 25% и высокий (более 700 нмоль/л) уровень проадренomedуллина. Применение левелимаба в раннем периоде заболевания COVID-19 снижает риск госпитализации, в том числе и у больных с факторами риска тяжелого течения и госпитализации.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ochani R., Asad A., Yasmin F., Shaikh S., Khalid H., Batra S., Sohail M., Mahmood S., Ochani R., Arshad M., Kumar A., Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. a comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med* 2021; 29(1): 20–36.
- Lukan N. "Cytokine storm", not only in COVID-19 patients. *Immunol Lett* 2020; 228: 38–44, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.09.007>.
- Fajgenbaum D., June C. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2255–2273, <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.
- Xiao N., Nie M., Pang H., Wang B., Hu J., Meng X., Li K., Ran X., Long Q., Deng H., Chen N., Li S., Tang N., Huang A., Hu Z. Integrated cytokine and metabolite analysis reveals immunometabolic reprogramming in COVID-19 patients with therapeutic implications. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1618, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21907-9>.
- Diamond M.S., Kanneganti T.D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022; 23(2): 165–176, <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.
- Shi C., Wang L., Ye J., Gu Z., Wang S., Xia J., Xie Y., Li Q., Xu R., Lin N. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 663, <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>.
- Pal S., Sengupta S., Lahiri S., Ghosh A., Bhowmick K. Role of biomarkers in prognostication of moderate and severe COVID-19 cases. *J Family Med Prim Care* 2023; 12(12): 3186–3193, https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_423_23.
- Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2409–2411, <https://doi.org/10.1002/jmv.26097>.
- Mehta P., Fajgenbaum D. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33(5): 419–430, <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000822>.
- Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new issue. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10(1): 266–276, <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1884503>.
- Wang L.G., Wang L. Current strategies in treating cytokine release syndrome triggered by coronavirus SARS-CoV-2. *Immunotargets Ther* 2022; 11: 23–35, <https://doi.org/10.2147/ITT.S360151>.
- Montazersaheb S., Hosseiniyan Khatibi S.M., Hejazi M.S., Tarhriz V., Farjami A., Ghasemian Sorbeni F., Farahzadi R., Ghasemnejad T. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J* 2022; 19(1): 92, <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
- Afshar Z.M., Barary M., Babazadeh A., Pirzaman A.T., Hosseinzadeh R., Alijanpour A., Allahgholipour A., Miri S.R., Sio T.T., Sullman M., Carson-Chahhoud K., Ebrahimpour S. The role of cytokines and their antagonists in the treatment of COVID-19 patients. *Rev Med Virol* 2023; 33(1): e2372, <https://doi.org/10.1002/rmv.2372>.
- Rasmi Y., Hatamkhani S., Naderi R., Shokati A., Nayeb Zadeh V., Hosseinzadeh F., Farnamian Y., Jalali L. Molecular signaling pathways, pathophysiological features in various organs, and treatment strategies in SARS-CoV2 infection. *Acta Histochem* 2022; 124(5): 151908, <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2022.151908>.
- Hunter C., Jones S. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16(5): 448–457, <https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
- Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 2019; 50(4): 1007–1023, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>.
- Copaescu A., Smibert O., Gibson A., Phillips E.J., Trubiano J.A. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(3): 518–534.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001>.
- Jafrin S., Aziz M.A., Islam M.S. Elevated levels of pleiotropic Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) are critically involved with the severity and mortality of COVID-19: an updated longitudinal meta-analysis and systematic review on 147 studies. *Biomark Insights* 2022; 17: 11772719221106600, <https://doi.org/10.1177/11772719221106600>.
- Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110698, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
- Shubham A., Zeenat F. IL-6 Inhibitors in the treatment of serious COVID-19: a promising therapy? *Pharmaceut Med* 2020; 34(4): 223–231, <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00342-z>.
- Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G. cytokine release syndrome in severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(5): 105954, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
- Bannardo F., Buffone C., Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with tocilizumab: possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 2020; 106: 104659, <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104659>.
- Hermine O., Mariette X., Tharaux P.-L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1): 32–40, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
- Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamed M. et al. STOP-COVID Investigators. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181(1): 41–51, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
- Buryachkovskaya L., Lomakin N., Melkumyants A., Docenko J., Serebruany V. Impact of olokizumab on platelets, leukocytes and erythrocytes during mild COVID-19. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22(3): 549–551, <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203065>.
- Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2021; 1: 69–76, <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoilenko V.V., Tyurin I.N. Comparative study of monoclonal anti-IL-6 antibodies in preparations in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova* 2021; 1: 69–76, <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-69-76>.

27. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhart J.D. et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384(1): 20–30, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.

28. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., Musayev G.H., Moiseeva O.M. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res* 2021; 70(10–12): 1233–1246, <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>.

29. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А., Плесовский П.А., Безуглая Т.В., Фридман С.Р. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия* 2021; 30(3): 31–37, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>. Tavluева E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A., Plesovskiy P.A., Bezuglaya T.V., Fridman S.R. et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2021; 30(3): 31–37, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.

30. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., Лысенко М.А., Урожаева Ю.В., Гавриленко О.Ф. и др. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив* 2022; 94(5): 668–674, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>. Khripun A.I., Starshinin A.V., Antipova Y.O., Lysenko M.A., Urozhaeva Y.V., Gavrilenko O.F. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(5): 668–674, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.

31. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)*. URL: <https://www.nasci.ru/?id=40123>. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 11 (07.05.2021)* [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07/05/2021)]. URL: <https://www.nasci.ru/?id=40123>.

32. Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Усатюк С.С., Дьякова Е.Н., Сысоева И.Л., Терентьева Н.В., Фролов М.А., Ким И.Г. Применение ингибитора рецептора интерлейкина-6 левилимаба в лечении COVID-19 у больных хронической почечной недостаточностью. *Клиническая нефрология* 2023; 15(1): 21–29, <https://doi.org/10.18565/nephrology.2023.1.21-29>. Frolova N.F., Tomilina N.A., Usatyuk S.S., D'yakova E.N., Sysoeva I.L., Terent'eva N.V., Frolov M.A., Kim I.G. Interleukin-6 receptor inhibitor levilimab in the treatment of COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya* 2023; 15(1): 21–29, <https://doi.org/10.18565/nephrology.2023.1.21-29>.

33. Чуланов В.П., Бакиров Б.А., Везикова Н.Н., Горodin В.Н., Жу-

равлева М.В., Загребнева А.И., Иванов И.Г., Ломакин Н.В., Лукина Г.В., Мойсова Д.Л., Мутовина З.Ю. Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19. *Терапевтический архив* 2022; 94(8): 1028–1035, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201788>. Chulanov V.P., Bakirov B.A., Vezikova N.N., Gorodin V.N., Zhuravleva M.V., Zagrebneva A.I., Ivanov I.G., Lomakin N.V., Lukina G.V., Moisoeva D.L., Mutovina Z.Y. Experience of anticipatory therapy with IL-6 receptor inhibitors and perspectives for its use in the evolution of COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(8): 1028–1035, <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201788>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Т.Н. Ниженко, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

Е.В. Ших, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

В.Н. Дроздов, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

Ж.М. Сизова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, директор методического центра аккредитации специалистов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

Н.И. Липидус, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва.

Для контактов: Липидус Наталья Ильинична, e-mail: nat_lap@mail.ru



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

УДК 616.12–008.1
3.1.20 — кардиология
Поступила 25.03.2024

А.О. Логинова¹, Е.И. Тарловская²

¹ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б. А. Королева», Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород

Цель — изучение особенностей клинического статуса и лабораторных данных пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 80 пациентов, прооперированных в ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. академика Б. А. Королева» в 2019 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов получено информированное добровольное согласие. Разделение пациентов на болевших и не болевших COVID-19 происходило на основании данных анализа мазка из носо- и ротоглотки, титра антител к вирусу SARS-CoV-2. Статистическая обработка выполнялась в программе Jamovi версии 2.3.28.

Результаты. У пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, переболевших COVID-19, по сравнению с неболевшими выявлен ряд изменений лабораторных и инструментальных данных: высокий уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛПВП, глюкозы в крови, тенденция к повышенному уровню Д-димера, более частая встречаемость хронической болезни почек С3а стадии, тенденция к более длительному времени искусственного кровообращения.

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стратегия помощи пациентам, перенесшим COVID-19, должна включать обязательный скрининг липидного спектра, глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, оценку почечной функции для снижения риска дальнейших неблагоприятных последствий COVID-19 и прогрессирования имеющейся сердечно-сосудистой патологии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; ишемическая болезнь сердца; липидный спектр.

CLINICAL FEATURES AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS AFTER COVID-19 INFECTION AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

A. O. Loginova¹, E. I. Tarlovskaya²

¹Research Institute — Specialized Clinical Hospital of Cardiovascular Surgery named after academician B. A. Korolyev, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Purpose — studying the characteristics of the clinical status and laboratory data of patients with a history of coronary artery bypass grafting who have had COVID-19.

Materials and methods: The study included 80 patients operated on at the State Budgetary Healthcare Institution "Scientific Research Institute — SKKB named after academician B. A. Korolyev" in 2019. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed voluntary consent was obtained from all patients. Patients were divided into those who had and did not have COVID-19 based on data from an analysis of a smear from the nasopharynx and oropharynx, and the titer of antibodies to the SARS-CoV-2 virus. Statistical processing was performed using Jamovi version 2.3.28.

Results: In patients with a history of coronary artery bypass grafting who have recovered from COVID-19, compared with those who have not been ill, a number of changes in laboratory and instrumental data were revealed: increased levels of total cholesterol, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol and blood glucose, with a tendency towards an increased level of D-dimer, higher likelihood of chronic kidney disease stage C3a and tendency to longer time of artificial circulation.

Conclusion: Available data indicate that the strategy for helping patients who have had COVID-19 should include mandatory screening of lipids, glucose and HbA1C, as well as assessment of renal function to reduce the risk of further adverse consequences of COVID-19 and progression of existing cardiovascular pathology in patients who have undergone coronary artery bypass surgery.

Key words: coronary artery bypass grafting; COVID-19; new coronavirus infection; cardiac ischemia; lipid spectrum.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. COVID-19 стала значимой медико-социальной проблемой системы здравоохранения во всем мире, а сердечно-сосудистые осложнения — одними из самых серьезных последствий данного заболевания. Увеличение отдаленной выживаемости пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) — приоритет современной отечественной медицины.

«Золотым стандартом» лечения пациентов с многососудистым поражением коронарного русла на протяжении последних десятилетий остается аортокоронарное шунтирование (АКШ).

В литературе мало информации о пациентах с кардиохирургическими операциями в анамнезе, перенесших COVID-19. У таких пациентов отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности [1]. В некоторых источниках описаны случаи выполнения аортокоронарного шунтирования пациентам, переболевшим COVID-19 [2]. Важно изучить особенно-

сти послеоперационного течения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших COVID-19, — это поможет в создании индивидуализированного подхода к диагностике и терапии у данной категории пациентов.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей клинического статуса и лабораторных данных пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 80 пациентов, прооперированных в ГБУЗ НО «НИИ — СККБ им. академика Б.А. Королева» в 2019 г. Из них 39 (48,8%) болели COVID-19, 41 (51,2%) не болели. Пациент считался не болевшим COVID-19 при условии, что у него не было соответствующей клиники, не было положительных мазков и он не лечился по поводу COVID-19 ни амбулаторно, ни в стационаре. Среди болевших COVID-19 было 18 женщин (22,5%) и 21 мужчина (26,3%), среди неболевших — 17 женщин (21,3%) и 24 мужчины (30%) мужчины. Из 80 пациентов 76 выполнена изолированная операция АКШ

(из них у 13 — на работающем сердце, off-pump), 2 пациентам сделано АКШ с протезированием клапанов сердца, 2 — АКШ с пластикой постинфарктной аневризмы сердца.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов получено информированное добровольное согласие на включение в исследование.

Демографические (возраст, пол), клинические (анамнез заболевания, жалобы при госпитализации, принимаемые лекарственные препараты и физикальное обследование при поступлении), лабораторные данные, данные клинического течения и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных.

Дизайн исследования предполагал изучение особенностей течения постковидного периода у переболевших пациентов, проведение очных консультаций пациентов со сбором анамнеза, физикальное обследование. Лабораторные исследования были выполнены по месту жительства. Оценивались следующие параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты (в абсолютном и процентном количестве), тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок (СРБ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), глюкоза, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калий, Д-димер, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС не-ЛПВП.

Анализ степени тяжести COVID-19, а также особенностей течения болезни проводился на основании выписных эпикризов, данных из амбулаторной карты и данных с платформы «Медицинские информационные системы».

Для оценки риска кардиохирургического вмешательства использовался онлайн-калькулятор EuroSCORE II¹. Проводилась оценка времени искусственного кровообращения (ИК), времени пережатия аорты, количества шунтов, вида оперативного вмешательства.

Статистическая обработка выполнялась в программе Jamovi версии 2.3.28. При расчете описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие нормальному распределению при помощи теста Шапиро–Уилка. При

оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна–Уитни — если распределение величины статистически значимо отличалось от нормального, или t-критерий Стьюдента — если распределение статистически значимо не отличалось от нормального. Если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовали среднее выборочное значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Если распределение статистически значимо отличалось от нормального — медиану и квартили ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные данные отражены как частота встречаемости (количество и процент от общего числа). При оценке статистической значимости различий для категориальных признаков использовался критерий хи-квадрат. При расчете показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (ДИ) применялся метод бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При опросе пациентов установлено, что жалобы сохранялись как в группе болевших COVID-19, так и в группе неболевших (табл. 1). Чаще всего пациенты жаловались на боль в груди, одышку, перебои в сердце и повышение артериального давления. Реже отмечались жалобы на общую слабость, синкопе и отеки нижних конечностей.

При анализе лабораторных данных установлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, уровни ОХС, ЛПНП и ХС не-ЛПВП в крови были выше, чем у неболевших. При этом пациенты сравниваемых групп не различались по частоте приема статинов и дозам препаратов (табл. 2). Уровень глюкозы в крови был также выше у пациентов, переболевших COVID-19. У них же отмечена и тенденция к более высоким уровням Д-димера в крови (см. табл. 2).

При анализе коморбидного статуса отмечено, что у пациентов, перенесших COVID-19, чаще встречалась хроническая болезнь почек (ХБП) С3а стадии по сравнению с неболевыми (см. табл. 2). В группе болевших выявлена тенденция к большей длительности ИК. По длительности пережатия аорты статистически значимой разницы между группами не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным у пациентов, переболевших COVID-19, чаще встречалась дислипидемия. У данной категории пациентов были значимо выше уровни ОХС, ХС ЛПНП, несмотря на гиполипидемическую терапию. Достоверной разницы по уровню ХС ЛПВП между группами пациентов не получено.

Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская и соавт. [3] показа-

¹ <https://www.euroscore.org/index.php?id=17&lang=en>

Анализ частоты обострения имеющихся или возникновения новых симптомов у пациентов, болевших и не болевших COVID-19

Симптом	Не болевшие COVID-19, 51,2% (41/80)	Болевшие COVID-19, 48,8% (39/80)	ОШ (95% ДИ)	p. ratio*	p. overall**
Боль в груди (+)	37,5% (30/80)	31,3% (25/80)	1,800 [0,689; 4,700]	0,230	0,228
Боль в груди (-)	12,5% (10/80)	18,8% (15/80)			
Одышка (+)	43,8% (35/80)	45% (36/80)	0,778 [0,193; 3,140]	0,724	0,723
Одышка (-)	6,3% (5/80)	5% (4/80)			
Перебои в сердце (+)	25,0% (20/80)	28,7% (23/80)	0,739 [0,306; 1,780]	0,502	0,501
Перебои в сердце (-)	25,0% (20/80)	21,3% (17/80)			
Повышение АД (+)	32,5% (26/80)	35,0% (28/80)	0,796 [0,312; 2,030]	0,633	0,633
Повышение АД (-)	17,5% (14/80)	15,0% (12/80)			
Общая слабость (+)	23,8% (19/80)	23,8% (19/80)	1,000 [0,416; 2,410]	1,000	1,000
Общая слабость (-)	26,3% (21/80)	26,3% (21/80)			
Синкопе (+)	2,5% (2/80)	0	1,65e+7 [0; inf]	0,992	0,152
Синкопе (-)	47,5% (38/80)	50,0% (40/80)			
Периферические отеки (+)	10,0% (8/80)	3,8% (3/80)	3,083 [0,754; 12,610]	0,117	0,105
Периферические отеки (-)	40,0% (32/80)	46,3% (37/80)			

Примечания: * — p. ratio посчитан с помощью бинарной логистической регрессии; ** — p. overall посчитан с помощью критерия хи-квадрат.

ли, что снижение уровня ХС ЛПНП в остром периоде статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов, госпитализированных с COVID-19. Уровень ХС ЛПНП в финальной многофакторной модели имел статистически значимую связь с прогнозом (повышение риска летального исхода в 1,7 раза при снижении показателя на каждый 1 ммоль/л).

По данным Е.Хи и соавт. [4], у реконвалесцентов COVID-19 в сравнении с пациентами контрольной группы было отмечено более частое повышение ОХС более 200 мг/дл, повышение ТГ более 150 мг/дл, ХС ЛПНП более 130 мг/дл и снижение уровня ХС ЛПВП менее 40 мг/дл. По данным этого исследования, вирус SARS-CoV-2 приводит к нарушениям липидного обмена, в том числе и у пациентов без дислипидемии в анамнезе.

Вирус SARS-CoV-2, по мнению S. E. Farley и соавт. [5], перепрограммирует липидный синтез, изменяя структуру липидов для обеспечения стабильной репликации вируса. При этом пластичность жировых каплей является ключевым моментом в патогенезе инфекции, на который можно воздействовать ингибиторами синтеза глицеролипидов. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 увеличивается количество этих органелл, при этом они не совпадают

с участками репликации вируса. Скорее всего, вирус SARS-CoV-2 использует их в качестве резервуара накопления липидов и увеличения проницаемости мембраны для обеспечения своего жизненного цикла.

ХС ЛПНП и ОХС — важнейшая мишень терапии для предотвращения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая полученные данные, необходим более тщательный контроль липидного спектра и интенсификация терапии дислипидемии у пациентов, перенесших COVID-19.

В нашем исследовании выявлена тенденция к более высокому уровню глюкозы в крови болевших COVID-19 пациентов, при этом статистически значимой разницы по уровню гликированного гемоглобина не получено.

В.В. Салухов и соавт. [6] выполнили ретроспективный анализ данных объединенных многоцентровых неинтервенционных регистров реальной клинической практики АКТИВ и АКТИВ 2, включивший 9290 пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, перенесенной в период с 29.06.2020 по 29.11.2020 (АКТИВ) и с 01.10.2020 по 30.03.2021 (АКТИВ 2). Распространенность нарушений углеводного обмена составила 28,9% случаев, из которых 17,3% — сахарный диабет 2-го типа, а 11,6% случаев представлены

Таблица 2

Сравнительный анализ данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, болевших и не болевших COVID-19

Параметр	Не болевшие COVID-19, 51,2 (41/80)	Болевшие COVID-19, 48,8% (39/80)	ОШ (95% ДИ)	p. ratio**	p. overall***
ОХС, ммоль/л	4,10 [3,42; 4,77]	5,42 [4,38; 6,18]	0,508 [0,342; 0,756]	<0,001	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20 [1,69; 3,28]	3,25 [2,38; 4,10]	0,541 [0,354; 0,826]	0,004	0,001
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	2,99 [2,29; 3,68]	4,31 [3,23; 4,89]	0,487 [0,321; 0,739]	<0,001	<0,001
Прием статинов в пересчете на аторвастатин, мг*	20 [20; 40]	20 [20; 40]	0,994 [0,973; 1,020]	0,619	0,895
Прием статинов Да Нет	37 (46,3%) 3 (3,8%)	35 (43,8%) 5 (6,3%)	1,762 [0,392; 7,930]	0,460	0,456
Глюкоза, ммоль/л	5,90 [5,37; 6,50]	6,24 [5,55; 8,95]	0,833 [0,692; 1,000]	0,052	0,036
Гликированный гемоглобин, %	5,80 [5,20; 6,40]	6,30 [5,45; 7,10]	0,800 [0,577; 1,110]	0,181	0,260
Д-димер, нг/мл	123 [89; 142]	201 [142; 336]	1,00 [1,00; 1,00]	0,606	<0,001
ХБП С3а	5% (4/80)	15% (12/80)	0,243 [0,070; 0,837]	0,025	0,019
Длительность искусственного кровообращения, мин	70,0 [61,0; 80,0]	75,0 [63,8; 87,8]	0,996 [0,975; 1,020]	0,680	0,051
Длительность пережатия аорты, мин	38,0 [33,0; 46,0]	43,0 [34,0; 53,0]	1,001 [0,975; 1,030]	0,929	0,149

Примечания: * — прием статинов в пересчете на аторвастатин (мг): 10 мг розувастатина = 20 мг аторвастатина, 20 мг розувастатина = 40 мг аторвастатина, 20 мг симвастатина = 10 мг аторвастатина; ** — p. ratio посчитан с помощью бинарной логистической регрессии; *** — p. overall для количественных переменных получен с помощью критерия Манна–Уитни, для категориальных переменных — с помощью критерия хи-квадрат.

впервые выявленной гипергликемией. Летальность пациентов с гипергликемией любого генеза составила 10,6% случаев, что значительно выше по сравнению с пациентами без таковой (3,9%).

Данные систематического обзора M. Wrona и соавт. [7] продемонстрировали сохранение гипергликемии и изменения уровней глюкозы и инсулина у пациентов после перенесенной инфекции по сравнению со здоровой контрольной группой.

В нашем исследовании выявлена тенденция к повышению уровня Д-димера в крови болевших COVID-19 пациентов, по сравнению с неболевшими.

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный

лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия и эндотелиит. Определяющим для диагностики нарушений гемокоагуляции при COVID-19 является уровень Д-димера. Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами [8]. Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности.

L. Townsend и соавт. [9] наблюдали 150 пациентов после перенесенного COVID-19. У 38 пациентов (25,3%) наблюдался повышенный уровень Д-димера. Он отмечался спустя 2 мес после острой фазы инфекции и преимущественно у молодых пациентов (средний возраст 47 лет), которые в основном (64%) лечились амбулаторно. Возможно, причиной длительного сохранения повышенного уровня Д-димера стало нарушение баланса между системами свертывания крови и фибринолиза в легких на фоне остро-го респираторного дистресс-синдрома, пневмонии

и повреждений легких, ассоциированных с искусственной вентиляцией.

При оценке почечной функции в нашем исследовании отмечено, что у пациентов, перенесших COVID-19, чаще встречалась хроническая болезнь почек (ХБП) С3а стадии.

Особенности течения COVID-19 у пациентов с ХБП изучали М.М. Батюшин и соавт. [10]. Распространенность ХБП в группе пациентов с COVID-19 равна значна таковой в популяции в целом. Острое почечное повреждение развивалось в 11,6% случаев при инфекции COVID-19 и чаще наблюдалось у пациентов с избыточным весом и гипергликемией. ХБП и острое повреждение почек повышали риск госпитальной летальности у пациентов с COVID-19.

Механизм повреждения почек при инфицировании COVID-19 остается неясным. Вирус SARS-CoV-2 может оказывать как прямое повреждающее действие на клетки почек, так и опосредованное. Так, по данным F.Pfister et al. [11], вирус повреждает паренхиматозные клетки почек. Наиболее частой находкой на аутопсии был острый тубулярный некроз.

Иммунно-воспалительный ответ также играет роль в развитии COVID-опосредованного острого повреждения почек. При активации комплемента происходит отложение мембранатакающих комплексов, а также самого комплемента на стенках сосудов нефрона и тубулярной базальной мембране [12]. Активация системы комплемента в итоге приводит к хроническому почечному воспалению с развитием тубулоинтерстициального фиброза.

Более частая встречаемость ХБП С3а стадии требует углубленного контроля почечной функции со своевременным назначением нефропротективной терапии.

Рекомендуется включить в программу диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19, целевой скрининг на ССЗ, СД и ХБП. В этой связи целесообразно усилить существующий стандарт диспансеризации [13] за счет включения в перечень обязательных исследований всех четырех показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) с расчетом уровня ХС не-ЛПВП, определение уровня креатинина в крови с расчетом СКФ по СКД-ЕРІ.

Тенденция к более длительному ИК у переболевших COVID-19 говорит о возможном влиянии данного показателя на предрасположенность к заболеванию этой инфекцией. Стоит рассмотреть возможность проведения АКШ в условиях off-pump или сократить время ИК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с аортокоронарным шунтированием в анамнезе, переболевших COVID-19, необходимо уделять особое внимание мониторингу и коррекции нарушений липидного обмена для минимизации

долгосрочных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой. Включение оценки состояния сердечно-сосудистой системы и контроля уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в постковидный период может способствовать ранней диагностике и предотвращению серьезных осложнений. Важной частью стратегии лечения будут контроль за почечной функцией, предупреждение прогрессирования хронической болезни почек и активное участие врача-нефролога в лечении COVID-19 после перенесенной острой фазы инфекции.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhattacharya S., Bandyopadhyay A., Pahari S., Das S., Dey A.K. COVID-19 presenting after elective Off-pump coronary artery bypass grafting and lessons learned. *Egypt Heart J* 2022; 74(1): 48, <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00286-6>.

2. Bhattacharya S., Bandyopadhyay A., Pahari S., Das S., Dey A.K. Outcomes of urgent coronary artery bypass grafting in patients who have recently recovered from COVID-19 infection, with a median follow-up period of twelve months: our experience. *Egypt Heart J* 2022; 74(1): 66, <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00304-7>.

3. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Российский кардиологический журнал* 2022; 27(9): 16–30, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042>. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2022; 27(9): 16–30, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5042>.

4. Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(2): 120–128, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00355-2).

5. Farley S.E., Kyle J.E., Leier H.C., Bramer L.M., Weinstein J.B., Bates T.A., Lee J.Y., Metz T.O., Schultz C., Tafesse F.G. A global lipid map reveals host dependency factors conserved across SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3487, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31097-7>.

6. Салухов В.В., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Самусь И.В., Мельников Е.С., Трубникова М.А., Арутюнов А.Г. Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с COVID-19 по данным регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2. *Проблемы эндокринологии* 2023; 69(1): 36–49, <https://doi.org/10.14341/probl13175>. Salukhov V.V., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Samus I.V., Melnikov E.S.,

Trubnikova M.A., Arutyunov A.G. The impact of carbohydrate metabolism disorders on the early and long-term clinical outcomes of patients with COVID-19 according to the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problemy endokrinologii* 2023; 69(1): 36–49, <https://doi.org/10.14341/probl13175>.

7. Wrona M., Skrypnik D. New-onset diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia as sequelae of COVID-19 infection—systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(20): 13280, <https://doi.org/10.3390/ijerph192013280>.

8. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renne T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost* 2021; 19(10): 2546–2553, <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.

9. Townsend L., Fogarty H., Dyer A., Martin-Loeches I., Bannan C., Nadarajan P., Bergin C., O'Farrelly C., Conlon N., Bourke N.M., Ward S.E., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J.M., Ni Cheallaigh C., O'Donnell J.S. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost* 2021; 19(4): 1064–1070, <https://doi.org/10.1111/jth.15267>.

10. Батюшин М.М., Трубникова М.А., Тарловская Е.И., Арутюнов Г.П., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Мельников Е.С., Арутюнов А.Г. Влияние поражения почек на течение и прогноз при инфекции COVID-19 по данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2». *Архивъ внутренней медицины* 2023; 13(2): 116–128, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128>.
Batiushin M.M., Trubnikova M.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov G.P., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Melnikov E.S., Arutyunov A.G. Impact of kidney damage on the course and prognosis of COVID-19 infection according to the international registry «Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after Covid-19 infection in adult patients». *Arhivъ vnutrennej mediciny* 2023; 13(2): 116–128, <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-116-128>.

11. Pfister F., Vonbrunn E., Ries T., Jäck H.M., Überla K., Lochnit G., Sheriff A., Herrmann M., Büttner-Herold M., Amann K., Daniel C. Complement activation in kidneys of patients with COVID-19. *Front Immunol* 2021; 11: 594849, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594849>.

12. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K.Y., Song Y., Farrar C.A., Wang N., Liu C.F., Peng Q., Wu W., Sacks S.H., Zhou W. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney Int* 2016; 90(3): 540–554, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.023>.

13. Постановление Правительства РФ № 927 от 18 июня 2021 г. «О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». *Postanovlenie Pravitel'stva RF No.927 ot 18 iyunya 2021 g. "O vnesenii izmeneniy v Programmu gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2021 god i na planovyy period 2022 i 2023 godov"* [Decree of the Government of the Russian Federation No.927 of June 18, 2021 "On amendments to the Program of State Guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023"].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.О. Логинова, врач кардиолог 3-го кардиохирургического отделения ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева», Нижний Новгород;

Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор, заместитель по научной работе директора Института терапии, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Логинова Анастасия Олеговна, e-mail: Al.skkb@mail.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

НOMO QUISSUE FORTŪNAE FABER — КАЖДЫЙ ЧЕЛОВЕК — ТВОРЕЦ СВОЕЙ СУДЬБЫ (О ПРОФЕССОРЕ А. А. ОЖЕРЕЛЬЕВЕ)

Поступила 5.04.2024

Е.А. Чижова, Н.Н. Благоднравова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород



Алексей Алексеевич Ожерельев

История Приволжского исследовательского медицинского университета прослеживается в биографиях конкретных людей — умелых организаторов, талантливых ученых и врачей, блестящих педагогов, опытных администраторов и энтузиастов своего дела. Они достойны нашей памяти, памяти продолжателей их дела. Среди них есть имя Алексея Алексеевича Ожерельева (1892–1969), доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрами Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова: госпитальной хирургии (1939–1954), общей хирургии (1954–1956), детской хирургии (1956–1961), одного из известных хирургов в нашем городе в советский период.

Алексей Алексеевич Ожерельев родился 12 февраля 1892 г. в селе Малая Грибановка Борисоглебского уезда Тамбовской губернии. Его отец после военной службы работал сторожем на железной дороге в г. Ашхабаде, затем весовщиком на станции «Красноводск».

Мать грамотой не владела, а отец был самоучкой: самостоятельно научился грамоте и мечтал дать сыну хорошее образование. Алексей учился в Красноводском двухклассном железнодорожном училище, после окончания которого у него появилась возможность поступить без экзамена в первый класс гимназий или реальных училищ. Чтобы сын смог продолжить образование, семья Ожерельевых пере-

ехала в Баку, где отец устроился на работу в Каспийское пароходство.

Алексей Ожерельев поступил учиться в Бакинскую императора Александра III мужскую гимназию. Кстати, интересный факт: с 1896 г. гимназистам было разрешено носить на околышах фуражек и поясах, наряду с буквами «Б» (Бакинская) и «Г» (гимназия), знак А III (Александр III) с императорской короной. И конечно, нужно упомянуть, что в советское время в здании гимназии была размещена городская клиническая больница № 4 им. Фуада Эфендиева, которая располагается здесь и по сегодняшний день, что весьма символично, на наш взгляд.

Учеба Алексею давалась легко, благодаря прекрасной памяти. Он был одним из лучших учеников в гимназии. В 1912 г. окончил это учебное заведение с золотой медалью, что дало право поступить в высшее учебное заведение. А. Ожерельев стал студентом Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Проявив интерес к социально-общественным проблемам, принял участие в политической забастовке, за что и был исключен из академии в 1913 г. Однако в том же году ему удалось поступить на медицинский факультет Киев-

ского Императорского университета Святого Владимира. Это был один из важных центров подготовки врачей в Российской империи в период с 1841 по 1918 г. Алексей Ожерельев получил хороший фундамент основных теоретических знаний и практических навыков. В 1917 г., окончив университет, он был мобилизован на военную службу в качестве младшего врача 49-го Донского казачьего полка и отправлен на Юго-Западный фронт.

А.А. Ожерельев демобилизовался в начале 1918 г. и вернулся в Борисоглебск, к себе на родину. Работал школьно-санитарным врачом и одновременно служил эпидемиологом. Был избран членом коллегии Наробраза.

В годы Гражданской войны Борисоглебск находился в зоне боевых действий между Красной Армией с одной стороны и Добровольческой и Донской армиями — с другой, неоднократно переходил из одних рук в другие.

В городе началось формирование добровольческой рабоче-крестьянской Красной Армии. Была объявлена мобилизация и сформированы воинские части, отправившиеся на фронт. Алексей Ожерельев



был мобилизован и направлен младшим врачом в 22-й Советский полк, впоследствии переименованный в 388-й Богунский стрелковый полк 1-й Украинской дивизии. Воевал почти год.

В августе 1919 г. под Киевом попал в плен к денкицам. Началась эпидемия тифа. Чтобы остановить распространение инфекции, А.А. Ожерельев вместе с остальными пленными врачами был отправлен сначала в Ростов, а затем в Новочеркасск. Здесь Алексея Алексеевича назначили ординатором сыпнотифозного госпиталя для пленных красноармейцев. В начале 1920 г. Красная Армия освободила Новочеркасск, госпиталь расформировали.

При Донисполкоме был создан Донской областной отдел здравоохранения (Доноблздравотдел). А.А. Ожерельев был переведен туда на работу и назначен заведующим Сальским окружным отделом здравоохранения. В 1921 г. последовал очередной перевод А.А. Ожерельева в г. Ростов на должность помощника заведующего лечебным отделом Доноблздравотдела (по сельской сети).

А.А. Ожерельев хорошо справлялся с административной работой, у него появились перспективы для дальнейшего роста. Но в 1922 г. он по собственному желанию ушел из облздравотдела и устроился на должность ординатора хирургического отделения Донской областной больницы. В 1924 г. переехал в Ессентуки, чтобы заведовать хирургическим отделением городской больницы.

В 1926 г. А.А. Ожерельев по конкурсу был избран на должность ассистента в 1-ю хирургическую клинику Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей (ЛенГИДУВ), где работал у знаменитого профессора Николая Николаевича Петрова. Обучаясь в клинике, приобрел новые практические навыки, проявил склонность к научным исследованиям и интерес к педагогической работе.

В 1931 г. А.А. Ожерельев получил звание приват-доцента, одновременно исполняя обязанности помощника заведующего учебной частью института. Вел активную профсоюзную деятельность (профуполномоченный, председатель МК хирургических клиник, института).

В 1933 г. А.А. Ожерельев по конкурсу был зачислен на должность руководителя кафедры госпитальной хирургии Омского медицинского института. Кафедра располагалась на базе Омской железной дороги. При активном участии Ожерельева на базе этой больницы была организована станция переливания крови, которая функционирует до настоящего времени. Алексей Алексеевич был инициатором открытия городского онкологического диспансера в г. Омске.

В 1935 г. А.А. Ожерельев успешно защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук на тему «Судьба перелитой крови» и был утвержден в звании профессора.

В 1936 г. на кафедру госпитальной хирургии в железнодорожную больницу был переведен курс военно-полевой хирургии. Сотрудникам кафедры приходилось постоянно иметь дело с тяжелой железнодорожной травмой, что в некоторой степени и определило направление ее работы.

Работоспособность и ответственность Алексея Алексеевича позволили ему по совместительству занимать должности декана лечебного факультета и директора онкологического диспансера.

С 1 сентября 1939 г. трудовая деятельность А.А. Ожерельева неразрывно связана с горьковской хирургией. Именно в этом году Алексей Алексеевич был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой госпитальной хирургии Горьковского медицинского института и активно включился в организацию научно-учебной и лечебной работы.

Кафедра размещалась на базе областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Из доклада ректора ГМИ, профессора И.Г. Кочергина: «...Эта клиника состоит из трех зданий, в которых проводится работа по различным разделам хирургии. Клиника имеет хорошее оборудование, богатую аппаратуру и инструментарий, стационарную и передвижную радиоаппаратуру, урологический кабинет, значительное количество музейных препаратов, учебных пособий и т. д. <...> Учебная работа организована на высоком уровне. Студенты имеют возможность в этой клинике познакомиться со всеми видами хирургической помощи, активно участвуя в практической работе».

Под руководством А.А. Ожерельева сотрудники кафедры разрабатывали вопросы травматологии, неотложной хирургии, желудочной хирургии, вопросы обезболивания, лечения ожогов, ран и т. д.

Алексей Алексеевич принимал активное участие в работе органов здравоохранения. Например, с 30 сентября по 1 октября 1940 г. был командирован в подшефную участковую больницу г. Васильсурска Горьковской области для проведения операционного дня.

Вместе с Е.Л. Березовым, И.Л. Цимхесом, Н.Н. Лебедевым и Н.Н. Мизиновым вел занятия для военных врачей по курсу военно-полевой хирургии в горьковском гарнизоне № 20 стрелкового корпуса.

С первых дней Великой Отечественной войны профессор А.А. Ожерельев — главный хирург Управления эвакуационных госпиталей Горьковского облздравотдела, военврач II ранга.

Из характеристики на А.А. Ожерельева, подписанной директором ГМИ им. С.М. Кирова доцентом П.В. Кравченко и секретарем партбюро Н.С. Воскресенским: «...благодаря его энергии и умению руководства в госпиталях лечение раненых и больных защитников Родины стояло на высоком уровне...».

Помимо большой административной и практической работы профессор А.А. Ожерельев не прекра-

щал заниматься научной деятельностью: вопросами лечения огнестрельных ран, в частности поврежденных уретры. Он возглавил научные работы по изучению лечебного действия сакских грязей на раненых с огнестрельным остеомиелитом бедра и голени.

В военное время Алексей Алексеевич часто выезжал в Москву для участия в совещаниях эвакогоспиталей Наркомздрава.

В период с 19 сентября 1945 по 5 апреля 1946 г. профессор А.А. Ожерельев временно исполнял обязанности директора Горьковского института восстановительной хирургии и ортопедии (ВОСХИТО), одновременно возглавляя кафедру госпитальной хирургии ГМИ им. С.М. Кирова и являясь главным хирургом Управления эвакогоспиталей Горьковского облздраводела, затем главным хирургом облздрава.

Алексей Алексеевич был в должности заместителя директора по научной работе до 1947 г.

С 1954 по 1956 г. Алексей Алексеевич Ожерельев заведовал кафедрой общей хирургии, по совместительству был деканом лечебного факультета ГМИ им. С.М. Кирова.

В 1956 г. он перешел на заведование кафедрой

детской хирургии, где проработал до 1961 г. Преподавание детской хирургии шло в виде чтения лекций и практических занятий, а лечебная работа проводилась в соответствии с существующими установками. В это время на кафедре работали ассистентами О.Я. Копосов, Е.С. Забалуева, В.П. Воскресенский. Профессор А.А. Ожерельев осуществлял консультативную работу. Сотрудниками кафедры было опубликовано 7 журнальных статей.

Область научных интересов профессора А.А. Ожерельева — лечение производственных травм, клиника и лечение уретральных и пузырных прямокишечных свищей, в том числе и огнестрельных повреждений уретры, и других послевоенных инвалидизирующих заболеваний.

Профессор А.А. Ожерельев — автор 45 статей, под его руководством издано 7 научных сборников. Защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций.

Заслуживают положительной оценки работы Алексея Алексеевича, посвященные нижегородской (горьковской) медицине.

Так, в работе «Очерк развития хирургии в Областной клинической больнице за 115 лет ее существо-





Алексей Алексеевич Ожерельев

вания» А.А. Ожерельев дал развернутую характеристику деятельности больницы за более чем столетний период времени на основе изученных первоисточников: архивных документов и печатных публикаций. Работа содержит много фактов и статистических сведений из истории оказания хирургической помощи нижегородским пациентам. Например, информация о местном обезболивании кокаином. Впервые оно было применено в больнице «в 1889 г., т.е. через пять лет после предложения Коллера. Однако первое же применение кокаина дало тяжелое осложнение, от которого больной едва не погиб. На несколько лет применение местного обезболивания кокаином было остановлено. ...В 1898 г. из 200 операций 52 были произведены под местным обезболиванием кокаином. В 1904 г. из 408 операций под хлороформным наркозом сделано 115 операций, под местным обезболиванием кокаином, эфиром и хлорэтилом 293, т.е. 72% операций. В дальнейшем местная анестезия остается преобладающим методом обезбоживания в хирургическом отделении. С 1908 г. кокаин для местной анестезии заменяется зукаином, а в 1914 г. новокаином. В 1940 г. для местной анестезии начали применять в отделении совкаин и дикаин. Спинномозговая анестезия почти не применялась в хирургическом отделении».

Этот очерк был опубликован в сборнике научных работ «Вопросы неотложной хирургии и онкологии» (1941).

Алексей Алексеевич выступил с докладом «Зачинатели хирургии и высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде и Нижегородской губернии» на историко-медицинской конференции «Нижегородцы в естествознании и медицине». Этот доклад в сокращенном виде был опубликован в сборнике конференции (1959). В докладе Алексеем Алексеевичем были рассмотрены биографии хирургов Е.Б. Еше, А.Н. Куняева и Н.П. Михалкина, дана оценка их профессиональной деятельности и заслуг в становлении и развитии нижегородской медицины.

С 7 января по 17 августа 1959 г. А.А. Ожерельев исполнял обязанности заместителя директора по научной работе Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова.

Алексей Алексеевич был участником съездов, научных конференций различного уровня в области хирургии.

10 июля 1961 г. в связи с выходом на пенсию по возрасту Алексей Алексеевич оставил должность заведующего кафедрой детской хирургии Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова.

Его труд был по достоинству оценен — орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, медалями «За победу над Германией в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.», «За доблестный труд в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.», значком «Отличник здравоохранения».

Алексей Алексеевич был хорошо образованным человеком. Читал на немецком языке специальную медицинскую литературу.

Профессор А.А. Ожерельев умер от продолжительной болезни 23 февраля 1969 г. С ним простились на Бугровском кладбище г. Горького.

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что Алексей Алексеевич Ожерельев неустанно и непрерывно работал и принадлежал к той счастливой категории людей, которые благодаря уму, трудолюбивости, беззаветному служению своему делу сами создали свою судьбу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Фонд № 2533. Оп. № За. Д. № 159. Зав. кафедрой детской хирургии, профессор Ожерельев Алексей Алексеевич. Л. 3 об., 4, 5–5 об., 11, 12, 13, 22, 24, 25, 28, 29, 46, 50, 64, 74–74 об., 83, 84, 85, 86, 94–95, 97, 98, 108, 11–112 об., 113–113 об., 121–121 об., 122–122 об., 123, 129, 131, 136, 138, 142, 144, 145.

2. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Фонд № 2533. Оп. № 1. Д. 47. Копии приказов Горьковского медицинского института за 1942 г. по движению личного состава и студентов. Начато 2 января 1942 г. Окончено 26 декабря 1942 г. На 144 листах. Л. 63.

3. Архив Приволжского исследовательского медицинского университета. Фонд № 2533. Оп. № 1. Д. 61. *Канцелярия Приказы ректора по движению личного состава и студентов 1944 год*. Начато 2 января 1944 г. Окончено 29 декабря 1944 г. На 130 листах. Л. 47.

4. Королев Б.А. *Нижегородская хирургия. Истоки. Страницы истории. Люди*. Н.Новгород: Изд-во НГМА; 2004; с. 110–112.

5. Кочергин И.Г. 20 лет высшего медицинского образования в гор. Горьком. В кн.: *Сборник докладов на юбилейной сессии Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова 1920–1940*. Горький; 1941.

6. Овчинников В.А., Базаев А.В. 80-летняя история кафедры общей хирургии Нижегородской государственной медицинской академии. *МедиАль* 2013; (3): 8–12.

7. Ожерельев А.А. Зачинатели хирургии и высшего медицинского образования в Н.Новгороде и Нижегородской губернии.

В кн.: *Нижегородцы в естествознании и медицине. Доклады на историко-медицинской конференции (печатаются в сокращенном виде)*. Горький; 1959; с. 62–70.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Н.Н. Благонравова, зав. архивом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net

НИЖЕГОРОДСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ — 100 ЛЕТ!

УДК 378.096

3.1.7 — стоматология

Поступила 11.05.24

Л. В. Вдовина¹, С. М. Толмачева¹, А. В. Кочубейник¹, П. В. Смирнова¹, А. Д. Орлова²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва

В статье рассматриваются основные этапы развития стоматологии в Нижегородской области. Рассказано о развитии стоматологического образования в Нижнем Новгороде, о появлении высшего стоматологического образования, об основных кафедрах стоматологического факультета Приволжского медицинского университета. Описаны этапы становления стоматологической помощи в Нижнем Новгороде, появление областной стоматологической поликлиники. Таким образом, в настоящее время стоматологическая помощь в Нижегородской области отражает современные и перспективные направления развития всех стоматологических специальностей и внедряет их в разных учреждениях региона.

Ключевые слова: история стоматологии; стоматологическое образование; Нижегородская область; стоматологическая помощь.

Нижегородская областная стоматологическая поликлиника в 2023 г. отметила столетний юбилей. Она внесла огромный вклад в оказание специальной стоматологической помощи населению Нижегородской области. История учреждения началась в 1923 году, когда на улице Большой Покровской открылись платная зуботехническая лаборатория и зубоучебная амбулатория — позднее на их базе был создан краевой институт стоматологии и одонтологии. В 1940 г. институт переименовали в Горьковскую областную стоматологическую поликлинику. За эти годы организация стоматологической помощи населению претерпела большие изменения. Особенно интересен в плане истории стоматологии Нижегородской области отрезок времени, начинающийся с XIX в.

До первой половины XIX в. не было четкого разделения на «зубного лекаря» и «дантиста». Основное обучение базировалось на практическом опыте

и шло за границей; в то время немногие могли получить знания, не покидая Нижегородскую губернию. Изначально экзамен можно было сдать только в Москве и Санкт-Петербурге, но в 1808 г. университеты и медико-хирургические академии получили возможность принимать экзамен и присваивать соответствующее звание. Звание «зубной врач» было переименовано в «зубной лекарь» согласно императорскому указу 1810 г. [1]. С 1838 г. стало возможным обучение дантистов путем ученичества. Чтобы получить возможность вести зубоучебную практику, необходимо было сдать экзамен и предоставить свидетельство об ученичестве [2].

К концу XIX в. существовало две точки зрения на то, как должно быть организовано специальное одонтологическое образование. Часть ученых, врачей считали, что оптимальнее будет организовать частные зубоучебные школы (И.И. Хрущов,

П.А. Синицын, Ф.И. Важинский), в то время как сторонники второй точки зрения настаивали на открытии одонтологических факультетов при университетах (С.П. Коломнин, А.И. Кудряшов, А.К. Лимберг). Н.В. Склифосовский принадлежал к сторонникам открытия факультетов и внес огромный вклад в организацию одонтологического образования. По его предложению, в 1879 г. в Москве, на VI съезде русских естествоиспытателей и врачей было принято решение о создании клинических доцентур по зубным болезням. По его же инициативе на медицинском факультете Московского университета была создана доцентура по одонтологии при факультетской хирургической клинике, руководить которой стал Н.Н. Знаменский.

Позднее, в 1894 г. медицинский факультет Московского университета получил разрешение на проведение экзамена на звание зубного врача для лиц, закончивших зубоучебные школы. В 1892 г. была открыта доцентура по зубным болезням в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга, в этом же году организована первая самостоятельная кафедра одонтологии при институте усовершенствования врачей. В 1899 г. А.К. Лимберг открыл одонтологическую кафедру при Санкт-Петербургском женском институте, руководителем

которой стал Ф.А. Звержховский, позднее она была преобразована в доцентский курс. С 1906 г. кафедра принимала экзамен на звание зубного врача. Первая частная зубоучебная школа в России была открыта Ф.И. Важинским в 1881 г. в Санкт-Петербурге. Первую московскую частную школу открыл И.М. Коварский в 1892 г. [3].

Окончательное четкое разделение на «дантиста» и «зубного врача» было сформулировано в 1891 г. в законе «О преобразовании обучения зубоучебного искусства», согласно которому звание «зубного врача» присваивалось тем, кто обучался в частных зубоучебных школах, а «дантиста» — тем, кто обучался в частных кабинетах путем ученичества [4].

Большую роль в организации специального одонтологического образования и зубоучебной помощи в Нижегородской губернии сыграл Первый Всероссийский съезд дантистов — он был проведен в Нижнем Новгороде в 1896 г. Главной задачей Первого общества дантистов в России была координация деятельности стоматологов в масштабах страны. Им регулировались не только профессиональные, но и социальные вопросы, такие как страхование членов общества на случай болезни и смерти, выдача стипендий для изучения зубоучебного дела [5]. Устав Первого общества



Рис. 1. Первый декан стоматологического факультета Ирина Дмитриевна Киняпина

дантистов в России был утвержден министром внутренних дел 31 августа 1883 г. Программа съезда включала в себя научную и корпоративную часть, последняя касалась вопросов страхования дантистов и их сирот, профессиональной чести и программы созыва следующего общероссийского съезда. А.А. Вольтер, председатель распорядительного комитета съезда, представил концепцию правового регулирования труда стоматологов [6]. На съезде была избрана комиссия по выработке проекта мер к «ограждению» профессиональной чести стоматологов и представлен проект организации Всероссийского одонтологического общества, разработанный нижегородскими специалистами [7, 8]. До революции 1917 г. прошло шесть одонтологических съездов (1896, 1899, 1902, 1905, 1907, 1912), пять всероссийских делегатских съездов Союза зубных врачей, созданного в 1905 г. по инициативе А.В. Фишера, Г.И. Вильги и П.Г. Дауге. Эти съезды сыграли большую роль в развитии одонтологии, в подготовке кадров и организации общественной зубоврачебной помощи в России.

На момент Первого съезда в Нижегородской губернии не существовало учебных заведений для подготовки зубных техников и установленного порядка подготовки зуботехнических кадров. Согласно разъяснению Медицинского совета от 1886 г., зубные техники не имели права изготавливать искусственные зубы самостоятельно, они работали исключительно под ответственностью дантиста или по его заказу. В начале XX в. открывались ремесленные зуботехнические мастерские, которые выпускали «мастеров зуботехнического ремесла», оставалось в силе индивидуальное обучение у практиков. Через четыре года после Первого съезда был запрещен выпуск дантистов путем ученичества [2].

После Октябрьской революции 1917 г. возникла государственная организация стоматологической помощи населению России. В 1918 г. проведена национализация частных зубоврачебных кабинетов, с 1919 г. началось слияние страховой медицины, существовавшей с 1912 г., с государственной, с последующим полным исчезновением страховой медицины.

11 июля 1918 г. В.И. Ленин подписал Декрет СНК РСФСР «Об учреждении Народного комиссариата здравоохранения», ставшего первым в мире Министерством здравоохранения. 17 июля 1918 г. коллегия Народного комиссариата здравоохранения приняла «Положение о зубоврачебной подсекции комиссариата и Ученой одонтологической комиссии» при ней (ГАРФ, фонд 482, оп. 1, д. 12, л. 17). Возглавил зубоврачебную подсекцию зубной врач П.Г. Дауге.

Годом начала высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде считается 1920-й, в январе которого в Нижегородском государственном универси-

тете открылся медицинский факультет. Было организовано 32 кафедры, размещенных в старом двухэтажном кирпичном здании бывшей богадельни. Выпускников школ принимали на первый курс, сдавших экзамен по анатомии студентов биологического факультета — на второй, а окончивших фельдшерскую школу — на третий. Петр Георгиевич Аврамов стал первым деканом, возглавлявшим факультет в течение последующих пяти лет. Факультет закрылся в год первого выпуска врачей и был восстановлен в 1929 г. по ходатайству властей. Позднее, в 1930 г. факультет реорганизовали в самостоятельный медицинский институт. К 1938 г. было сформировано три факультета: санитарно-гигиенический, лечебно-профилактический и педиатрический [9, 10].

1 сентября 1988 г. открылся стоматологический факультет. Одним из инициаторов открытия факультета и его первым деканом стала доцент курса стоматологии кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета, к.м.н. Ирина Дмитриевна Киняпина. С 1993 по 1996 и с 2006 по 2013 гг. эту должность занимал профессор, д.м.н. Евгений Николаевич Жулев, в 2013 г. деканом стоматологического факультета стала к.м.н., доцент Алена Валерьевна Кочубейник.

Первая кафедра факультета была открыта осенью 1990 г., она объединила ортопедическую, терапевтическую, хирургическую и стоматологию детского возраста. Разделение произошло в 1992 г. — появились кафедры хирургической и ортопедической стоматологии, заведующими которых стали Ирина Дмитриевна Киняпина и Евгений Николаевич Жулев. Кафедра терапевтической стоматологии открылась в 1992 г., ее заведующей стала д.м.н., профессор Людмила Михайловна Лукиных. Д.м.н., доцент Светлана Юрьевна Косюга стала заведующей кафедрой стоматологии детского возраста, организованной в 2001 г. Кафедра пропедевтической стоматологии открылась осенью 2008 г., ее заведующей стала д.м.н., профессор Лариса Николаевна Казарина. Кафедра стоматологии ФДПО под руководством профессора, д.м.н. Гажвы Светланы Иосифовны занимается последипломным образованием специалистов.

В 1999 г. состоялось открытие стоматологической поликлиники Нижегородского государственного медицинского университета, которая сделалась важным центром оказания консультативной и амбулаторной помощи жителям Нижнего Новгорода. Поликлиника также является местом слияния научной и образовательной деятельности. Ее структура включает в себя терапевтическое, ортопедическое и хирургическое отделения с операционным блоком и дневным стационаром, централизованную стерилизационную, рентгенкабинет и все кафедры Института стоматологии. В настоя-



Рис. 2. Клавдия Ивановна Калягина — один из инициаторов создания стоматологического факультета



Рис. 3. Открытие стоматологической поликлиники Нижегородской государственной медицинской академии



Рис. 4. Академик РАН В.К. Леонтьев, член-корр. РАН, ректор НГМА В.В. Шкарин и главный врач стоматологической поликлиники Л.М. Лукиных на открытии стоматологической поликлиники НижГМА



Рис. 5. Д.м.н., профессор Л.М. Лукиных проводит занятие студенческого научного общества

щее время стоматологическая поликлиника Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) — структурное подразделение Института стоматологии. Операционные хирургического отделения, лечебные кабинеты оснащены современной аппаратурой и микроскопами, широко внедряются технологии виртуального планирования лечения, навигационные методы, приоритетным является персонифицированный подход в лечении больных. Долгое время руководство стоматологической поликлиникой лежало на плечах д.м.н., профессора Людмилы Михайловны Лукиных — Заслуженного врача Российской Федерации, отличника здравоохранения, основоположника нижегородской школы терапевтов-стоматологов.

По решению Ученого совета ПИМУ в августе 2018 г. был образован Институт стоматологии с целью консолидации усилий университета в области лечебной работы, научных исследованиях и сферы обучения. В настоящее время он объединяет профильные стоматологические кафедры ПИМУ, стоматологическую поликлинику ПИМУ и стоматологический симуляционный центр. Институт стоматологии не только подготавливает высококвалифицированные медицинские кадры с высшим образованием по специальности «Стоматология», но и занимается переподготовкой специалистов-стоматологов с учетом требований современной медицины. Институт разрабатывает и реализует междисциплинарные научно-исследовательские проекты на стыке разных стоматологических специальностей, подготавливает специалистов постдипломного уровня и внедряет инновационные технологии, оптимизирует оказание стоматологической медицинской помощи. Руководит Институтом стоматологии д.м.н., профессор Евгения Александровна Дурново.

История стоматологии Нижегородской области богата на события и пестрит именами талантливых руководителей, докторов, ученых и энтузиастов. Их наследие обеспечило формирование на территории области координированной службы оказания специализированной стоматологической помощи, обучения и подготовки новых кадров по программам, отвечающим международным стандартам. Достойный уровень оснащенности высокотехнологичным оборудованием, внедрение новых методик лечения и активно продолжающиеся исследования в смежных областях свидетельствуют о высоком потенциале к дальнейшему развитию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолаева Е.В., Павлова Л.А., Дорфман С.В. Развитие стоматологического образования в России. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2016; 6(1): 164–166. Ermolaeva E.V., Pavlova L.A., Dorfman S.V. Development of dental education in Russia. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* 2016; 6(1): 164–166.
2. Пашков К.А. *Зубоврачевание и стоматология в России: основные этапы и направления развития (IX и XX века)*. Казань; 2011; с. 235–273. Pashkov K.A. *Zubovrachevanie i stomatologiya v Rossii: osnovnye etapy i napravleniya razvitiya (IX i XX veka)* [Dentistry and dentistry in Russia: main stages and directions of development (IX and XX centuries)]. Kazan; 2011; p. 235–273.
3. Пашков К.А. *Стоматологическое образование и наука в России: очерки истории*. М: Печатный дом «Магистраль»; 2018; 432 с. Pashkov K.A. *Stomatologicheskoe obrazovanie i nauka v Rossii: ocherki istorii* [Dental education and science in Russia: essays on history]. Moscow: Pechatnyy dom «Magistral»; 2018; 432 p.
4. Мироненко Г.С. *Музей стоматологии в Санкт-Петербурге*. СПб: Дантист; 1996. Mironenko G.S. *Muzej stomatologii v Sankt-Peterburge* [Museum of dentistry in St. Petersburg]. Saint-Petersburg: Dantist; 1996.
5. Рашкович М. Об уравнении в правах дантистов в правах с зубными врачами. *Зубоврачебный вестник* 1906; 6: 44. Rashkovich M. On equalizing the rights of dentists with dentists. *Zubovrachebnyy vestnik* 1906; 6: 44.
6. *Отчет о деятельности 1-го Общества дантистов в России с 17 сентября (основания) 1883 г. по 1-е января 1896 г. Отчет по первому Высочайше разрешенному Всероссийскому съезду дантистов в Нижнем Новгороде в 1896 г.* 1897; 20–21. *Otchet o deyatel'nosti 1-go Obshchestva dantistov v Rossii s 17 sentyabrya (osnovaniya) 1883 g. po 1-e yanvarya 1896 g. Otchet po pervomu Vysochayshe razreshennomu Vserossiyskomu s'ezdu dantistov v Nizhnem Novgorode v 1896 g.* 1897; 20–21 [Report on the activities of the 1st Society of Dentists in Russia from September 17 (foundation) to January 1, 1896. Report on the first Highly authorized All-Russian Congress of Dentists in Nizhny Novgorod in 1896. 1897; 20–21].
7. Циркуляр с приложением. Всероссийский съезд дантистов в Нижнем Новгороде. *Зубоврачебный вестник* 1895; 9: 391–395. Circular with attachment. All-Russian congress of dentists in Nizhny Novgorod. *Zubovrachebnyy vestnik* 1895; 9: 391–395.
8. Кежутин А.Н. Проблема институционализации медицинской общественности и Первый Всероссийский съезд дантистов в Нижнем Новгороде в 1896 году. *Медицинский альманах* 2016; (4): 41–44. Kezhutin A.N. The problem of institutionalization of the medical community and the First All-Russian congress of dentists in Nizhny Novgorod in 1896. *Medicinskij al'manah* 2016; (4): 41–44.
9. Вольтер А.А. Об ограждении профессиональной чести. *Отчет по первому Высочайше разрешенному Всероссийскому съезду дантистов в Нижнем Новгороде в 1896 г. с 10 по 14 июля*. М: Тип. Елизаветы Гербек; 1897; с. 44–51. Volter A.A. *Ob ograzhdenii professional'noy chesti. Otchet po pervomu Vysochayshe razreshennomu Vserossiyskomu s'ezdu dantistov v Nizhnem Novgorode v 1896 g. s 10 po 14 iyulya* [On the protection of professional honor. Report on the first Highly authorized All-Russian congress of dentists in Nizhny Novgorod in 1896. From July 10 to 14]. Moscow: Tip. Elizavety Gerbek; 1897; p. 44–51.
10. Клеменова И.А., Мордвинов А.А. Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде: к столетию

Знаменательные даты

Приволжского исследовательского медицинского университета. *Медицинский альманах* 2020; (1): 119–125. Klemenova I.A., Mordvinov A.A. The formation of higher medical education in Nizhny Novgorod: for the centenary of the Volga Research Medical University. *Medicinskij al'manah* 2020; (1): 119–125.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Л.В. Вдовина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

С.М. Толмачева, к.м.н., зав. терапевтическим отделением стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.В. Кочубейник, зав. кафедрой пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

П.В. Смирнова, студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

А.Д. Орлова, клинический ординатор ФГАОУ ВО «РУДН» им. Патриса Лумумбы, Москва.

Для контактов: Вдовина Людмила Валерьевна,
e-mail: kassandra@mail.ru