

ISSN 0368-4814 (Print)  
ISSN 2587-9359 (Online)

# КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN  
MEDICAL JOURNAL

ТОМ  
СІ

2  

---

2020



Казанский мед. ж., 2020, 101, 2, 161–320

[kazanmedjournal.ru](http://kazanmedjournal.ru) [elibrary.ru](http://elibrary.ru)

ООО «Эко-Вектор»  
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

---

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

**Главный редактор** — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

**Заместители главного редактора**

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

**Редакционная коллегия**

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф. Д. Бернсток (Мельбурн, Австралия); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

**Редакция**

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME  
**101**

Issued since 1901  
Published bimonthly

# KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 2  
March–  
April  
2020

“Eco-Vector” LLC  
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

---

*Kazan Medical Journal* is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

**Editor-in-Chief** — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

**Deputy Editors-in-Chief**

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

**Editorial board**

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Geoffrey Burnstock (Melbourne, Australia); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

**Editorial Office**

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Office Manager

Subscription is available at the editorial office.  
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia  
Tel.: +7 843 236-77-15  
E-mail: kazmedj@mail.ru  
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: “ECO-vector” LLC  
Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

## ОГЛАВЛЕНИЕ

## CONTENT

### Теоретическая и клиническая медицина

### Theoretical and clinical medicine

- Алекперов Р.Г. (г. Баку)* Эффективность метода наружной контрпульсации у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ..... 165
- Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Синеглазова А.В., Камашева Г.Р., Надеева Р.А. (г. Казань)* Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на прогрессирование хронической болезни почек при мезангиопролиферативном нефрите ..... 175
- Кробинец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О., Кудрявцев И.В., Чечёткин А.В. (г. Санкт-Петербург)* Частота и специфичность аллоантител к антигенам систем HNA у доноров крови и её компонентов ..... 182
- Алиева Н.Р. (г. Баку)* Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с  $\beta$ -талассемией ..... 188
- Шайдукова Л.К., Рашитова Э.Л. (г. Казань)* Клинические, гендерные и возрастные аспекты интернет-зависимости ..... 193
- Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К. (г. Казань)* Стоματοлогический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами, обратившихся с целью санации рта в условиях общего обезболивания ..... 200
- Гумматов А.Ф., Аббасов А.Г., Исмаилов А.К., Гасымов Э.М. (г. Баку)* Причины гипокальциемии после операций на щитовидной железе ..... 206

### Обзоры

### Reviews

- Жидяевский А.Г., Менделевич В.Д., Галяутдинов Г.С., Ибрагимова К.Р., Закирова Э.Б. (г. Казань)* Особенности психических расстройств и их коррекции у пациентов с кардиальной патологией ..... 212
- Эбзеев А.К. (г. Ставрополь)* Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов ..... 226
- Севостьянова В.В., Кривкина Е.О., Антонова Л.В. (г. Кемерово)* Подходы к антитромботической модификации сосудистых имплантатов ..... 232
- Сергеев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М., Сергеев Н.А., Армасов А.Р., Исаев Ю.А. (г. Тверь)* Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства ..... 243

### Социальная гигиена и организация здравоохранения

### Social hygiene and healthcare management

- Горяинов И.В., Владимирова О.Н., Горяинова М.В. (г. Санкт-Петербург)* Анализ инвалидности детей вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге ..... 249
- Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. (г. Казань)* Цены на лекарства в 2017 и 2018 гг. как отражение эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств ..... 256
- Хафизьянова Р.Х., Бuryкин И.М., Алеева Г.Н. (г. Казань, г. Москва)* Индикаторы потенциально предотвратимых госпитализаций как инструмент улучшения качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ..... 264

### Клинические наблюдения

### Clinical observations

- Бондаренко С.Ю., Гуреев А.Д., Труханова И.Г. (г. Самара)* Клинический случай применения имплантируемой спинальной порт-системы ..... 271
- Абдурахманов Р.А. (г. Набережные Челны)* Чрескожная пункционная нефростомия в положении на спине у пациентки с аппаратом внешней фиксации на костях таза после дорожно-транспортного происшествия ..... 275

Обмен клиническим опытом

Clinical experiences

Корнев В.И., Калинина Н.М., Старцева О.Н. (г. Санкт-Петербург) Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных ..... 279	Kornev V.I., Kalinina N.M., Startseva O.N. (Saint Petersburg) Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients .....
Сазанов Г.В., Белокоп' О.С. (г. Ставрополь) Влияние предилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST ..... 284	Sazanov G.V., Belokon' O.S. (Stavropol) The effect of predilation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation .....
Мисбахова А.Г., Абдрахманов А.Р., Беляев А.Р. (г. Казань) Лазерные технологии в ведении больных с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём ..... 289	Misbakhova A.G., Abdrakhmanov A.R., Belyaev A.R. (Kazan) Laser technologies in the management of patients with complicated forms of sexually transmitted infections .....
Гаряева К.Г. (г. Баку) Динамика печёночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина ..... 296	Garayeva K.G. (Baku) The dynamics of liver tests in pregnant women with non-infectious hepatitis in the case of prescription of ademetionine .....

История медицины

History of medicine

Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю., Тополянский А.В. (г. Москва) Казанский терапевт Алексей Николаевич Казем-Бек как яркий представитель терапевтической элиты России начала XX века ..... 304	Borodulin V.I., Albitskiy V.Yu., Topolyanskiy A.V. (Moscow) About therapeutic elite of the beginning of XX century: kazan therapist Alexey Nikolaevich Kazem-Bek .....
--	--

Юбилеи

Jubilees

Профессору Диляре Шакировне Еналеевой — 90 лет ..... 309	90 years to Professor Dilyara Sh. Enaleeva .....
--	--

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Коронавирус (COVID-19): инфекционный контроль и профилактические меры ..... 311	Coronavirus (COVID-19): infection control and prevention measures .....
Физические вмешательства для прекращения или уменьшения распространения респираторных вирусов ..... 311	Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses .....
Методы улучшения соблюдения гигиены рук медицинскими работниками с целью снижения числа случаев возникновения инфекции при оказании помощи пациентам ..... 312	Methods to improve healthcare worker hand hygiene to decrease infection in patient care .....
Улучшение использования медицинскими работниками стандартных мер предосторожности для снижения инфекций в учреждениях здравоохранения ..... 313	Improving healthcare workers' use of Standard Precautions to decrease infection in healthcare settings .....
Одежда медицинских работников и оборудование для профилактики лихорадки Эбола и других особо опасных инфекционных заболеваний ..... 314	Clothes and equipment for healthcare staff to prevent Ebola and other highly infective diseases .....
Правила для авторов ..... 316	Author Guidelines .....

## Эффективность метода наружной контрпульсации у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

Ровшан Гусейн оглу Алекперов\*

Научно-исследовательский институт кардиологии  
им. Дж. Абдуллаева, г. Баку, Азербайджан

### Реферат

**Цель.** Оценить эффективность комплексного лечения больных со стабильной стенокардией напряжения с применением метода наружной контрпульсации.

**Методы.** В сравнительный анализ были включены 92 пациента со стабильной стенокардией напряжения, получающих медикаментозное лечение. Пациенты были распределены на две группы: основную группу и группу контроля. Основная группа состояла из 57 пациентов, которые в дополнение к медикаментозному лечению получили один курс лечения методом наружной контрпульсации, группа контроля состояла из 35 пациентов, которые получали только медикаментозное лечение. До и после проведённой терапии были выполнены общеклиническое обследование (включая определение функционального класса стенокардии и потребность в использовании препаратов нитроглицерина), коронароангиография, эхокардиография, электрокардиография с нагрузкой, оценка качества с помощью Сизтлского опросника качества жизни.

**Результаты.** Уменьшение среднего функционального класса стенокардии было более выраженным в основной группе, чем в контрольной — с  $2,28 \pm 0,73$  до  $0,93 \pm 0,80$  ( $p < 0,05$ ) против с  $2,34 \pm 0,73$  до  $1,83 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ). Уменьшение минимум на 1 функциональный класс чаще происходило в основной группе — 78,9% пациентов против 57,1% ( $p = 0,0258$ ). Использование нитроглицерина резко снизилось после лечения в группе наружной контрпульсации (на 51,6%;  $p = 0,002$ ), а в контрольной группе, несмотря на некоторое снижение (на 22,7%), изменения не достигли статистической значимости ( $p = 0,0736$ ). При сравнении динамики изменения показателей эхокардиографии динамика оказалась приблизительно одинаковой в обеих группах. Различия получены только для динамики фракции выброса левого желудочка, которая была больше в основной группе, — увеличение на  $4,69 \pm 5,56\%$  против  $1,75 \pm 5,15\%$  ( $p = 0,0448$ ). Динамика всех показателей электрокардиографии с нагрузкой достоверно различается в основной и контрольной группах, причём динамика в группе наружной контрпульсации положительная, а в контрольной группе — отрицательная. При сравнении показателей данных качества жизни динамика изменений по некоторым шкалам незначительна и одинакова для обеих групп (например, по шкале ограничения физических нагрузок), а по некоторым шкалам (шкалы стабильности приступов и частоты приступов стенокардии) улучшение в основной группе намного выраженнее, чем в группе контроля — 30–37 баллов против 12–13 баллов соответственно ( $p < 0,0001$ ). Общий балл оценки качества жизни улучшился больше в группе наружной контрпульсации, чем в контрольной, —  $+96,10 \pm 40,73$  против  $+45,31 \pm 35,06$  ( $p < 0,0001$ ).

**Вывод.** Метод наружной контрпульсации можно использовать в клинической практике как часть комплексного лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения; он позволяет существенно снизить класс стенокардии и потребность в использовании препаратов нитроглицерина, улучшить ряд показателей эхокардиографии, электрокардиографии с нагрузкой и показателей качества жизни.

**Ключевые слова:** наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия.

**Для цитирования:** Алекперов Р.Г. Эффективность метода наружной контрпульсации у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 165–174. DOI: 10.17816/KMJ2020-165.

## The effectiveness of the method of external counterpulsation in patients with chronic stable angina

R.H. Alakbarov

Scientific-Research Institute of Cardiology named after J. Abdullayev, Baku, Azerbaijan

### Abstract

**Aim.** To assess the effectiveness of the complex treatment of patients with stable angina pectoris using the method of external counterpulsation (ECP).

**Methods.** 92 patients with chronic stable angina were included in the comparative analysis, which divided into 2 groups: 57 patients received one course of treatment using the ECP method (main group), 35 patients received only drug treatment (control group). Before and after the therapy, a general clinical examination (including determining the functional class of angina pectoris and the need to use nitroglycerin preparations), coronary angiography, echocardiography, exercise stress test (stress ECG), and quality assessment using the Seattle Angina Questionnaire (SAQ) was performed.

**Results.** The decrease in the average functional class of angina was more significant in the main group compare to the control group — from  $2.28 \pm 0.73$  to  $0.93 \pm 0.80$  ( $p < 0.05$ ) versus from  $2.34 \pm 0.73$  to  $1.83 \pm 0.71$  ( $p < 0.05$ ). A decrease of at least 1 functional class more often occurred in the main group — 78.9% of patients versus 57.1% ( $p = 0.0258$ ). The use of nitroglycerin sharply decreased after treatment in the group, that use the ECP method (by 51.6%;  $p = 0.002$ ), whereas in the control group, despite a slight decrease (by 22.7%), the changes did not reach statistical significance ( $p = 0.0736$ ). Both groups showed similar dynamics of changes in echocardiography. The differences were obtained only for the dynamics of the ejection fraction of the left ventricle (LVEF), which was greater in the main group — an increase of  $4.69 \pm 5.56\%$  versus  $1.75 \pm 5.15\%$  ( $p = 0.0448$ ). The dynamics of all indicators of exercise stress test significantly differ between groups, and if for the main group it is positive, in the control group it is negative. Some indicators of quality of life change insignificant and similar for both groups (for example, on the scale for limiting physical exertion), and on some scales (stability scales for attacks and the frequency of angina attacks), the improvement in the main group is much more significant in comparing with the control group: 30–37 points versus 12–13 points, respectively ( $p < 0.0001$ ). The overall quality of life assessment score improved more in the group, that use the ECP method:  $+96.10 \pm 40.73$  versus  $+45.31 \pm 35.06$  the control group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** The method of external counterpulsation (ECP) can be used in clinical practice as part of a comprehensive treatment of patients with stable angina pectoris; it can significantly reduce the class of angina pectoris and the need to use nitroglycerin preparations, improve a number of indicators of echocardiography, electrocardiography with exercise and quality of life indicators.

**Keywords:** external counterpulsation, ischemic heart disease, chronic stable angina.

**For citation:** Alakbarov R.H. The effectiveness of the method of external counterpulsation in patients with chronic stable angina. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 165–174. DOI: 10.17816/KMJ2020-165.

Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смерти во всём мире. Около 6,3 млн больных в США страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), которая становится причиной смерти приблизительно каждого 6-го больного [1]. К одной из форм ИБС относят стенокардию. По данным Американской ассоциации сердца, распространённость стенокардии в США составляет около 35 случаев на 1 тыс. человек [2]. Смертность больных стабильной стенокардией напряжения достаточно высокая и составляет приблизительно 4% в год, а у больных нестабильной стенокардией — 7–8% в год [3]. Учитывая это обстоятельство, проблема эффективного лечения ИБС сохраняет свою актуальность.

Разнообразие клинических форм ИБС, стадий болезни, вариантов их течения и осложнений — факторы, нередко затрудняющие процесс лечения. В настоящее время для ле-

чения ИБС используют различные методы [4]. Медикаментозная терапия служит основным методом и включает приём антиангинальных препаратов, таких как  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, пролонгированные нитраты, которые относят к терапии первой линии. Немаловажное значение имеет приём препаратов, улучшающих прогноз заболевания, к которым относят антиагреганты, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

В последнее время в клинической практике для лечения стенокардии всё чаще используются и другие препараты с различным механизмом действия, относящиеся к так называемой терапии второй и третьей линий. К ним относятся никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин, пергексиллин, аллопуринол, молсидомин и фасудил [5].

Однако, несмотря на столь активное использование и достаточно большой спектр

лекарственных средств, достаточно часто медикаментозное лечение оказывается недостаточно эффективным в силу разных причин, таких как низкая приверженность пациентов к лечению, различная индивидуальная чувствительность пациентов к различным препаратам, развитие толерантности к лечению, появление побочных эффектов и т.д. Немаловажное значение играет и прогрессирование атеросклероза венечных артерий, приводящее к развитию более тяжёлого функционального класса (ФК) стенокардии, несмотря на активное медикаментозное лечение.

В случаях недостаточно эффективной медикаментозной терапии применение методов реваскуляризации миокарда приводит к хорошим результатам. Основными методами реваскуляризации миокарда на данный момент служат эндоваскулярное лечение и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Тем не менее, оперативные вмешательства не устраняют причину заболевания, и проблема лечения ИБС всё ещё остаётся актуальной в связи с накоплением данных длительного наблюдения за больными, которым было выполнено инвазивное лечение.

Основная проблема — развитие рецидива стенокардии, причиной которого становятся рестеноз в местах имплантации стентов или окклюзия аортокоронарных шунтов, а также прогрессирование атеросклероза венечных артерий и неполная реваскуляризация миокарда. Результаты некоторых исследований показали, что приблизительно у 30% пациентов в течение года после процедур реваскуляризации появляются симптомы стенокардии [6], а после 5 лет некоторым пациентам нужна повторная реваскуляризация миокарда. Однако по тем или иным причинам этим пациентам невозможно выполнить повторную реваскуляризацию. Прежде всего, это пациенты, отказывающиеся от повторных вмешательств, имеющие различные противопоказания к повторной операции, пациенты с диффузным поражением сосудистого русла, заболеваниями мелких сосудов, а также пациенты, уже перенёвшие процедуру реваскуляризации миокарда с плохим результатом. В результате этого возникает необходимость в поиске новых методов лечения ИБС.

Наружная контрпульсация (НКП) — относительно новый, неинвазивный, безопасный и эффективный метод лечения различных форм ИБС, в том числе и стабильной стенокардии напряжения. Основной принцип работы аппарата НКП — увеличение перфузионного коронарного кровотока посредством повышения давления крови в диастолу, которое осуществляется посредством компрессии и декомпрессии особых

манжет, накладываемых на ноги и ягодицы пациента. Исследования показали высокую безопасность и хорошую переносимость метода НКП, что привело к активному внедрению данного метода лечения в США и ряде других стран.

Как правило, данный метод лечения назначают пациентам, которым уже проведена одна или несколько процедур реваскуляризации, находящимся на максимальном медикаментозном лечении и, несмотря на это, имеющим тяжёлый (III или IV) ФК стенокардии, которую называют рефрактерной стенокардией. На данный момент метод НКП активно используют для лечения рефрактерной стенокардии. Метод рекомендован Европейским обществом кардиологов в официальных рекомендациях 2019 г. по диагностике и лечению стабильной ИБС с классом рекомендаций IIb при уровне доказательной базы В.

Однако, несмотря на достаточно большой опыт использования данного метода у пациентов с рефрактерной стенокардией, его обычно не назначают на начальном этапе лечения в дополнение к терапии первой линии. Назначение данного метода происходит, как правило, при неэффективности всех остальных методов лечения, включая процедуры реваскуляризации, а также назначение препаратов первой, второй и третьей линий в качестве терапии последней линии.

Следует, однако, признать, что данная методика является неинвазивной и обычно проводится в амбулаторных условиях. Это делает возможным применение данного метода в сочетании с терапией первой линии у больных стабильной стенокардией напряжения ещё до использования процедур реваскуляризации, с целью максимальной оптимизации неинвазивного лечения: снижения ФК стенокардии, улучшения качества жизни, снижения потребности в препаратах нитроглицерина, снижения в дальнейшем необходимости в процедурах реваскуляризации миокарда, что может быть экономически оправданно.

Учитывая вышесказанное, мы поставили цель оценить эффективность комплексного лечения больных стабильной стенокардией напряжения с применением метода НКП.

В исследование были включены 92 человека: основную группу составили 57 пациентов, получивших минимум 20 ч терапии методом НКП, в группу контроля вошли 35 пациентов. Отбор пациентов для проведения курса НКП был основан на известных показаниях и противопоказаниях к данному методу лечения, также учитывали личные предпочтения пациентов.

Критерии включения в исследование.

1. Стабильная стенокардия напряжения I–IV ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов).

2. Рецидив стенокардии после проведённых инвазивных вмешательств (оперативного лечения или ангиопластики).

3. Отказ больного от инвазивных процедур, высокий риск инвазивных процедур, невозможность выполнения инвазивного лечения.

Перед началом курса лечения методом НКП все пациенты получили исчерпывающую информацию о данном методе лечения, а также о возможных побочных действиях. До начала лечения всем пациентам была выполнена коронарная ангиография.

В основной группе преобладали пациенты мужского пола: в числе 57 пациентов были 43 (75,4%) мужчины и 14 (24,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $63,07 \pm 7,44$  года. Среднее значение ФК стенокардии до лечения составило  $2,28 \pm 0,73$ . Анализ коронарограмм пациентов этой группы показал, что в основном преобладает трёхсосудистое поражение венечных артерий (у 33 пациентов, 57,9%), у 16 (28,1%) пациентов было установлено двухсосудистое, у 8 (14,0%) — однососудистое поражение.

В основной группе 27 пациентов перенесли инфаркт миокарда, что составило 47,4% общего числа больных. Артериальная гипертензия диагностирована у 27 (47,4%) пациентов, сахарный диабет — у 7 (12,3%) человек. Процедуры реваскуляризации до лечения НКП были выполнены 5 (8,8%) пациентам, из которых 1 (1,8%) пациентка перенесла операцию АКШ, 4 (7%) пациентам была выполнена ангиопластика с имплантацией стентов.

Пациенты получали базисную оптимальную медикаментозную терапию: нитраты, антиагреганты, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, ивабрадин, статины и мочегонные. Препараты нитроглицерина использовал 31 пациент, что составило 54,4% общего числа пациентов.

С целью оценки эффективности терапии НКП и достоверности проводимого исследования для сравнительного анализа была сформирована группа контроля, куда вошли 35 пациентов. Так же, как и в основной группе, в группе контроля преобладали мужчины: в числе 35 пациентов были 26 (74,3%) мужчин и 9 (25,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $61,09 \pm 5,44$  года. Среднее значение ФК стенокардии было сопоставимо с ФК стенокардии в основной группе и составило в среднем  $2,34 \pm 0,73$ .

Так же, как и в основной группе, у пациентов контрольной группы при анализе коронарограмм чаще преобладало трёхсосудистое поражение венечных артерий, двух- и однососудистые поражения выявляли реже (соответственно 51,42; 28,6 и 20,0% случаев).

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

В контрольной группе перенесённый инфаркт миокарда отмечен у 9 (25,7%) пациентов, артериальная гипертензия — у 15 (42,9%) человек, сахарный диабет — у 6 (17,1%) больных. Процедуры реваскуляризации (ангиопластика с имплантацией стентов) были выполнены 3 (8,6%) пациентам. Так же, как и в основной группе, в группе контроля все пациенты получали базисную оптимальную медикаментозную терапию, включающую нитраты, антиагреганты, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, ивабрадин, статины и мочегонные. Препараты нитроглицерина использовали 22 (62,9%) пациента.

Всем больным было выполнено общеклиническое обследование до и после проведённого лечения, как в основной группе, так и в контрольной, включая сбор анамнеза, жалоб, полное физикальное обследование. Оценка качества жизни проведена с помощью Сиэтлского опросника качества жизни.

С целью выполнения эхокардиографических исследований применяли ультразвуковой сканер компании General Electric, модель Vivid 4, с использованием трансторакального датчика 3S. Всем пациентам были рассчитаны следующие эхокардиографические параметры:

- конечный диастолический диаметр левого желудочка;
- конечный диастолический объём левого желудочка;
- конечный систолический объём левого желудочка;
- ударный объём левого желудочка;
- фракция выброса левого желудочка;
- переднезадний диаметр левого предсердия;
- объём левого предсердия;
- степень митральной недостаточности;
- показатели тканевой доплерографии — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии определение максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения левого желудочка —  $e'$ ), отношение  $E/e'$ .

Эхокардиографическое исследование проводили всем больным как в основной группе, так

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Группа		P
	Наружная контрпульсация (n=57)	Контроль (n=35)	
Клиническая характеристика пациентов			
Возраст на момент лечения, годы	63,07±7,44	61,09±5,44	0,2544
Пол (мужчины/женщины), абс.	43/14	26/9	0,9013
Функциональный класс стенокардии до лечения	2,28±0,73	2,34±0,73	0,5966
Однососудистое поражение венечных артерий	8 (14,0%)	7 (20,0%)	0,4857
Двухсосудистое поражение венечных артерий	16 (28,1%)	10 (28,6%)	0,7869
Трёхсосудистое поражение венечных артерий	33 (57,9%)	18 (51,42%)	0,4653
Инфаркт миокарда в анамнезе	27 (47,4%)	9 (25,7%)	0,0388
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0,4308
Ангиопластика в анамнезе	4 (7,0%)	3 (8,6%)	0,7849
Сахарный диабет	7 (12,3%)	6 (17,1%)	0,5157
Гипертоническая болезнь	27 (47,4%)	15 (42,9%)	0,6732
Приём нитроглицерина	31 (54,4%)	22 (62,9%)	0,4247
Приём антиагрегантов	56 (98,2%)	35 (100,0%)	0,4308
Приём антагонистов кальция	17 (29,8%)	13 (37,1%)	0,4672
Приём ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента	41 (71,9%)	19 (54,3%)	0,0845
Приём β-адреноблокаторов	52 (91,2%)	31 (88,6%)	0,6771
Приём ивабрадина	12 (21,1%)	5 (14,3%)	0,4169
Приём статинов	49 (86,0%)	34 (97,1%)	0,0798
Приём мочегонных	23 (40,4%)	13 (37,1%)	0,7595

и в группе контроля. В основной группе первое исследование выполняли до начала лечения НКП, второе — после его завершения. В группе контроля первое исследование было выполнено до начала медикаментозного лечения, второе — через 2 мес.

Электрокардиография с нагрузкой (стресс-ЭКГ тесты) была проведена минимум дважды всем пациентам обеих групп. Первый тест был выполнен до назначенного лечения НКП, второй — сразу после окончания. Для проведения нагрузочного тестирования была использована беговая дорожка (тредмил) фирмы Contec, модель 8000S, оснащённая беспроводным методом записи электрокардиограммы пациента во время проведения нагрузочного тестирования.

Всем больным как основной, так и контрольной групп до начала лечения была выполнена селективная коронарография, которую проводили с использованием ангиографических установок различных производителей, таких как Siemens (Германия) — система Axiom Artis; GE (США) — Innova 2100, Philips (США) — Allura FD20.

Для катетеризации аорты с последующей катетеризацией венечных артерий использован правый или левый трансфеморальный доступ по методу Judkins. Доступ к бедренной артерии обеспечивали по методу Seldinger под местной анестезией — раствор прокаина (новокаина гидрохлорида) 0,5% — 20 мл. Селективную коронарографию выполняли с помощью катетеров типа Judkins или Amplatz. Для контрастирования применяли контрастное вещество «Омнипак-350». Для контрастирования левой и правой венечных артерий использовали стандартные проекции, в некоторых случаях — дополнительные проекции.

Анализ коронарограмм выполняли на мониторах с помощью интегрированных в систему программ. При анализе определяли тип кровоснабжения сердца, локализацию поражения венечных артерий по сегментам, состояние основного ствола левой венечной артерии, количество поражённых артерий, их диаметр, а также степень развития коллатерального кровотока.

**Таблица 2.** Сравнение показателей между периодами до лечения и после лечения между группами наружной контрпульсации (НКП) и контроля

Показатель	Основная группа (НКП, n=57)			Группа контроля (n=35)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,32±0,75	5,25±0,67	0,3047	5,27±0,48	5,21±0,47	0,0411
Конечный диастолический объём левого желудочка, мл	80,21±26,99	79,82±26,21	0,6028	93,07±19,48	90,41±27,88	0,4414
Ударный объём левого желудочка, мл	44,48±11,04	48,00±11,32	0,0018	54,44±12,10	54,86±19,54	0,8314
Фракция выброса левого желудочка, %	57,46±9,99	62,15±9,00	<0,0001	58,70±6,53	60,45±9,55	0,0711
Размер левого предсердия, см	3,85±0,42	3,82±0,40	0,4590	3,98±0,43	3,95±0,48	0,2845
Объём левого предсердия, мл	61,91±22,08	57,11±17,20	0,0071	65,15±20,06	64,33±22,53	0,2343
Степень митральной недостаточности, степень тяжести	0,88±0,48	0,82±0,44	0,1240	0,77±0,33	0,73±0,31	0,1088
Ранняя скорость движения митрального кольца (e'), см/с	7,02±1,57	7,31±1,85	0,0016	7,19±1,92	7,36±2,03	0,0543
Отношение E/e', абс.	12,10±4,72	11,63±4,46	0,1050	13,34±3,91	13,07±3,80	0,2028
Общее время выполнения нагрузки, с	266,81±108,09	370,00±116,63	<0,0001	302,57±131,18	297,14±127,38	0,3391
Выполненная нагрузка, метаболический эквивалент	5,52±1,85	7,15±1,91	<0,0001	5,87±2,15	5,78±2,10	0,3575
Время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	174,91±89,71	258,35±101,97	<0,0001	204,57±105,95	200,29±104,92	0,4321
Класс стенокардии	2,28±0,73	0,93±0,80	<0,0001	2,34±0,73	1,83±0,71	0,0030
Шкала ограничений физических нагрузок, %	67,42±6,15	65,02±5,68	0,0319	64,07±6,98	63,35±8,31	0,5614
Шкала стабильности приступов стенокардии, %	63,16±15,02	93,33±10,91	<0,0001	53,71±15,92	65,71±13,35	<0,0001
Шкала частоты приступов стенокардии, %	56,67±20,64	93,33±8,09	<0,0001	51,43±15,74	64,29±12,67	0,0007
Шкала удовлетворённости лечением, %	66,21±15,30	83,97±10,77	<0,0001	64,80±14,47	76,92±8,86	0,0003
Шкала отношения к болезни, %	45,91±15,03	59,80±15,03	<0,0001	46,90±21,58	55,96±16,61	0,0394
Общий балл качества жизни	299,36±34,26	395,45±27,27	<0,0001	280,92±33,16	326,23±26,90	<0,0001

Лечение методом НКП осуществляли на аппарате компании Vasomedical, модель TS-4. До начала лечебного сеанса всем пациентам измеряли артериальное давление, оценивали клинический статус. Пациент после смены одежды (на ноги надевали специальное бельё, уменьшающее вероятность появления потёртостей на коже) ложился на лечебную кушетку аппарата НКП. На ноги и ягодицы пациента накладывали специальные манжеты. С помощью наложенных на кожу электродов (три электрода) снимали электрокардиограмму, которая передавалась на контролирующий экран аппарата

НКП. На палец пациента накладывали датчик плетизмографа, сигналы от которого также передавались на экран аппарата НКП так, чтобы кривая плетизмограммы пациента отображалась под его сигналом от электрокардиографа (в одноканальном режиме).

После включения аппарата в манжеты подаётся воздух из компрессора строго во время диастолы, а перед следующей систолой воздух из манжет быстро стравливается. Систола определяется на основе зубца R электрокардиограммы пациента. Время компрессии и декомпрессии регулирует врач на основании плетизмограм-

мы пациента с целью достижения оптимального диастолического усиления кровотока. Шаг регулировки времени компрессии/декомпрессии составляет 10 мс, причём минимальное время от предыдущего зубца *R* составляет 150 мс.

Давление НКП находилось в пределах 200–300 мм рт.ст. Для каждого пациента индивидуально подбирали давление НКП, время компрессии и декомпрессии. По ходу лечения подсчитывали общее время лечения, в случае необходимости пациенты получали дополнительные сеансы НКП так, чтобы общее накопленное время лечения составило 35 ч.

Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение трёх и более групп по количественным шкалам осуществляли на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для описания количественных показателей использованы среднее значение и стандартное отклонение в формате  $M \pm S$ . Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производили на основе непараметрического критерия Уилкоксона, в случае сравнения трёх и более периодов — на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SASJMP 11.

Работа одобрена этической комиссией научного совета Национальной академии наук Азербайджана.

В табл. 2 представлены результаты статистического анализа изменения показателей по периодам «До лечения» и «После лечения» для основной группы (НКП) и группы контроля по категориям «Данные эхокардиографии», «Данные стресс-ЭКГ теста», «Изменение класса стенокардии» и «Оценка качества жизни». Сравнительный анализ динамики изменений этих параметров представлен в табл. 3.

На рис. 1 представлены результаты статистического анализа приёма нитроглицерина пациентами по периодам до лечения и после лечения для групп НКП и контроля. При сравнительном анализе для периода до лечения статистически достоверной разницы в использовании нитроглицерина между обеими группами не было (54,4 и 62,9%,  $p=0,4247$ ). Однако в период после лечения разница оказалась достоверной, пациенты из группы НКП реже использовали нитроглицерин (26,3 и 48,6%,  $p=0,0296$ ).

На основании табл. 2 и 3 можно сделать вывод о том, что в группе НКП произошло больше статистически значимых изменений. Некоторые показатели существенно измени-



**Рис. 1.** Частота использования пациентами нитроглицерина для купирования приступов стенокардии до и после проведенного лечения; НКП — наружная контрпульсация

лись и в группе НКП, и в контрольной группе: ФК стенокардии снизился в обеих группах, все показатели качества жизни, кроме ограничения физических нагрузок, увеличились в обеих группах. Оценки по шкале физических нагрузок не изменились в контрольной группе, но снизились в группе НКП. Ударный объём левого желудочка, фракция выброса левого желудочка и ранняя скорость движения митрального кольца увеличились в группе НКП, хотя в контрольной группе изменений в этих показателях не произошло. Объём левого предсердия уменьшился после лечения в группе НКП, а в контрольной группе различия оказались несущественными.

На основании табл. 3 можно сделать вывод о том, что при сравнении динамики показателей эхокардиографии динамика оказалась приблизительно одинаковой в обеих группах. Различия получены только для динамики фракции выброса левого желудочка, которая больше в группе НКП, в которой фракция изменилась почти на 5%, в то время как в контрольной группе — только на 2%. Динамика всех показателей стресс-ЭКГ теста различается в основной и контрольной группах, причём динамика в группе НКП положительная, а в контрольной группе — отрицательная. Так, улучшения отмечены для:

– общего времени выполнения нагрузки ( $+103,19 \pm 56,13$  с против  $-5,43 \pm 38,68$  с,  $p < 0,0001$ );

– выполненной нагрузки в метаболических эквивалентах ( $+1,63 \pm 0,89$  против  $-0,09 \pm 0,59$ ,  $p < 0,0001$ );

**Таблица 3.** Сравнение динамики показателей между периодами до лечения и после лечения между группами наружной контрпульсации (НКП) и контроля (отрицательная динамика отмечена знаком минус)

Показатель	Группа		P
	НКП (n=57)	Контроль (n=35)	
Данные эхокардиографии			
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	-0,06±0,28	-0,06±0,14	0,3606
Конечный диастолический объём левого желудочка, мл	-0,38±13,84	-2,67±36,82	0,3090
Динамика ударного объёма левого желудочка, мл	3,52±9,64	0,42±22,75	0,1336
Динамика фракции выброса левого желудочка, %	4,69±5,56	1,75±5,15	0,0448
Динамика размера левого предсердия, см	-0,03±0,23	-0,03±0,15	0,8839
Динамика объёма левого предсердия, мл	-4,80±15,02	-0,83±7,40	0,1454
Динамика степени митральной недостаточности	-0,06±0,27	-0,04±0,14	0,4817
Динамика ранней скорости движения митрального кольца (e'), см/с	0,29±1,30	0,17±0,53	0,3956
Данные электрокардиографии с нагрузкой			
Общее время выполнения нагрузки, с	103,19±56,13	-5,43±38,68	<0,0001
Выполненная нагрузка, метаболический эквивалент	1,63±0,89	-0,09±0,59	<0,0001
Время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	83,44±57,78	-4,29±30,13	<0,0001
Оценка качества жизни			
Динамика шкалы ограничений физических нагрузок	-2,40±6,91	-0,72±5,20	0,2884
Динамика шкалы стабильности приступов стенокардии	30,18±16,53	12,00±9,94	<0,0001
Динамика шкалы частоты приступов стенокардии	36,67±20,12	12,86±17,75	<0,0001
Динамика шкалы удовлетворённости лечением	17,76±19,18	12,11±16,04	0,3165
Динамика шкалы отношения к болезни	13,89±19,88	9,05±26,83	0,5614
Динамика изменения общего балла	96,10±40,73	45,31±35,06	<0,0001
Изменение функционального класса стенокардии			
Изменение (уменьшение) класса стенокардии на 1 класс	45 (78,9%)	20 (57,1%)	0,0258

– времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (+83,44±57,78 с против -4,29±±30,13 с, p <0,0001).

При сравнении показателей данных качества жизни можно сделать вывод о том, что по некоторым шкалам динамика незначительна и одинакова для обеих групп, например по шкале ограничения физических нагрузок, по которой изменения не превосходят 3 баллов. По некоторым шкалам (шкалы стабильности приступов и частоты приступов стенокардии) динамика в группе НКП намного выше, чем в группе контроля (30–39 баллов против 12–13 баллов соответственно). Общий балл также изменяется гораздо больше в группе НКП, чем в контрольной группе (в среднем в 2 раза). Уменьшение ФК стенокардии на 1 ФК также более выражено в группе НКП, чем в контрольной группе. Использование нитроглицерина резко снизилось после лечения в группе НКП (более чем

на 50%), а в контрольной группе, несмотря на некоторое снижение, изменения не достигли статистической значимости.

Лечение при стабильной стенокардии направлено преследует две основные цели. Первая — уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии, увеличить толерантность к физической нагрузке и, следовательно, улучшить качество жизни пациента. Вторая цель — улучшить прогноз и предупредить возникновение острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов [7]. Для этой цели используют лекарственную терапию, которая рекомендована всем больным, и процедуры реваскуляризации миокарда [8].

Наряду с медикаментозной терапией, твёрдо утвердившейся в лечении данной патологии, внедрены новые, инвазивные методы лечения:

АКШ и различные методики чрескожных коронарных вмешательств, где ведущую роль занимает процедура установки эндопротеза (стента) в поражённый сегмент венечной артерии. Инвазивные методы лечения стенокардии значительно повысили эффективность лечения пациентов с ИБС — они улучшили качество жизни и прогноз у этой категории пациентов. АКШ улучшает прогноз и качество жизни у больных с поражением ствола левой венечной артерии, при трёхсосудистом поражении, у больных сахарным диабетом. Экстренная коронарная ангиопластика, выполненная в первые часы острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента *ST*, существенно уменьшает смертность у данной категории пациентов. Всё это привело к широкому использованию инвазивных методов лечения пациентов с ИБС.

Однако, наряду с существенными положительными сторонами указанных выше инвазивных методов лечения, существует ряд факторов, ограничивающих их применение у определённой категории пациентов. Существующие данные свидетельствуют о том, что по сравнению с медикаментозной терапией чрескожные коронарные вмешательства с установкой стента в поражённый сегмент венечной артерии не приводят к значительному улучшению прогноза у больных стабильной стенокардией. Согласно последним результатам исследования COURAGE, вероятность смерти и нефатального инфаркта миокарда при наблюдении в среднем в течение 11,9 года статистически не различалась в группах больных, которым изначально выполнили коронарную ангиопластику со стентированием и назначили агрессивную медикаментозную терапию, в сравнении с группой только интенсивного медикаментозного лечения [9].

Несмотря на использование в клинической практике медикаментозного лечения и реваскуляризации миокарда, проблема лечения стенокардии у некоторых пациентов не находит своего решения. В этих случаях, когда, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, модификацию образа жизни и выполненные процедуры реваскуляризации, устанавливаются III или IV ФК стенокардии по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, стенокардию трактуют как рефрактерную.

Для лечения рефрактерной стенокардии было предложено большое количество медикаментозных и немедикаментозных методов лечения [10]. Для медикаментозного лечения рефрактерной стенокардии в дополнение к терапии первой линии были разработаны новые

лекарственные средства с различными механизмами действия. Среди основных немедикаментозных методов лечения рефрактерной стенокардии в последние годы были предложены и изучены следующие [11]:

- усиленная наружная контрпульсация;
- методы нейростимуляции: чрескожная электронейростимуляция и стимуляция спинного мозга;
- ударно-волновая терапия сердца;
- трансмиокардиальная и чрескожная лазерная реваскуляризация;
- имплантация редьюсера коронарного синуса;
- различные методы терапии с использованием стволовых клеток и генной инженерии.

Следует указать на то обстоятельство, что большинство немедикаментозных методов лечения, несмотря на определённый оптимизм на начальных этапах, в дальнейшем не получили достаточно высокий класс рекомендаций со стороны Европейского общества кардиологов. Так, на основе рекомендаций этого общества от 2013 г. чрескожная электронейростимуляция и стимуляция спинного мозга имеют класс рекомендаций IIb, а трансмиокардиальная реваскуляризация — класс рекомендаций III [12, 13]. В то же время НКП зарекомендовала себя как достаточно эффективный метод лечения рефрактерной стенокардии, что нашло своё отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2013 и 2019 гг.

Метод НКП всесторонне изучали и продолжают изучать в различных клиниках по всему миру [14–17]. Накопленные данные однозначно показали возможность успешного терапевтического использования метода у пациентов с хронической ИБС и систолической сердечной недостаточностью ишемического генеза [18–20].

Положительный клинический эффект терапии НКП обусловлен различными механизмами действия [21]. Увеличение коронарного кровотока во время процедуры НКП приводит к увеличению напряжения сдвига (*shearstress*), которое оказывает положительное действие в виде усиления коллатерального кровообращения — посредством неоангиогенеза (артериогенеза) происходит открытие и/или расширение уже существующих коллатералей [22]. Улучшается эндотелиальная функция, а также сократительная способность миокарда. Клиническая эффективность одного курса НКП сохраняется длительное время после окончания курса лечения.

Следует признать, что терапевтическая эффективность НКП не ограничивается лишь её эффективностью у пациентов с рефрактерной

стенокардией, и данный метод может быть использован также при ряде других заболеваний. Мы в нашей работе продемонстрировали эффективность данной методики у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих базисное медикаментозное лечение, что даёт основания для рекомендации по более широкому внедрению данного метода в кардиологическую практику для лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

## ВЫВОД

Метод наружной контрпульсации может быть использован в клинической практике как часть комплексного лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Применение данной методики по сравнению с контрольной группой позволило существенно снизить функциональный класс стенокардии и потребность в использовании препаратов нитроглицерина, улучшить ряд показателей эхокардиографии, электрокардиографии с нагрузкой и качества жизни.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics — 2011 update. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18–e209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
2. Zaher C., Goldberg G.A., Kadlubek P. Estimating angina prevalence in a managed care population. *Am. J. Manag. Care*. 2004; 10 (11 suppl.): S339–S346. PMID: 15603243.
3. Hilton T.C., Chaitman B.R. The prognosis in stable and unstable angina. *Cardiol. Clin.* 1991; 9 (1): 27–38. DOI: 10.1016/S0733-8651(18)30315-1.
4. Kloner R.A., Chaitman B. Angina and its management. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 2016; 22 (3): 199–209. DOI: 10.1177/1074248416679733.
5. Cheng K., Sainsbury P., Fisher M., de Silva R. Management of refractory angina pectoris. *Eur. Cardiol. Rev.* 2016; 11 (2): 69–76. DOI: 10.15420/ecr.2016.26:1.
6. Holubkov R., Laskey W.K., Haviland A. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am. Heart J.* 2002; 144 (5): 826–833. DOI: 10.1067/mhj.2002.125505.
7. Abrams J., Thadani U. Therapy of stable angina pectoris: The uncomplicated patient. *Circulation*. 2005; 112: e255–e259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526699.
8. Jain A., Elgendy I., Al-Ani M. et al. Advances in pharmacotherapy for angina. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (5): 457–469. DOI: 10.1080/14656566.2017.1303483.
9. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1937–1946. DOI: 10.1056/NEJMoal505532.
10. Kocyigit D., Gurses K.M., Yalcin M.U., Tokgozoglul L. Traditional and alternative therapies for refractory angina. *Curr. Pharmac. Design.* 2017; 23 (7): 1098–1111. DOI: 10.2174/1381612823666161123145148.
11. Abdelwahab A.A., Elsaied A.M. Can enhanced external counter pulsation as a non-invasive modality be useful in patients with ischemic cardiomyopathy after coronary artery bypass grafting? *Egypt Heart J.* 2018; 70 (2): 119–123. DOI: 10.1016/j.ehj.2018.01.002.
12. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296.
13. Soran O. Alternative therapy for medically refractory angina: Enhanced external counterpulsation and transmyocardial laser revascularization. *Heart Fail. Clin.* 2016; 12 (1): 107–116. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.08.009.
14. Ahlbom M., Hagerman I., Ståhlberg M. et al. Increases in cardiac output and oxygen consumption during enhanced external counterpulsation. *Heart Lung Circ.* 2016; 25 (11): 1133–1136. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.013.
15. Raza A., Steinberg K., Tartaglia J. et al. Enhanced external counterpulsation therapy: Past, present, and future. *Cardiol. Rev.* 2017; 25 (2): 59–67. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000122.
16. Sardari A., Hosseini S.K., Bozorgi A. et al. Effects of enhanced external counterpulsation on heart rate recovery in patients with coronary artery disease. *J. Tehran. Heart Cent.* 2018; 13 (1): 13–17. PMID: 29997665.
17. Valenzuela P.L., Sánchez-Martínez G., Torrontegi E. et al. Enhanced external counterpulsation and short-term recovery from high-intensity interval training. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2018; 13 (8): 1100–1106. DOI: 10.1123/ijsp.2017-0792.
18. Linnemeier G. Enhanced external counterpulsation — a therapeutic option for patients with chronic cardiovascular problems. *J. Cardiovasc. Man.* 2002; 13: 20–25. PMID: 12500419.
19. Melin M., Montelius A., Rydén L. et al. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2018; 38 (1): 118–127. DOI: 10.1111/cpf.12392.
20. Ranitya R. Enhanced external counterpulsation in chronic heart failure: Where do we stand? *Acta. Med. Indones.* 2015; 47 (4): 273–274. PMID: 26932694.
21. Du J., Wang L. Enhanced external counterpulsation treatment may intervene the advanced atherosclerotic plaque progression by inducing the variations of mechanical factors: A 3D FSI study based on *in vivo* animal experiment. *Mol. Cell Biomech.* 2015; 12 (4): 249–263. PMID: 27263260.
22. Degen A., Millenaar D., Schirmer S.H. Therapeutic approaches in the stimulation of the coronary collateral circulation. *Curr. Cardiol. Rev.* 2014; 10 (1): 65–72. DOI: 10.2174/1573403X113099990027.

## Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на прогрессирование хронической болезни почек при мезангиопролиферативном нефрите

Ольга Николаевна Сигитова\*, Таисия Юрьевна Ким,  
Альбина Владимировна Синеглазова, Гульнара Рашитовна Камашева,  
Розалия Акимовна Надеева

Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценка влияния иммуносупрессивной терапии циклофосфаном и её режимов на темпы прогрессирования хронической болезни почек при мезангиопролиферативном гломерулонефрите.

**Методы.** 72 пациента с мезангиопролиферативным гломерулонефритом и показаниями к иммуносупрессивной терапии при активизации заболевания, из которых 56 получали циклофосфан в общепринятых дозах (26 человек — ежедневно или через день, 30 пациентов — в пульс-режиме 1 раз в месяц), 16 пациентов не получали циклофосфан. Длительность заболевания до взятия под наблюдение составила от 0 до 33,58 года, медиана 6,00 (1,63–13,17) лет, после него — от 0 до 5 лет с медианой 2,00 (1,00–3,50) года. Обследование включало нефробиопсию с установлением морфологического диагноза, индекса активности/склероза и темпов прогрессирования гломерулонефрита по снижению скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год).

**Результаты.** Темпы прогрессирования хронической болезни почек были более высокими в группе пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию, — 5,57 (3,27–7,95) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год по сравнению с группой пролеченных пациентов — 3,05 (2,04–6,78) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год ( $p=0,040$ ). Не выявлено различий в темпах снижения скорости клубочковой фильтрации между группами в зависимости от режима терапии: 4,86 (2,12–6,77) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год при регулярном и 3,67 (2,04–6,91) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год при пульс-режиме ( $p=0,720$ ). Это же касается частоты рецидивов гломерулонефрита: соответственно 1,0 (1,0–2,0) и 2,0 (1,0–2,0) рецидива за 5 лет ( $p=0,691$ ) при обоих режимах терапии.

**Вывод.** Лечение пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом циклофосфаном, в комбинации с преднизолоном или без таковой, независимо от режима терапии индуцирует замедление темпов прогрессирования хронической болезни почек, улучшая отдалённый прогноз и не оказывая при этом влияния на частоту рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** мезангиопролиферативный гломерулонефрит, циклофосфан, режимы терапии, темпы прогрессирования хронической болезни почек.

**Для цитирования:** Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Синеглазова А.В. и др. Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на прогрессирование хронической болезни почек при мезангиопролиферативном нефрите. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 175–181. DOI: 10.17816/KMJ2020-175.

### Analysis of the effect of immunosuppressive therapy on the progression of chronic kidney disease with mesangioproliferative nephritis

O.N. Sigitova, T.Yu. Kim, A.V. Sineglazova, G.R. Kamasheva, R.A. Nadeeva  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess the effect of immunosuppressive cyclophosphamide therapy and its regimens on the rate of progression of chronic kidney disease in mesangioproliferative glomerulonephritis.

**Methods.** 72 patients with mesangioproliferative glomerulonephritis and indications for immunosuppressive therapy with disease activation were included in the comparative analysis: 56 patients received cyclophosphan in conventional doses (26 patients with daily or every other day, 30 patients with in pulse mode 1 time per month), and 16 patients did not receive cyclophosphan. Duration of the disease before observation ranged from 0 to 33.58 years, a median follow-up was 6.00 (interquartile range 1.63–13.17) years, and after observation from 0 to 5 years with the median follow-up was 2.00 (1.00–3.50) years. The examination included nephrobiopsia with a morphological diagnosis, activity index/sclerosis, and glomerulonephritis progression rate for decreased glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year).

**Results.** The progression rate of chronic kidney disease was higher in the group of patients not receiving immunosuppressive therapy, 5.57 (3.27–7.95) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year compared with of the treated patients group, 3.05 (2.04–6.78) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year ( $p=0.040$ ). There were no differences in the rate of decrease in glomerular filtration rate between groups depending on the treatment regimen: 4.86 (2.12–6.77) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year with regular and 3.67 (2.04–6.91) ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year with a pulse mode ( $p=0.720$ ). The rate of glomerulonephritis also did not differ significantly: 1.0 (1.0–2.0) and 2.0 (1.0–2.0) relapses over 5 years, respectively ( $p=0.691$ ) in both treatment regimens.

**Conclusion.** The treatment of patients with mesangioproliferative glomerulonephritis with cyclophosphane, in combination with prednisone or without it, regardless of the treatment regimen induces a slowdown in the progression of chronic kidney disease, improving the long-term prognosis and without affecting the frequency of relapses of the disease.

**Keywords:** mesangioproliferative glomerulonephritis, cyclophosphamide, modes of therapy, rate of progression of chronic kidney disease.

**For citation:** Sigitova O.N., Kim T.Yu., Sineglazova A.V. et al. Analysis of the effect of immunosuppressive therapy on the progression of chronic kidney disease with mesangioproliferative nephritis. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 175–181. DOI: 10.17816/KMJ2020-175.

Хронический гломерулонефрит остаётся одной из важнейших проблем нефрологии, в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение с переходом в терминальную почечную недостаточность, занимает первое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в России [1]. Наиболее частая форма хронического гломерулонефрита — мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) [2, 3].

В настоящее время МезПГН рассматривают как разнородную группу заболеваний, различающихся в зависимости от преимущественного отложения в клубочках одного из иммуноглобулинов — А, М и G. Особое место и наибольшее распространение среди МезПГН имеет нефрит с преимущественным отложением в клубочках иммуноглобулина А (IgA-нефрит) — от 10–20% в Соединённых Штатах и Европе, до 40–45% в странах Азии [4]. Течение МезПГН ранее считали благоприятным, с 10-летней выживаемостью 80–90% [5]. Однако в последние десятилетия доказано менее благоприятное течение, с 10-летней выживаемостью 64% [6], и даже быстро прогрессирующее течение с нередким формированием нефротического синдрома.

В основу выбора метода лечения МезПГН положен риск прогрессирования хронического

гломерулонефрита, который определяется в зависимости от клинических проявлений активности — протеинурии (ПУ), артериальной гипертензии, функций почек на момент постановки диагноза. В соответствии с риском прогрессирования пациентов делят на три группы [4, 7].

– 1-я группа — с низким риском прогрессирования, без ПУ или с ПУ <0,5 г/сут, с нормальными уровнями артериального давления и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Пациентам показано только наблюдение.

– 2-я группа — средний риск прогрессирования, с ПУ 0,5–1,0 г/сут, артериальной гипертензией или без неё. Пациентам показаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, рыбий жир, при неэффективности терапии — глюкокортикоиды (ГК).

– 3-я группа — высокий риск прогрессирования, с ПУ >3 г/сут. Назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозах, ГК изолированно или в комбинации с циклофосфаном (ЦФ).

Нефропротективный эффект блокаторов ренин-ангиотензиновой системы доказан многочисленными исследованиями, обусловлен антигипертензивным системным и местным внутриклубочковым и антипротеинурическим эффектами, препятствующими развитию ин-

терстициального склероза [2, 4, 7–9]. В то же время, если эффективность иммуносупрессивной терапии (ГК и иммунодепрессантов) доказана в отношении ближайшего прогноза, то в отношении отдалённого прогноза — замедления прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) — вопрос до настоящего времени остаётся предметом дискуссий, представлен противоречивыми результатами клинических и экспериментальных исследований [2].

В крупных рандомизированных исследованиях высокие дозы внутривенных пульсов ГК и поддерживающая терапия низкими дозами внутрь значительно снижали ПУ и риск почечной недостаточности [8]. Ретроспективные исследования продемонстрировали, что ГК в дополнение к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента или блокаторам рецепторов ангиотензина II значительно увеличивают почечную выживаемость [10, 11]. ГК в режиме пульс-терапии проявляют противовоспалительное действие, но вызывают апоптоз при длительном применении [5, 8, 10].

Положительный эффект применения ЦФ получен в исследованиях при IgA-нефрите [12, 13]. Однако если наличие массивной ПУ >3 г/сут считают обоснованием к назначению иммуносупрессивной терапии в большинстве публикаций [6, 12], то при умеренной ПУ >1 г/сут только отдельные авторы назначали иммуносупрессивную терапию [9, 14], а при ПУ <1 г/сут её проведение считают необоснованным [15]. У пациентов с IgA-нефритом значимый эффект получен при использовании ЦФ и ГК в сочетании с контролируемой артериальной гипертензией — почечная выживаемость составила 91,6% [16].

ЦФ имеет наиболее длительный срок применения и, несмотря на цитотоксический эффект, в большинстве исследований доказал свою эффективность [6, 9, 14, 16–18]. В рандомизированных контролируемых исследованиях ЦФ назначали внутрь по 1,5 мг/кг в день со снижением дозы до 50 мг в день в течение 3 мес, с ориентировочной суммарной дозой 9 г [6]. В то же время пульс-терапия ЦФ показала лучшие результаты в отношении безопасности и меньшей токсичности [16, 17]. Эффективность внутривенного введения ЦФ в комбинации со стероидами доказана при быстро прогрессирующих формах IgA-нефрита со снижением пролиферации в клубочках, ПУ и стабилизацией функций почек [17].

Эффективность ЦФ по влиянию на темпы прогрессирования нефрита изучена в исследовании STOP-IgAN, в котором он в комбинации

с высокими дозами пульсов ГК продемонстрировал более значительное воздействие на ПУ и темпы снижения СКФ у пациентов с IgA-нефритом с ПУ >1 г/сут по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II [17, 18].

В исследованиях не выявлено преимуществ других иммуносупрессоров — азатиоприна, микофенолата мофетила, такролимуса, циклоспорина по сравнению с ЦФ. ГК и ЦФ в настоящее время служат единственными иммуносупрессорами, от применения которых был получен положительный эффект [15, 16].

До настоящего времени остаются не до конца нерешёнными показания к терапии ЦФ и выбор режима терапии. Существует недостаток больших рандомизированных контролируемых исследований из-за относительно медленной скорости прогрессирования хронического гломерулонефрита, поскольку контролируемые клинические испытания методов лечения требуют достаточно длительных сроков наблюдения (более 10–15 лет) для получения надёжных результатов. В этой ситуации большое значение приобретают ретроспективные исследования при условии их правильной методической организации и выполнения. Кроме того, оценку нефропротективного эффекта осуществляют в основном по 5–10-летней выживаемости или темпам нарастания нефросклероза в нефробиоптате, которые мало приемлемы в клинической практике.

Цель исследования — оценка влияния иммуносупрессивной терапии ЦФ на темпы прогрессирования ХБП, а также сравнительный анализ эффективности двух режимов терапии: регулярного с введением ЦФ ежедневно в дозе 2–3 мг/кг (0,6–0,75 г/м<sup>2</sup> поверхности тела) или в двойной дозе через день и пульс-режима с введением ЦФ 1 раз в месяц в дозе 15 мг/кг внутривенно.

В группу наблюдения вошли 72 пациента с МезПГН, госпитализированных с обострением заболевания в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы г. Казани за период с 2013 по 2017 гг., с показаниями к иммуносупрессивной терапии. Показания к иммуносупрессивной монотерапии в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России (НОНР) [4, 7]:

- неэффективность терапии преднизолоном в течение 3–6 мес от начала обострения заболевания или наличие нефротического синдрома;
- иммуносупрессивная терапия в комбинации с преднизолоном — при нефротическом

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов (Me [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>])

Показатель	Иммуносупрессивная терапия		p
	Получали (n=56)	Не получали (n=16)	
Пол, абс. (%): мужской женский	32 (57,1) 24 (42,9)	10 (62,5) 6 (37,5)	0,924
Возраст, годы	38,55 [29,00–43,50]	30,00 [23,00–41,50]	0,114
Продолжительность заболевания, годы	9,17 [5,88–13,0]	10,10 [6,88–14,50]	0,053
Всего рецидивов	1,00 [1,00–2,00]	2,00 [0,50–2,00]	0,533
Исходная величина САД/ДАД, мм рт.ст.	130,00 [120,00–147,50]/ 85,00 [80,00–97,50]	135,00 [115,00–147,50]/ 90,00 [80,00–100,00]	0,945 0,531
Конечная величина САД/ДАД, мм рт.ст.	130,00 [120,00–140,000]/ 80,00 [80,00–90,00]	130,00 [120,00–145,00]/ 80,00 [80,00–100,00]	0,652 0,620
Исходная СПУ, г/сут	1,35 [0,28–2,66]	2,02 [1,13–3,43]	0,096
Конечная СПУ, г/сут	1,08 [0,23–2,55]	1,91 [0,99–3,15]	0,087
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,91 [49,23–101,32]	83,11 [47,25–115,51]	0,715
Конечная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62,61 [37,62–103,56]	19,81 [12,09–76,55]	0,023
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,17 [23,23–29,50]	23,52 [20,64–25,87]	0,017
ИА/ИС, баллы	7,50 [5,00–10,00]/ 7,00 [5,00–10,00]	7,00 [6,00–8,00]/ 8,00 [6,00–10,50]	0,465 0,313
ΔСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	3,05 [2,04–6,78]	5,57 [3,27–7,95]	0,040

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СПУ — скорость протеинурии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; ИА — индекс активности; ИС — индекс склероза.

синдроме, у отдельных пациентов — при его отсутствии;

– высокая степень артериальной гипертензии — у пациентов из группы ретроспективного наблюдения, у которых монотерапия преднизолоном имела высокий риск осложнений артериальной гипертензии, которые вошли в наблюдение до публикации клинических рекомендаций НОНР (2014).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов непараметрического анализа с расчётом медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных данных использованы U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение показателей осуществлено при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Рассчитывали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и критерия Фишера.

Диагноз МезПГН установлен на основании гистоморфологического исследования нефробиоптата. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями НОНР (2014). Оценку темпов прогрессирования ХБП осуществляли по показателю темпов прогрессирования МезПГН в /1,73 м<sup>2</sup> в год (ΔСКФ). У 32% пациентов проведено иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата: у 18 диа-

гностирован IgA-нефрит, у 4 — IgM-нефрит, у 1 — IgG-нефрит, что подтверждает данные литературы и свидетельствует о преобладании IgA-нефрита среди МезПГН. Наблюдение за пациентами включало ретроспективный период — от 0 до 33,58 года, медиана составила 6,00 (1,63–13,17) лет, проспективный период — от 0 до 5 лет с медианой 2,00 (1,00–3,50) года.

72 пациента с МезПГН и показаниями к иммуносупрессивной терапии при стратификации риска прогрессирования отнесены к группам умеренного и высокого риска (НОНР, 2014), распределены по двум группам:

– в первую группу (n=56) вошли пациенты, получившие иммуносупрессивную терапию ЦФ, соблюдавшие протокол лечения в соответствии с клиническими рекомендациям, одним из режимов: (а) 2–3 мг/кг в сутки внутривенно ежедневно или двойная доза через день либо (б) пульсы ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в месяц;

– во вторую группу (n=16) вошли пациенты, не получавшие лечения по разным причинам (не соблюдавшие протокол лечения).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту [соответственно 38,55 (29,00–43,50) года и 30,00 (23,00–41,50) лет, p=0,114], продолжительности заболевания (соответственно

**Таблица 2.** Оценка эффективности двух режимов циклофосфана (регулярного и пульс-режима) у пациентов с мезангиопротеративным гломерулонефритом (Me [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>])

Показатель	Иммуносупрессивная терапия		p
	Первая группа. Введение циклофосфана ежедневно/через день (n=26)	Вторая группа. Введение циклофосфана 1 раз в месяц (n=30)	
Пол, абс. (%): мужской женский	13 (50,0) 13 (50,0)	19 (63,3) 11 (36,7)	0,560
Возраст, годы	34,00 [25,00–42,00]	41,00 [31,00–45,00]	0,160
Продолжительность заболевания, годы	8,1 [4,0–14,0]	6,2 [3,3–12,0]	0,145
Частота рецидивов за 5 лет	1,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,0–2,0]	0,691
САД/ДАД, мм рт.ст.	130,0 [120,0–140,0]/ 80,0 [80,0–90,0]	140,0 [130,0–150,0]/ 90,0 [80,0–100,0]	0,307 0,612
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,6 [22,3–27,7]	27,0 [23,6–31,1]	0,013
ИА/ИС, баллы	8,0 [6,0–10,0]/ 6,0 [2,0–10,0]	7,0 [5,0–10,0]/ 5,5 [2,0–9,0]	0,479 0,771
ΔСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	4,86 [2,12–6,77]	3,67 [2,04–6,91]	0,720

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ИА — индекс активности; ИС — индекс склероза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

9,17 (5,88–13,0) года и 10,10 (6,88–14,50) года,  $p=0,053$ ), количеству рецидивов, исходному и конечному уровню систолического артериального и диастолического артериального давления, суточной ПУ, индексу активности / индексу склероза. Различия оказались только по индексу массы тела, который в группе получавших ЦФ был выше [26,17 (23,23–29,50) кг/м<sup>2</sup>] по сравнению с таковым во второй группе [23,52 (20,64–25,87) кг/м<sup>2</sup>],  $p=0,017$ , что, возможно, обусловлено известным эффектом терапии преднизолоном в данной группе (табл. 1).

Темпы прогрессирования ХБП были более высокими в группе пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию — 5,57 (3,27–7,95) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год по сравнению с группой лечившихся пациентов — 3,05 (2,04–6,78) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год ( $p=0,040$ ). Данный факт свидетельствует о положительном влиянии иммуносупрессивной терапии на темпы прогрессирования ХБП при МезПГН (она приводит к их замедлению и удлинению додиализного периода), следовательно, на отдаленный прогноз МезПГН. Частота рецидивов хронического гломерулонефрита не различалась между группами, то есть не зависела от иммуносупрессивной терапии.

Для оценки влияния различных режимов ЦФ на течение МезПГН пациенты разделены на две группы в зависимости от режима терапии:

а) первая группа — с введением ЦФ ежедневно/через день;

б) вторая группа — с введением ЦФ в пульс-режиме 1 раз в месяц.

В первой группе пациенты получали ЦФ ежедневно в дозе 2–3 мг/кг (0,6–0,75 г/м<sup>2</sup> поверхности тела) или в двойной дозе через день в течение 1,5–3 мес, до снижения активности заболевания. Затем дозу снижали вдвое, лечение продолжали до ремиссии с последующей отменой препарата или переходом на поддерживающую терапию.

Во второй группе введение ЦФ в пульс-режиме было 1 раз в месяц в дозе 15 мг/кг внутривенно, длительностью от 2–3 до 6 мес в зависимости от показаний. Терапию ЦФ у части пациентов в обеих группах сочетали с пероральным приёмом преднизолона по 0,5 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед с последующим снижением по 2,5–5 мг/нед вплоть до отмены (табл. 2).

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, числу рецидивов, уровням систолического и диастолического артериального давления, индексам активности и склероза, то есть данные факторы не могли повлиять на темпы прогрессирования ХБП. Различия были по индексу массы тела ( $p=0,013$ ), который был выше в группе, получавшей преднизолон в пульс-режиме.

Не выявлено различий в частоте рецидивов между группами пациентов, получивших и не получивших иммуносупрессивную терапию, что, однако, коррелирует с нашими ранними

исследованиями, в которых мы также не выявили различий в частоте рецидивов в зависимости от группы риска прогрессирования [19], что, возможно, свидетельствует о генетически предопределённых особенностях течения хронического гломерулонефрита.

Темпы снижения СКФ не различались между группами, что подтверждает равную эффективность сравниваемых режимов терапии в отношении темпов прогрессирования ХБП при МезПГН. Полученный результат позволяет при выборе режима иммуносупрессивной терапии выбрать пульс-режим как предпочтительный, имеющий меньше побочных эффектов при необходимости проведения длительной терапии.

Следовательно, проведение иммуносупрессивной терапии у пациентов с МезПГН с показаниями к данной терапии оказывает нефропротективный эффект, то есть улучшает отдалённый прогноз заболевания, замедляя его прогрессирование и отдаляя диализный период, без различий в эффективности режимов терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Иммуносупрессивная терапия циклофосфаном, в комбинации с преднизолоном или без таковой, у пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом умеренного и высокого риска прогрессирования индуцирует замедление темпов прогрессирования хронической болезни почек, положительно влияя на отдалённый прогноз заболевания.

2. Не выявлено различий в частоте рецидивов мезангиопролиферативного гломерулонефрита у пациентов, получавших и не получавших циклофосфан, а также между группами больных с различным режимом терапии (регулярным и пульс-режимом).

3. Не обнаружено различий в темпах прогрессирования гломерулонефрита у пациентов, получающих различные режимы терапии циклофосфаном (пульс-режим или ежедневный/через день), в комбинации с глюкокортикоидами или без них, на замедление темпов прогрессирования нефрита.

**Участие авторов.** О.Н.С. — руководитель исследования; О.Н.С., Т.Ю.К. — участие в исследовании, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание раздела собственных исследований, заключения и выводы; А.В.С., Г.Р.К., Р.А.Н. — сбор материала, обзор литературы, транслитерация, перевод на английский язык.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрол. и диализ.* 2016; 18 (2): 98–164. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. *Nefrologiya i dializ.* 2016; 18 (2): 98–164. (In Russ.)]
2. Jo Y.I., Na H.Y., Moon J.Y. et al. Effect of low-dose valsartan on proteinuria in normotensive immunoglobulin A nephropathy with minimal proteinuria: a randomized trial. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31 (2): 335–343. DOI: 10.3904/kjim.2014.266.
3. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Fukushima J. Med. Sci.* 2008; 54 (2): 43–60. DOI: 10.5387/fms.54.43.
4. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология.* Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 816 с. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. *Nefrologiya.* Klinicheskie rekomendatsii. (Nephrology. Clinical guideline.) Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 816 p. (In Russ.)]
5. Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28 (1): 4–9. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.001.
6. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. и др. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Терпан. арх.* 2002; 74 (6): 11–18. [Shilov E.M., Tareeva I.E., Ivanov A.A. et al. The course and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskij arkhiv.* 2002; 74 (6): 11–18. (In Russ.)]
7. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Intern. Suppl.* 2012; 2: 139–274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9.
8. Li P.K., Leung C.B., Chow K.M. et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47 (5): 751–760. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.01.017.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
10. McCarthy D.D., Kujawa J., Wilson C. et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (10): 3991–4002. DOI: 10.1172/JCI45563.
11. Eftimovska N., Stojceva-Taneva O., Polenakovic M. Slow progression of chronic kidney disease and what it is associated with. *Prilozi.* 2008; 29 (1): 153–165. PMID: 18709007.
12. Hirahashi J., Hanafusa N., Wada T. et al. Aspirin and eicosapentaenoic acid may arrest progressive IgA nephropathy: a potential alternative to immunosuppression. *Intern. Med.* 2015; 54 (18): 2377–2382. DOI: 10.2169/intermalmedicine.54.4623.
13. Hirahashi J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of IgA nephropathy. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (7): 70. DOI: 10.3390/jcm6070070.

14. Jalalah S.M. IgG glomerulonephritis: a morphologic study of a rare entity. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20 (5): 798–801. PMID: 19736476.

15. Chen X., Chen P., Cai G. et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* 2002; 82 (12): 796–801. PMID: 12126522.

16. Tumlin J.A., Lohavichan V., Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (7): 1321–1329. DOI: 10.1093/ndt/gfg081.

17. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (2): 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433.

18. Myllymaki J., Saha H., Mustonen J. et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 343–350. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50042.67.

19. Sigitova O.N., Kim T.Yu., Salmakova A.V. Flow features of immunoglobulin a nephropathy depending on activity/risk of progression and influence of pathogenetic therapy. *BioNanoScience.* 2019; 9 (2): 495–501. DOI: 10.1007/s12668-019-0594-z.

## Частота и специфичность аллоантител к антигенам систем HNA у доноров крови и её компонентов

Ирина Ивановна Кробинец<sup>1\*</sup>, Наталья Витальевна Минеева<sup>1</sup>,  
Ирина Олеговна Богданова<sup>1</sup>, Игорь Владимирович Кудрявцев<sup>2</sup>,  
Александр Викторович Чечёткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский институт гематологии  
и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства,  
г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины,  
г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Цель.** Исследовать уровень аллоиммунизации к антигенам систем HNA у доноров крови и её компонентов.  
**Методы.** В исследование были включены образцы крови 1127 доноров, дающих кровь и её компоненты в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России: 635 мужчин и 492 женщин. Доноров-женщин в возрасте 18–30 лет было 36,18% (n=178), в возрасте 30–60 лет — 63,82% (n=314). Все обследованные доноры не имели в анамнезе трансфузий компонентов крови. Скрининг и идентификацию аллоантител к антигенам HNA проводили в непрямом тесте иммунофлюоресценции гранулоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD16-PE, CD45-PC7, CD19-APC, Goat F(ab')<sub>2</sub> Anti-Human IgG-FITC и панели донорских нейтрофилов с установленным HNA-генотипом.

**Результаты.** Частота аллоантител к антигенам систем HNA у обследованных доноров составила 0,35% (n=4). В группе доноров-мужчин аллоантитела к HNA выявлены не были. Все сенсибилизированные доноры были женского пола в возрасте 30–60 лет. Частота антител к HNA у доноров-женщин составила 0,81%. Выявленные антитела имели специфичность анти-HNA-1a, анти-HNA-3b и анти-HNA-4b и принадлежали к иммуноглобулинам класса G. У одного из сенсибилизированных доноров специфичность антител установить не удалось. Для выявления аллогенной природы антител у иммунизированных доноров были определены генотипы HNA.

**Вывод.** Аллоантитела к антигенам систем HNA встречаются редко и определяются у 0,35% доноров крови и её компонентов; аллоантитела были выявлены только у доноров-женщин с частотой 0,81% и направлены против HNA-1a, HNA-3b и HNA-4b; генотипирование HNA позволило подтвердить аллогенную природу антител.

**Ключевые слова:** аллоантитела к HNA, острое трансфузионно-обусловленное повреждение лёгких, скрининг аллоантител, проточная цитофлуориметрия, доноры, генотипирование.

**Для цитирования:** Кробинец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О. и др. Частота и специфичность аллоантител к антигенам систем HNA у доноров крови и её компонентов, *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 182–187. DOI: 10.17816/KMJ2020-182.

### Frequency and specificity of alloantibodies to HNA system antigens in donors of blood and blood components

I.I. Krobinec<sup>1</sup>, N.V. Mineeva<sup>1</sup>, I.O. Bogdanova<sup>1</sup>, I.V. Kudryavtsev<sup>2</sup>, A.V. Chechetkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific and Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Abstract**

**Aim.** To study the rate of human neutrophil antigens (HNA) alloimmunization in donors of blood and blood components.

**Methods.** The study included blood samples of 1,127 donors who donated blood and its components in the Russian Scientific and Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint Petersburg, 635 male and 492 female. 36.18% of female donors were aged between 18 and 30 (n=178) and 63.82% were aged between 30 and 60 (n=314). The medical histories of all donors did not contain the records about the transfusion of blood components. Screening and identification of HNA alloantibodies were performed using the flow cytometric granulocyte immunofluorescence test with monoclonal antibodies CD16-PE, CD45-PC7, CD19-APC, Goat F(ab')<sub>2</sub> Anti-Human IgG-FITC and the panel of donor neutrophils with detected HNA genotypes.

**Results.** The frequency of HNA alloantibodies in blood donors was 0.35% (n=4). No HNA alloantibodies were found in the male donors. Alloantibodies were detected only in female blood donors aged between 30 and 60. HNA antibody frequency in female donors was 0.81%. It were detected anti-HNA-1a, anti-HNA-3b and anti-HNA-4b antibodies of the IgG immunoglobulin class. In one donor, the specificity of antibodies could not be established. To establish whether detected antibodies in immunized donors were alloantibodies, HNA genotypes were determined.

**Conclusion.** HNA alloantibodies occur with low frequency and are determined in 0.35% of blood donors. Alloantibodies were detected only in female donors and were directed against HNA-1a, HNA-3b and HNA-4b. The frequency of HNA antibodies in female donors was 0.81%. HNA genotyping confirmed that detected antibodies were alloantibodies.

**Keywords:** HNA alloantibodies, transfusion-related acute lung injury, screening of alloantibodies, flow cytometry, donors, genotyping.

**For citation:** Krobinets I.I., Mineeva N.V., Bogdanova I.O. et al. Frequency and specificity of alloantibodies to HNA system antigens in donors of blood and blood components. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 182–187. DOI: 10.17816/KMJ2020-182.

Аллоантитела к антигенам систем Human Neutrophil Antigens (HNA) играют ключевую роль в возникновении ряда реакций и осложнений, связанных с трансфузией плазмосодержащих компонентов донорской крови у пациентов с гемобластозами и депрессиями кроветворения, а также с другими заболеваниями. Тяжесть возникших посттрансфузионных реакций и осложнений варьирует от гипертермической (фебрильной) негемолитической реакции до острого трансфузионно-обусловленного повреждения лёгких (ОТОПЛ), нередко приводящего к летальному исходу. Этому способствуют особенности течения заболевания, особенно сочетание с иммунодефицитными состояниями реципиента, необходимость использования высокодозной химиотерапии, трансплантация костного мозга и др.

Многочисленные работы исследователей показали, что частота антител к HNA в донорской плазме, причастной к ОТОПЛ, варьировала в пределах 3–33%. Выявленные антитела имели специфичность анти-HNA1, анти-HNA2 и анти-HNA3a. С наиболее тяжёлыми и даже смертельными реакциями ОТОПЛ ассоциированы анти-HNA-3a антитела. Большинство донорских компонентов крови, причастных к ОТОПЛ, было заготовлено от доноров-женщин, имевших беременности и/или трансфузии в анамнезе [1–3].

Стандартными методами выявления анти-HNA антител служат тесты агглютинации и

иммунофлюоресценции гранулоцитов. Исследования стандартными методами требуют серьёзных затрат времени и технически сложны. Для их осуществления необходимо выделение свежих гранулоцитов, что нередко сопровождается большой потерей клеток. Внедрение современных методов исследования иммунного ответа расширяет возможности лабораторной диагностики иммунных состояний. Метод проточной цитофлуориметрии, представляющий собой модификацию теста иммунофлюоресценции гранулоцитов, позволяет проводить исследование различных популяций лейкоцитов без предварительного разделения клеток в градиенте плотности фикола и без применения микроскопа [4].

Существует ограниченное количество проспективных скрининговых исследований по выявлению анти-HNA аллоантител [5, 6]. Сведения о частоте аллоантител к HNA у доноров крови и её компонентов в Российской Федерации отсутствуют. В связи с этим представляется актуальным оценить уровень HNA-аллоиммунизации доноров крови и её компонентов, что будет способствовать поиску новых путей профилактики реакций и осложнений, связанных с трансфузией компонентов крови.

Цель работы — исследовать уровень аллоиммунизации к антигенам системы HNA у доноров крови и её компонентов.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государ-

ственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА, протокол №49 от 18.12.2019).

В исследование были включены образцы крови 1127 доноров, дающих кровь и её компоненты в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России: 635 мужчин и 492 женщин. Доноров-женщин в возрасте 18–30 лет было 36,18% (n=178), в возрасте 30–60 лет — 63,82% (n=314). Все обследованные доноры не имели в анамнезе трансфузий компонентов крови.

Объектом исследования служили образцы лейкоцитов, которые были выделены из цельной крови, стабилизированной  $K_2$ -EDTA, и сыворотки крови доноров, полученные путём пункции периферической вены и собранные в вакуумные пробирки без антикоагулянта. Лейкоциты были получены путём лизиса эритроцитов (лизирующий раствор VersaLyse, Beckman Coulter Inc., USA) и трёхкратного отмывания в фосфатно-солевом буфере. Процедуру лизиса осуществляли согласно инструкции производителя. Все исследования проводили в день взятия крови.

Скрининг аллоантител к антигенам HNA-1a/1bc/bd, HNA-2a, HNA-3a/3b, HNA-4a/4b HNA-5a/5b осуществляли в непрямом тесте иммунофлюоресценции гранулоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD16-PE, CD45-PC7, CD19-APC, Goat F(ab')<sub>2</sub> Anti-Human IgG-FITC (все антитела производства Beckman Coulter Inc., США) и панели донорских нейтрофилов с установленным HNA-генотипом.

Выявление антител проводили в три этапа.

Первый этап — скрининг антител. Для скрининга использовали две клеточные линии, в которых были представлены все антигены HNA.

Все стадии подготовки образцов к цитометрическому анализу осуществляли в полипропиленовых пробирках для цитометрии 12×75 мм (Beckman Coulter, США).

$4 \times 10^5$  донорских лейкоцитов инкубировали с 30 мкл исследуемой сыворотки в течение 15 мин при 37 °С. Затем клетки отмывали трижды фосфатно-солевым буфером. В пробирки с отмытыми клетками добавляли по 20 мкл моноклональных антител CD16-PE, CD45-PC7, CD19-APC и 20 мкл раствора Goat F(ab')<sub>2</sub> Anti-Human IgG-FITC [10 мкл Goat F(ab')<sub>2</sub> Anti-Human IgG-FITC ресуспендировали в 100 мкл фосфатно-солевого буфера]. Пробирки инкубировали в тёмном месте 20 мин. Лейкоциты отмывали в фосфатно-солевом буфере

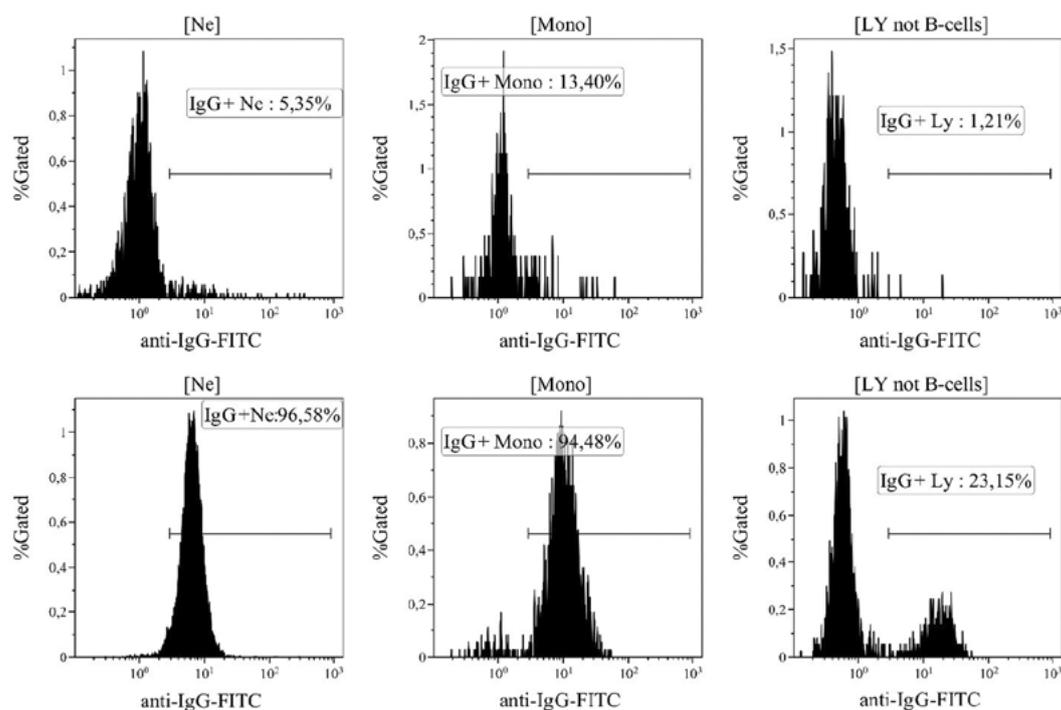
(1:10). Полученный образец ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера. Анализ проводили в проточном цитофлуориметре. Настройку проточного цитофлуориметра осуществляли в соответствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавт. [7], а также в соответствии с рекомендациями производителя антител.

Для определения областей позитивного и негативного связывания анти-IgG антител применяли образцы, окрашенные только вторыми антителами (без предварительной обработки сыворотками, потенциально содержащими аутореактивные антитела). Данные области (как это показано на рис. 1) выставляли для нейтрофилов (левые гистограммы), моноцитов (центральная гистограмма) и общей популяции Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (правые гистограммы) периферической крови. Результат считали отрицательным, если клетки находились в первой декаде, а их доля составляла менее 15%. Результат считали положительным, если клетки находились во второй декаде, а их доля составляла 15% и более. В положительных образцах проводили идентификацию антител. Оценка связывания антител с моноцитами и лимфоцитами позволяла проводить дифференциацию между антителами к нейтрофилам и к другим популяциям лейкоцитов (см. рис. 1).

Слева направо на гистограммах приведены результаты взаимодействия анти-IgG аллоантител с нейтрофилами, моноцитами, а также общей популяцией лимфоцитов, состоящей из Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, периферической крови. Результат приведён в виде % позитивных клеток в каждой из проанализированных популяций. Область позитивного связывания («IgG+» на соответствующих гистограммах) выставлена на основании образцов, окрашенных только вторыми анти-IgG антителами (фоновое связывание вторых антител).

В качестве отрицательного контроля использовали лейкоциты донора, инкубированные с ауто-сывороткой и контрольной сывороткой группы крови АВ. В качестве положительного контроля использовали лейкоциты донора, инкубированные с поливалентной контрольной сывороткой, содержащей анти-HNA/HLA аллоантитела [набор сывороток антилейкоцитарных HLA-A, -B, -C, -DR гистотипирующих жидких (HLA) «HLA-сыворотки», ЗАО МЦИИ-ГР «Гисанс», Санкт-Петербург].

Второй этап — идентификация антител. Для идентификации были использованы панели до-



**Рис. 1.** Примеры цитофлуориметрического анализа негативного (отсутствие связывания анти-IgG аллоантител, верхний ряд гистограмм) и позитивного (выраженное связывание анти-IgG аллоантител, нижний ряд гистограмм) образцов

норских нейтрофилов со следующими генотипами:

- HNA-1a/a, HNA-2a, HNA-3a/a, HNA-4a/a, HNA-5a/a;
- HNA-1bd/bd, HNA-3a/b, HNA-4b/b, HNA-5a/b;
- HNA-1a/bd/bc, HNA-2a, HNA-3a/b, HNA-4a/b, HNA-5a/b;
- HNA-1a/a, HNA-2a, HNA-3b/b, HNA-4a/b, HNA-5b/b.

Третий этап. Для подтверждения полученных результатов установили генотип HNA в образцах крови, в которых были идентифицированы антитела.

Генотипирование HNA проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров (табл. 1), как описано ранее [8].

Частота аллоантител к антигенам систем HNA у обследованных доноров крови и её компонентов составила 0,35% (n=4). В группе доноров-мужчин аллоантитела к HNA выявлены не были. Все сенсibilизированные доноры были женщинами в возрасте 30–60 лет. Частота антител к HNA у доноров-женщин составила 0,81%. Выявленные антитела имели специфичность анти-HNA-1a, анти-HNA-3b и анти-HNA-4b и принадлежали к иммуноглобу-

линам класса G. У одного из иммунизированных доноров специфичность антител установить не удалось.

Для установления природы антител у иммунизированных доноров определяли генотипы HNA. У доноров со специфичностью антител анти-HNA-1a, анти-HNA-3b, анти-HNA-4b были определены генотипы HNA-1bd/bd, HNA-2a, HNA-3a/b, HNA-4b/b, HNA-5a/b; HNA-1bd/bd, HNA-2a, HNA-3a/a, HNA-4a/b, HNA-5a/a; HNA-1a/bd, HNA-2a, HNA-3a/a, HNA-4a/a, HNA-5a/b соответственно. У донора с неустановленной специфичностью генотип определялся как HNA-1a/bd, HNA-2a, HNA-3a/a, HNA-4a/b, HNA-5a/a. Проведённое исследование позволило установить аллогенную природу антител.

Полученные результаты по частоте аллоантител к HNA согласуются с результатами других исследователей, в частности установленная L. Jegome и соавт. частота антител к HNA у доноров составила 0,7% [5]. В нашем исследовании анти-HNA антитела выявлены только у женщин, что может быть связано с предшествующими беременностями. У мужчин антитела обнаружены не были, что связано с отсутствием трансфузий в анамнезе. Аналогичные данные были получены A. Real и соавт. при обследовании 5332 женщин-доноров с тремя и более беременностями в анамнезе. Причём у боль-

**Таблица 1.** Последовательность олигонуклеотидных праймеров для типирования HNA-1, -3, -4, -5

Антиген Antigen	Ген Gene	Прямой праймер (5'–3') Forward primer (5'–3')	Обратный праймер (5'–3') Reverse primer (5'–3')
HNA-1a	FCGR3B	ССТСААТGGTACAGGGTGCTC	GCCTGGCTTGAGATGAGGTT
HNA-1b/c	FCGR3B	ССТСААТGGTACAGCGTGCTT	CACTGTCGTTGACTGTGGCAT
HNA-1b/d	FCGR3B	ССТСААТGGTACAGCGTGCTT	ACTGTCGTTGACTGTGGCAG
HNA-3a	SLC44A2	СТАССТCACGTACCTGAATGCT	GCAGGGCAGTCACCATCTC
HNA-3b	SLC44A2	СТАССТCACGTACCTGAATGCT	GCAGGGCAGTCACCATCTT
HNA-4a	ITGAM	СТСАТGCGAGCCCATCCG	ACAAGGAGGTCTGACGGTGA
HNA-4b	ITGAM	СТСАТGCGAGCCCATCCA	ACAAGGAGGTCTGACGGTGA
HNA-5a	ITGAL	АТСАТСССССACAGATCCAG	AGCTGGACCCAGTAAGCATC

Примечание: нуклеотиды, комплементарные SNP, определяющим наличие антигена, выделены жирным шрифтом.

шинства женщин, аллоиммунизированных к HNA, также присутствовали анти-HLA аллоантитела, в то время как у мужчин аллоантитела выявлены не были [2].

Известно, что вероятность синтеза аллоантител у человека зависит от ряда факторов, включая генетическую предрасположенность к развитию сенсбилизации, особенностей фенотипа HNA, количества трансфузий и беременностей в анамнезе. Для развития аллоиммунизации также важна частота антигена в популяции. Так, если частота HNA-1a равна 62–65%, то риск развития аллоиммунизации составит 23,3%, что обуславливает высокую вероятность несовместимости донор-реципиент при трансфузии и может привести к выработке антител [8]. Если частота антигена мала или очень высока, вероятность иммунологического конфликта донор-реципиент, мать-плод будет низкой. Так, при частоте HNA-3a 96,6% риск развития аллоиммунизации составляет 3,7% [8].

Выявленные в нашем исследовании анти-HNA-1a аллоантитела могут стать причиной аллоиммунных конфликтов [2, 9, 10]. Согласно данным литературы, антитела к HNA-1, HNA-2, HNA-3a ассоциированы с тяжёлыми случаями ОТОПЛ. Так, анализ 96 случаев ОТОПЛ, проведённый С. Шарпан и соавт., показал наличие анти-HNA аллоантител в 13 образцах донорской плазмы, причастной к развитию ОТОПЛ, 5 из которых имели специфичность анти-HNA-1a, 1 — анти-HNA-3a [3]. Анти-HNA-3a антитела в нашем исследовании выявлены не были, что может быть обусловлено относительно небольшой выборкой доноров. Выявленные в нашем исследовании анти-HNA-3b и анти-HNA-4b аллоантитела ассоциированы с аллоиммунной нейтропенией новорождённых [9, 10]. В литературе не встречается данных о

связи этих аллоантител с ОТОПЛ. Более того, В. Bayat и соавт. показали, что антитела анти-HNA-3b не вызывали ОТОПЛ на мышинной модели [11].

Необходимость использования свежих, типированных по HNA нейтрофилов ограничивает возможность проведения скрининга анти-HNA аллоантител в клинических лабораториях медицинских организаций. В то же время значительное снижение риска развития аллоиммунизации к HLA и HNA после трансфузий достигается путём внедрения в практику методов лейкоредукции компонентов крови. Обязательное тестирование доноров-женщин с тремя и более беременностями в анамнезе на наличие анти-HLA антител также снизит риск возникновения посттрансфузионных реакций, связанных с анти-HNA аллоантителами.

## ВЫВОДЫ

1. Аллоантитела к антигенам систем HNA встречаются редко и определяются у 0,35% доноров крови и её компонентов.
2. Аллоантитела к HNA выявлены только у доноров-женщин с частотой 0,81%.
3. Аллоантитела к HNA-3a, связанные с тяжёлыми и фатальными случаями острого трансфузионно-обусловленного повреждения лёгких, в исследовании не обнаружены.
4. Выявленные аллоантитела были направлены против HNA-1a, HNA-3b и HNA-4b. Аллогенная природа антител против HNA подтверждена методом генотипирования.

**Участие авторов.** И.И.К. — разработка методики, проведение исследования, сбор и анализ результатов; И.О.Б. — проведение исследования, сбор и анализ результатов; И.В.К. — разработка методики; Н.В.М. и А.В.Ч. — руководители работы.

**Источник финансирования.** Субсидия из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Davoren A., Curtis B.R., Shulman I.A. et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion*. 2003; 43: 641–645. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2003.00374.x.
2. Reil A., Keller-Stanislawski B., Bux J. et al. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang*. 2008; 95: 313–317. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01092.x.
3. Chapman C., Stainsby D., Jones H. et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. 2009; 49: 440–452. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01948.x.
4. Heinzl M.W., Schonbacher M., Dauber E.-M. et al. Detection of granulocyte-reactive antibodies: a comparison of different methods. *Vox Sang*. 2015; 108: 287–293. DOI: 10.1111/vox.12227.
5. Gottschall J.L., Triulzi D.J., Curtis B. et al. The frequency and specificity of human neutrophil antigen antibodies in a blood donor population. *Transfusion*. 2011; 51: 820–827. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02913.x.
6. Xia W., Xu X., Chen D. et al. The prevalence of leucocyte alloantibodies in blood donors from South China. *Transfusion Med*. 2015; 25: 385–392. DOI: 10.1111/tme.12276.
7. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотоян А.А. Стандартизованная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект). *Мед. иммунол.* 2012; 14 (3): 255–268. [Khaydukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers” (project). *Medicinskaya immunologiya*. 2012; 14 (3): 255–268. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.
8. Кробинец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О. и др. Значение типирования антигенов нейтрофилов у доноров для деятельности службы крови. *Трансфузиология*. 2018; (4): 23–31. [Krobinets I.I., Mineeva N.V., Bogdanova I.O. et al. The value of the human neutrophil antigens typing of blood donors for the activity of the blood service. *Transfusiologiya*. 2018; (4): 23–31. (In Russ.)]
9. Mraz G.A., Crighton G.L., Christie D.J. Antibodies to human neutrophil antigen HNA-4b implicated in a case of neonatal alloimmune neutropenia. *Transfusion*. 2016; 56: 1161–1165. DOI: 10.1111/trf.13463.
10. Marin L., Torio A., Muro M. et al. Alloimmune neonatal neutropenia and thrombocytopenia associated with maternal anti HNA-1a, HPA-3b and HLA antibodies. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 279–282. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00245.x.
11. Bayat B., Tjahjono Y., Berghofer H. et al. Choline transporter-like protein-2: New von Willebrand factor-binding partner involved in antibody-mediated neutrophil activation and transfusion-related acute lung injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (7): 1616–1622. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305259.

## Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с $\beta$ -талассемией

Наргиз Рафик гызы Алиева\*

Научно исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,  
центр талассемии, г. Баку, Азербайджан

### Реферат

**Цель.** Изучение показателей системы гемостаза и уровня магния у больных  $\beta$ -талассемией.

**Методы.** Объектом исследования служила сыворотка крови 96 женщин с  $\beta$ -талассемией: 46 больных промежуточной  $\beta$ -талассемией и 50 пациенток с малой  $\beta$ -талассемией, не имеющих клинических проявлений гиперкоагуляции. В качестве контроля использована сыворотка крови 30 практически здоровых женщин-доноров крови. Исследованы показатели гемостаза: количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, уровень фибриногена плазмы крови, содержание D-димера, время лизиса эуглобулинового сгустка, активность антитромбина III. Определены уровень магния в сыворотке крови и риск дефицита посредством опросника MDQ (от англ. Menstrual Distress Questionnaire).

**Результаты.** У больных промежуточной  $\beta$ -талассемией выявлено повышение уровня маркера тромбинемии D-димера (>500 нг/мл.). Больные промежуточной  $\beta$ -талассемией по выявленному уровню D-димера были разделены на две группы: первая — 14 (30,4%) больных с латентной гиперкоагуляцией, вторая — 32 (69,6%) больных без латентной гиперкоагуляции. Установлено, что в группе с высоким содержанием D-димера был повышен уровень фибриногена, увеличено время фибринолиза, снижено активированное частичное тромбопластиновое время и несколько уменьшена активность антитромбина III. Уровень магния в сыворотке крови первой группы больных был ниже, а риск дефицита по опроснику — выше, чем у больных второй группы. Показатели гемостаза и уровень магния у пациенток с малой  $\beta$ -талассемией не отличались от группы контроля.

**Вывод.** Треть пациенток с промежуточной  $\beta$ -талассемией имеют предтромботическую готовность гемостаза — латентную гиперкоагуляционную активность и дефицит магния, которые могут служить предикторами клинических признаков тромбозов.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -талассемия, латентная гиперкоагуляция, D-димер, дефицит магния.

**Для цитирования:** Алиева Н.Р. Показатели системы гемостаза и уровень магния у пациентов с  $\beta$ -талассемией. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 188–192. DOI: 10.17816/KMJ2020-188.

### Hemostatic system parameters and level of magnesium in patients with beta-thalassemia

N.R. Aliyeva

Scientific research institute of hematology and blood transfusion named after B. Eyvazov, Baku, Azerbaijan

#### Abstract

**Aim.** To study the hemostatic system parameters and magnesium levels in patients with beta-thalassemia.

**Methods.** The object of the study was the blood serum of 96 women with beta-thalassemia: 46 patients with intermediate beta-thalassemia and 50 patients with beta-thalassemia minor, without clinical manifestations of hypercoagulation. The blood serum of 30 healthy donors was used as the control group. It was studied hemostasis system parameters: platelet count activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time, plasma fibrinogen level, D-dimer level, euglobulin clot lysis time, antithrombin III activity. The serum magnesium level and risk of deficiency were determined using the MDQ questionnaire.

**Results.** In patients with intermediate beta-thalassemia, an increase in the level of thrombinemia marker D-dimer (>500 ng/ml) was revealed. Patients with intermediate beta-thalassemia were divided into two groups according to

the revealed level of D-dimer: 14 (30.4±6.8%) patients with latent hypercoagulation in group 1 and 32 (69.6±6.8%) patients without latent hypercoagulation in group 2. It was found that in the group with a high levels D-dimer, fibrinogen level was increased ( $p < 0.05$ ), fibrinolysis time was prolonged ( $p < 0.05$ ), activated partial thromboplastin time was shortened ( $p < 0.05$ ), and antithrombin III activity was slightly reduced ( $p > 0.05$ ). The serum magnesium level in patients of the first group was lower ( $t=7.3$ ;  $p < 0.001$ ), and the risk of deficiency in the questionnaire was higher than in patients of the second group ( $r=-0.785$ ,  $p < 0.05$ ). Hemostasis and magnesium levels in patients with beta-thalassemia minor did not differ from the control group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** One-third of patients with intermediate beta-thalassemia have a pre-thrombotic state for hemostasis — latent hypercoagulation and magnesium deficiency which can be predictors of clinical signs of thrombosis.

**Keywords:** beta-thalassemia, latent hypercoagulation, D-dimer, magnesium deficiency.

**For citation:** Aliyeva N.R. Hemostatic system parameters and level of magnesium in patients with beta-thalassemia. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 188–192. DOI: 10.17816/KMJ2020-188.

Известно, что у больных  $\beta$ -талассемией нередко развиваются артериальные и/или венозные тромбоэмболические осложнения [1, 2]. Несмотря на разнообразие факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений у больных  $\beta$ -талассемией, роль прокоагулянтных факторов риска исследована недостаточно. Особый интерес представляют больные с предтромботическим состоянием без клинических проявлений тромбоза. Предтромботические состояния при хронических заболеваниях обозначают как «гиперкоагуляционный синдром» [3] или сходными терминами «состояние тромботической готовности» [4], «латентный гиперкоагуляционный синдром» [5, 6], «латентная гиперкоагуляция» (ЛГ) [6, 7].

Гиперактивация гемостаза может быть связана с дефицитом магния, который нередко выявляют у больных  $\beta$ -талассемией и железодефицитной анемией [7–9]. Магний в основном влияет на тромбоцитарное звено гемостаза, однако есть указание на опосредованное влияние магния и на фибринолитическую активность крови [1, 9].

Цель настоящего исследования — изучение показателей системы гемостаза и уровня магния у больных  $\beta$ -талассемией, не имеющих клинически выраженных тромботических осложнений.

Исследованы 96 женщин с  $\beta$ -талассемией в возрасте 18–40 лет: 46 человек с промежуточной  $\beta$ -талассемией (ПТ), средний возраст 28,6±1,2 года; 50 пациенток с малой  $\beta$ -талассемией, средний возраст 30,1±1,3 года. Все женщины находились на учёте в Научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии и Центре талассемии Минздрава Азербайджана. Контрольной группой были 30 доноров первичной кроводачи, средний возраст 29,7±1,2 года. При сравнении групп по полу и возрасту не выявлено статистически значимых различий ( $p \geq 0,05$ ).

У исследуемых женщин не было при осмотре и в анамнезе клинических проявлений гиперкоагуляции, спленэктомии, трансфузий эритроцитарной массы, дефицита железа. Исследованы следующие показатели гемостазиограммы на коагулометре Sysmex CA-50 (набор HUMEN GBD mbH):

- активированное частичное тромбопластиновое время;
- протромбиновое время (по Quik);
- уровень фибриногена плазмы (по Clauss);
- XIIa-зависимый эуглобулиновый лизис с использованием водяного термостата (по Kowarzyk);
- активность антитромбина III (по Abildgaard и соавт. — набор ХромоТех-антитромбин фирмы «Технология стандарт») на спектрофотометре BioScreen MS-2000;
- уровень D-димера с использованием рефлектометра SelexOn и диагностического набора INFOPIA Co., Ltd;
- количество тромбоцитов определено на автоматическом анализаторе Sysmex XN-1000 [10–13].

Содержание Mg в сыворотке крови (по G. Weis) определяли на спектрофотометре BioScreen MS-2000 (набор HUMEN GBD mbH), риск дефицита Mg — посредством стандартизированного опросника MDQ (Menstrual Distress Questionnaire) [11]. Забор крови осуществляли из локтевой вены строго натощак.

При статистической обработке материала ввод данных производили в системе MS Excel. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных (средние величины, стандартные отклонения и стандартные ошибки) получали с помощью программы Statistica 6.0. Оценка взаимосвязи двух признаков проведена при помощи непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена.

Полученные результаты по исследованию показателей гемостаза больных ПТ представ-

Таблица 1. Показатели гемостаза при  $\beta$ -талассемии и у доноров крови

Показатель	Больные промежуточной $\beta$ -талассемией			Пациентки с малой $\beta$ -талассемией, n=50	Группа контроля, n=30
	Все, n=46	С латентной гиперкоагуляцией, n=14	Без латентной гиперкоагуляции, n=32		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	233,6 $\pm$ 16,8	230,3 $\pm$ 20,6	235,0 $\pm$ 15,1	237,2 $\pm$ 17,8	220,1 $\pm$ 1,2
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	30,3 $\pm$ 2,1	27,3 $\pm$ 0,88*	31,7 $\pm$ 1,3*	30,2 $\pm$ 1,2	33,3 $\pm$ 0,8
R	0,99 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,03*	1,04 $\pm$ 0,04*	0,99 $\pm$ 0,04	0,98
Протромбиновое время, активность по Квику, %	94,3 $\pm$ 6,1	95,7 $\pm$ 5,3	93,7 $\pm$ 6,3	101,0 $\pm$ 1,0	100,1 $\pm$ 0,9
Международное нормализованное отношение	1,03 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,02	1,03 $\pm$ 0,03	1,02 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,1
Фибриноген, мг/дл	340,0 $\pm$ 73,1	460,0 $\pm$ 25,0**	287,4 $\pm$ 11,6**	290,4 $\pm$ 12,9	288,1 $\pm$ 2,0
D-димер, нг/мл	466,3 $\pm$ 134,9	679,5 $\pm$ 75,1*	373,0 $\pm$ 47,9*	320,1 $\pm$ 35,6	299,1 $\pm$ 4,8
Время фибринолиза, мин	6,2 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 1,0*	5,2 $\pm$ 0,92*	6,73 $\pm$ 1,22	7,0 $\pm$ 0,5
Антитромбин III, активность, %	102,5 $\pm$ 5,6	99,6 $\pm$ 5,6	103,8 $\pm$ 5,4	108,7 $\pm$ 5,3	107,5 $\pm$ 1,8

Примечание: достоверность различий между пациентками с латентной гиперкоагуляцией и без неё: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

лены в табл. 1. Показатели гемостаза у больных ПТ в основном не отличались от данных контрольной группы. Исключение составил маркёр тромбинемии D-димер, который в настоящее время считают специфическим маркёром активации внутрисосудистого свёртывания крови. Показатели нормы этих маркёров подвержены колебаниям и различаются в разных лабораториях. Однако физиологической нормой принято считать содержание D-димера < 500 нг/мл. Увеличение уровня D-димера выше этих показателей расценивали как склонность к гиперкоагуляции.

Проведённый анализ полученных данных выявил значительное повышение уровня этого маркёра тромбинемии выше нормы у некоторых больных ПТ. У части больных ПТ зарегистрировано повышение уровня D-димера > 500 нг/мл. Больные ПТ по выявленному уровню D-димера были разделены на две группы: первая — 14 (30,4 $\pm$ 6,8%) больных с ЛГ, вторая — 32 (69,6 $\pm$ 6,8%) пациентки без ЛГ. При сравнении этих двух групп у больных первой группы обнаружены изменения показателей гемостаза. Так, по сравнению со второй активированное частичное тромбопластиновое время было ниже (p < 0,05), уровни фибриногена и D-димера повышены (p < 0,05), а время

фибринолиза (время лизиса эуглобулинового сгустка) увеличено (p < 0,05). Протромбиновое время и международное нормализованное отношение у первой и второй групп больных ПТ не имели статистически значимых различий (p > 0,05). При анализе антикоагулянтного звена гемостаза оказалось, что активность антитромбина III была недостоверно несколько ниже в первой группе больных (p > 0,05). При сравнении содержания тромбоцитов у больных с ЛГ и без ЛГ значимых различий не выявлено (p > 0,05). У пациенток с малой  $\beta$ -талассемией ЛГ не выявлено, и все показатели гемостаза не отличались от показателей контроля (p > 0,05).

Исследование уровня Mg в сыворотке крови больных ПТ показало, что содержание этого макроэлемента в среднем составило 0,77 $\pm$ 0,09 ммоль/л (разброс 0,57–0,91 ммоль/л), что было ниже, чем в контрольной группе — 0,88 $\pm$ 0,05 ммоль/л (разброс 0,86–0,90 ммоль/л), p > 0,05. Уровень Mg в сыворотке крови пациенток с малой  $\beta$ -талассемией составлял в среднем 0,84 $\pm$ 0,02 ммоль/л (разброс 0,78–0,90 ммоль/л) и практически не отличался от контроля (p > 0,05).

Мы провели сравнение показателей уровня Mg в сыворотке крови в первой и второй группах пациенток с  $\beta$ -талассемией. Снижение

**Таблица 2.** Уровень риска дефицита магния у больных промежуточной и малой  $\beta$ -талассемией и доноров крови по результатам опросника MDQ (от англ. Menstrual Distress Questionnaire)

Категория вероятности риска дефицита Mg (баллы)	Промежуточная $\beta$ -талассемия		Малая $\beta$ -талассемия		Доноры первичной кроводачи	
	Абс. (%)	Значение среднего балла	Абс. (%)	Значение среднего балла	Абс. (%)	Значение среднего балла
Высокий риск дефицита Mg ( $\geq 51$ )	4 (8,7)	60,3 $\pm$ 2,3**	0	0	0	0
Средний риск дефицита Mg (50–30)	15 (32,6)	39,2 $\pm$ 4,1**	0	0	0	0
Нет риска дефицита Mg (29–0)	27 (58,7)	12,4 $\pm$ 2,6	50 (100)	5,9 $\pm$ 2,3	30	4,3 $\pm$ 2,0
Итого	46 (100)	25,3 $\pm$ 15,1	50 (100)	5,9 $\pm$ 2,3	30	4,3 $\pm$ 2,0

Примечание: достоверность различий между группами с риском и без риска дефицита магния \*\* $p \leq 0,01$ .

уровня Mg в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л расценено как тенденция к гипомagneмии. Содержание Mg в сыворотке крови  $< 0,66$  ммоль/л принято за дефицит макроэлемента [12]. Оказалось, что уровень Mg ниже в сыворотке крови больных, имеющих ЛГ. Так, в группе больных ПТ с ЛГ концентрация Mg в сыворотке крови в среднем составила 0,62 $\pm$ 0,02 ммоль/л (разброс 0,57–0,66 ммоль/л), а в группе больных ПТ без ЛГ уровень Mg в сыворотке составил 0,84 $\pm$ 0,03 ммоль/л (разброс 0,74–0,91 ммоль/л),  $t=7,3$ ;  $p < 0,001$ .

Одновременно с определением содержания Mg в сыворотке крови определяли риск возникновения дефицита Mg у пациенток с  $\beta$ -талассемией и доноров первичной кроводачи. Результаты анкетирования по опроснику MDQ представлены в табл. 2.

Вероятность высокого и среднего риска дефицита Mg в баллах у больных ПТ была высокой. Риск дефицита этого макроэлемента по опросу не выявлен у 58,7% опрошенных больных ПТ, а также ни у одной из пациенток с малой  $\beta$ -талассемией и в контрольной группе. Как можно видеть, дефицит Mg обнаружен в сыворотке крови у 30,4 $\pm$ 12,3% обследованных больных ПТ, а риск дефицита Mg по опроснику MDQ определен у 41,3 $\pm$ 7,3% обследованных больных ПТ. Средние значения риска дефицита Mg составили в группе высокого риска 60,3 $\pm$ 2,3 балла, а в группе среднего риска — 39,2 $\pm$ 4,1 балла, различия достоверны в сравнении с группой без риска — 12,4 $\pm$ 2,6 балла ( $p \leq 0,01$ ).

Корреляционная связь между показателями уровня Mg в сыворотке крови и риска дефицита Mg по опроснику MDQ описывается коэффициентом  $r = -0,785$  (корреляция обратно пропорциональная и сильная,  $p < 0,05$ ). У пациенток с ПТ, имеющих ЛГ ( $n=14$ ), среднее значение составляло 44,0 $\pm$ 9,6 балла, в группе без гипер-

коагуляции ( $n=32$ ) — 17,2 $\pm$ 8,2 балла ( $p \leq 0,05$ ). Баллы имели значительный разброс (64–0), и различия между ними по категориям вероятности риска дефицита Mg были статистически значимы ( $p \leq 0,01$ ).

В современной литературе подтверждено наличие гиперкоагуляции у больных талассемиями, связанной с функциональной активностью тромбоцитов [1]. В то же время одной из причин тромбоэмболических осложнений при  $\beta$ -талассемии может быть появление на самых ранних стадиях болезни состояния хронической гиперкоагуляции [13]. Есть сведения о повышении активации свёртывания крови и наличии внутрисосудистых образований фибрина при анемиях хронических заболеваний и гемолитических анемиях. У части больных железodefицитной анемией был выявлен латентный гиперкоагуляционный синдром, сопровождавшийся наличием маркёров тромбинемии, повышением содержания фибриногена, снижением активированного частичного тромбопластинового времени и увеличением времени фибринолиза [5].

Среди ряда потенциально возможных маркёров активации свёртывания крови особый интерес вызывает исследование уровня в плазме маркёра тромбинемии — D-димера. Это специфический продукт дегградации стабилизированного фибрина, входящего в состав тромба. D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина и некоторых неспецифических фибринолитиков до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь. Определение содержания D-димера в крови позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции.

Есть мнение, что в механизме антикоагулянтного действия магния определённую

роль играет снижение выброса серотонина, достоверное повышение фибринолитической активности без изменения активности плазминогена [9]. По-видимому, дефицит Mg и латентная гиперкоагуляционная активность гемостаза у больных ПТ могут быть предикторами клинически чётких признаков тромбозов, что можно использовать в прогнозировании и профилактике тромбоэмболических осложнений у больных  $\beta$ -талассемией и железodefицитной анемией.

Таким образом, у 30,4% пациенток с ПТ без клинических признаков нарушения гемостаза выявлена ЛГ. Она характеризовалась увеличением содержания в крови D-димера, повышением уровня фибриногена в плазме крови, уменьшением активированного частичного тромбопластинового времени и снижением фибринолиза. Дефицит магния выявлен у 30,4%, а риск дефицита магния — у 41,3% пациенток с ПТ. Наличие маркера тромбинемии и других коагуляционных нарушений в циркулирующей крови указывает на предтромботическую готовность у трети больных ПТ.

## ВЫВОД

Треть пациенток с промежуточной  $\beta$ -талассемией имеют предтромботическую готовность гемостаза — латентную гиперкоагуляционную активность и дефицит магния, которые могут служить предикторами клинических признаков тромбозов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Thalassemia as a hypercoagulable state. *US Oncol. Hematol.* 2011; 7: 157–160. DOI: 10.17925/OHR.2011.07.2.157.
- Cappellini M.D., Motta I., Musallam K.M., Taher A.T. Redefining thalassemia as a hypercoagulable state. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 120: 231–236. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05548.x.
- Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематол. и трансфузиол.* 2016; (3): 116–122. [Vorobev A.I., Vasilev S.A., Qorodezkij V.M. et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Qematologiya i transfuziologiya.* 2016; (3): 116–122. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122.
- Момот А.Р. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Рос. ж. детской гематол. и онкол.* 2015; (1): 36–48. [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* 2015; (1): 36–48. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
- Копина М.Н., Гаевский Ю.Г. Гиперкоагуляционные нарушения гемостаза у больных впервые выявленной железodefицитной анемией. *Вестн. Новгородского гос. ун-та.* 2013; 1 (71): 21–24. [Kopina M.N., Gaevskij Yu.G. Hypercoagulability disorders in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013; 1 (71): 21–24. (In Russ.)]
- Керимов А.А. Латентные гиперкоагуляционные нарушения гемостаза. *Современные достижения азербайджанской медицины.* 2014; (4): 116–122. [Kerimov A.A. Latent hypercoagulability disorders. *Sovremennye dostizheniya azerbajdzhanskoj mediciny.* 2014; (4): 116–122. (In Russ.)]
- Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; (6): 16–28. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. et al. Magnesium deficiency — a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in russian regions. *Farimateka.* 2013; (6): 16–28. (In Russ.)]
- Керимов А., Алиева Н., Мамедова Т., Гафарова С. Значение уровня магния в гемостазе больных бета-талассемией. *Биомедицина (Баку).* 2016; (1): 15–19. [Kerimov A., Alieva N., Mamedova T., Qafarova S. The value of the level of magnesium in hemostasis patients beta-thalassemia. *Biomedisina (Baku).* 2016; (1): 15–19. (In Russ.)]
- Андриадзе Н.А., Кобалава М.А. Повышение риска стимуляции тромбоцитзависимого тромбоза низким уровнем магния в плазме крови при остром инфаркте миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2004; (6): 14–17. [Andriadze N.A., Kobalava M.A. Increased risk of platelet thrombosis stimulated by hypomagnesiemia in acute myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2004; (6): 14–17. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2004-6-14-17.
- Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.* М.: Нью-Диамед. 2008; 292 p. [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostics and controlled therapy of violations of a hemostasis.* Moscow: Nyu-Diamed. 2008; 292 p. (In Russ.)]
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Дзобова Е.М. Результаты исследования распространённости дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекол.* 2014; (6): 33–40. [Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014; (6): 33–40. (In Russ.)]
- Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Арх. внутр. мед.* 2014; (2): 5–10. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Y. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Arxiv vnutrenney meditsini.* 2014; (2): 5–10. (In Russ.)] DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-5-10.
- Cappellini M.D., Poggiali E., Taher S. et al. Hypercoagulability in beta-thalassemia — a status quo. *Expert. Rev. Hematol.* 2012; 5: 505–512. DOI: 10.1586/ehm.12.42.

## Клинические, гендерные и возрастные аспекты интернет-зависимости

Лейла Казбековна Шайдукова\*, Элина Ленаровна Рашитова

Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Исследовать клинические, гендерные и возрастные аспекты интернет-зависимости.

**Методы.** Под наблюдением находились 400 человек, связанных с компьютерной техникой. Первая группу составили 100 подростков в возрасте  $14,1 \pm 0,6$  года. Во вторую группу вошли 100 человек в возрасте  $30,6 \pm 4,2$  года. Третья группа была сформирована из 100 студенток в возрасте  $22,3 \pm 3,6$  года. В четвёртую группу вошли 100 студентов в возрасте  $22,1 \pm 3,1$  года. Различия испытуемых касались возрастных (подростки), а также гендерных (мужчины-женщины) особенностей. Были применены клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы: интервьюирование, использование модифицированного опросника К. Янг с условным делением на три категории вопросов. В работе были использованы данные предыдущего исследования с расширением выборки и поставленных задач.

**Результаты.** Изучение клинических особенностей интернет-зависимости выявило наличие «интернет-обусловленных паранойяльных реакций», которые наиболее часто встречались во второй группе профессиональных компьютерщиков ( $52,2 \pm 9,8$ ), наиболее редко — в первой группе подростков ( $8,3 \pm 1,7$ ), одинаково часто в третьей и четвёртой группах — у респондентов мужского и женского пола ( $24,4 \pm 4,3$  и  $32,1 \pm 6,4$ ). Изучение гендерных отличий интернет-зависимости в третьей и четвёртой группах выявило, что  $48,7 \pm 3,6\%$  всех респондентов предпочитали виртуальное общение реальному, у  $46,3 \pm 3,1\%$  были признаки интернет-зависимости от пребывания в киберпространстве, у  $30,8 \pm 2,4\%$  присутствовали отклонения в психоэмоциональной сфере. Мужчины чаще испытывали выраженное ухудшение трудоспособности и снижение энергетического потенциала ( $45,6 \pm 3,8$ ). Общение в социальных сетях оказалось более актуально для женщин ( $60,3 \pm 8,7$ ). Исследование возрастного аспекта интернет-зависимости в группе подростков выявило наличие навязчивых компьютерных игр ( $16,3 \pm 2,4$ ), коммуникативной виртуальной зависимости ( $48,2 \pm 3,9$ ), навязчивого веб-серфинга ( $10,4 \pm 1,7$ ), смешанных форм ( $26,7 \pm 2,9$ ) и корреляцию с уровнем интеллекта респондентов.

**Вывод.** Ретроспективный анализ динамики развития интернет-зависимости показал сменяемость различных форм данной аддикции, наличие возрастной стадийности.

**Ключевые слова:** интернет-зависимость, интернет-обусловленные паранойяльные реакции, гендерные и возрастные аспекты.

Для цитирования: Шайдукова Л.К., Рашитова Э.Л. Клинические, гендерные и возрастные аспекты интернет-зависимости. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 193–199. DOI: 10.17816/KMJ2020-193.

### Clinical, gender and age aspects of the internet addiction

L.K. Shaidukova, E.L. Rashitova  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

**Aim.** To study clinical, gender, and age-related aspects of Internet addiction.

**Methods.** The study includes 400 people related to computer technology, which was divided into 4 study groups by age and gender: 100 adolescents aged  $14.1 \pm 0.6$  years was in the first group, 100 professional computer engineers aged  $30.6 \pm 4.2$  years in the second group, 100 male students at the age of  $22.3 \pm 3.6$  years in the third group and 100 women students aged  $22.1 \pm 3.1$  years. Clinical-psychopathological and experimental psychological methods were used: interviewing, using a modified Internet Addiction Test (IAT) divided into three categories of questions

by conditions. In the work, we used the data of a previous study with increasing of the sample and numbers of objectives.

**Results.** A study of the clinical features of Internet addiction revealed the presence of “Internet-related paranoid reactions”, which was most in the second group ( $52.2 \pm 9.8$ ), most rare in the first group ( $8.3 \pm 1.7$ ), and equally in the third and the fourth groups ( $24.4 \pm 4.3$  and  $32.1 \pm 6.4$ ). For the study of gender differences in Internet addiction, were included in the third and fourth groups.  $48.7 \pm 3.6\%$  of all included respondents preferred virtual communication to real,  $46.3 \pm 3.1\%$  had signs of Internet dependence on being in cyberspace,  $30.8 \pm 2.4\%$  there were deviations in the psycho-emotional sphere. Male was more likely to experience severe impairment of working capacity and a decrease in energy potential ( $45.6 \pm 3.8$ ). Communication in social networks turned out to be more relevant for women ( $60.3 \pm 8.7$ ). The study of the age-related aspect of Internet addiction was performed in the first group. It was revealed the presence of computer games addiction in  $16.3 \pm 2.4\%$  adolescents, addiction to the virtual communication in  $48.2 \pm 3.9\%$  adolescents, web surfing addiction in  $10.4 \pm 1.7\%$  adolescents, mixed forms of Internet addiction in  $26.7 \pm 2.9\%$  respondents and also correlation of Internet addiction with the level of intelligence of the adolescents.

**Conclusion.** A retrospective analysis of Internet addiction developmental dynamics showed alternation various forms of this addiction and the presence of age stages.

**Keywords:** Internet addiction, Internet-associated paranoid reactions, gender and age aspects.

**For citation:** Shaidukova L.K., Rashitova E.L. Clinical, gender and age aspects of the internet addiction. *Kazan medical journal.* 2020; 101 (2): 193–199. DOI: 10.17816/KMJ2020-193.

Интернет-зависимость — тема, довольно популярная в современной научной литературе [1–4]. Показательно высказывание Дж. Сулера: «Киберпространство — один из способов изменения состояния сознания. Как и в изменённом состоянии сознания вообще, киберпространство и всё, что в нём происходит, кажется реальным — часто даже более реальным, чем действительность»...

Интернет-зависимость («веб-аддикция» или «вебоголизм»), по мнению авторов этого термина Кимберли Янг и Ивана Голдберга, — широкое понятие, включающее самые разнообразные пристрастия. Компьютерная зависимость — навязчивая игра в компьютерные игры («гейм-аддикция», «гейминг»). Коммуникативно-виртуальная зависимость — непреодолимое стремление расширить сеть виртуальных знакомств в сети. Навязчивый веб-серфинг — желание бесконечных путешествий по сайтам, базам данных, навязчивый поиск информации, сопряжённый с интеллектуальными перегрузками. Киберсексуальная зависимость — непреодолимое влечение к посещению порносайтов и занятию виртуальным сексом. Навязчивая зависимость от сети — игры в онлайн-азартные игры, «интернет-лудомания», игромания, интернет-гемблинг [5]. Выделяют редкие виды интернет-зависимости, например зависимость от криминальных действий с помощью компьютера (хаккинг и другие виды криминального программирования).

К. Янг выделяет следующие стадии развития зависимости: стадию заинтересованности (engagement), стадию замещения значимых сторон жизни (substitution), стадию «бегства»

(escape) из реальной жизни в виртуальную зависимость от интернета. Кроме структуры данной аддикции, авторы описывают её динамику: выбор привлекательного варианта виртуальной реальности, перенос цели в виртуальную реальность, ограничение выбора и переход зависимости в хроническую форму. Характеристики технологических зависимостей (подкласс поведенческих по М. Гриффитсу) следующие: «сверхценность», или приоритетность (salience), изменение настроения (mood modification), увеличение толерантности (tolerance), симптомы отмены (withdrawal), конфликт с окружающими и с собой (conflict), рецидив (relapse).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) интернет-зависимости уделено скромное место в рубрике «Другие расстройства привычек и влечений» в разделе F63 «Расстройства привычек и влечений», включающем следующие пункты: F63.0 — патологическое влечение к азартным играм; F63.1 — патологическое влечение к поджогам; F63.2 — патологическое влечение к воровству; F63.3 — трихотилломания; F63.8 — другие расстройства привычек и влечений. Вместе с тем, этот вид зависимости занимает одно из ведущих место по частоте и распространённости в популяции, с одной стороны, и в научно-исследовательском секторе раздела «Аддиктология» — с другой стороны [6–10].

Вероятно, это стало причиной более внимательного отношения психиатров к данной проблеме на 72-й Всемирной ассамблее здравоохранения в Женеве, где была официально принята новая версия Международной классификации болезней МКБ-11. И, хотя это

коснулось только «игрового расстройства», прецедент признания частного варианта интернет-зависимости с установлением индивидуального шифра (6C51) уже существует.

Несмотря на немалое количество исследований, гендерные [11, 12], возрастные [4, 13] и клинические [14] аспекты интернет-зависимости изучены недостаточно.

Цель работы — исследовать клинические, гендерные и возрастные аспекты интернет-зависимости.

Под наблюдением находились 400 человек, связанных с компьютерной техникой. Первую группу составили 100 подростков детского отделения Республиканской клинической психиатрической больницы г. Казани (РКПБ) в возрасте  $14,1 \pm 0,6$  года (смешанная группа). Во вторую группу вошли 100 человек в возрасте  $30,6 \pm 4,2$  года, работающих в Иннополисе г. Казани (смешанная группа). Третья группа была сформирована из 100 студенток 5-го курса Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) в возрасте  $22,3 \pm 3,6$  года (женская группа). В четвертую группу вошли 100 студентов 5-го курса КГМУ в возрасте  $22,1 \pm 3,1$  года.

С целью изучения паранойяльных «интернет-обусловленных реакций» (ИОПР) во всех группах, а также выявления особенностей интернет-зависимости в гендерных и возрастных группах были применены клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы:

1) интервьюирование;

2) использование модифицированного опросника К. Янг с условным делением на три категории вопросов: первая категория — вопросы, определяющие уровень социальной дезадаптации человека, вторая категория — вопросы-маркёры формирования интернет-зависимости, третья категория — вопросы с элементами клинических проявлений интернет-зависимости.

В работе были использованы данные предыдущего исследования [15] с расширением выборки и поставленных задач.

Критерии исключения: респонденты несоответствующего возраста, участие в других исследованиях, в течение 1 мес предшествующих настоящему и/или проводимых параллельно.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ MS Office Excel и MS Office Access для Windows 7 в системе SAS (США, версия 8.2). Анализ полученных данных проведён с вычислением количественных данных (относительных и абсолютных)

**Таблица 1.** Анализ однократных «интернет-обусловленных паранойяльных реакций» (ИОПР) у обследованных респондентов

Параметры	Однократные ИОПР, n=116	Без ИОПР, n=284
Первая группа, % (n=100)	8,3±1,7***	91,7±11,8
Вторая группа, % (n=100)	52,2±9,8*	47,5±7,4
Третья группа, % (n=100)	24,4±4,3**	75,4±10,3
Четвёртая группа, % (n=100)	32,1±6,4**	67,8±10,2
Всего, % (n=400)	29,6±5,2**	71,3±10,6

Примечание: \*p=0,025; \*\*p=0,035; \*\*\*p=0,01.

и применением методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и средней ошибки данной величины (m). Достоверность учитывали при уровне значимости (p-ошибке) 0,05.

Индивидуальное интервьюирование после ответов на составленный «клинический опросник паранойяльного реагирования» выявило различные формы однократного возникновения так называемых ИОПР в 29,6±5,2% случаев из всех респондентов, p=0,008 (табл. 1).

Они проявлялись в остро возникшем «подозрении» о внедрении в личное компьютерное пространство с целью завладения информацией или контроля над ней. Для обнаруженных ИОПР был характерен ряд особенностей.

1. Острота и аффективная насыщенность — внезапное обнаружение, открытие, провоцируемое, как правило, соответствующей «объяснительной» информацией из внешних источников. Иногда появление подобных реакций было «ятрогенным», наведённым работниками по обслуживанию компьютерной техники (защита от вирусов), либо автоматическими службами защиты в сети.

2. Бытовое содержание острого паранойяльного новообразования — тематика хакерства, спама, троянов, вирусов, «червей» и т.д. В клиническом отображении данные проявления схожи с остро возникшими сверхценными идеями материального ущерба, с одной стороны, либо персекуторными идеями — с другой.

3. Фрагментарность — отрывочное возникновение на фоне благоприятного психического и социального статуса, однако данное положение касалось лишь однократных паранойяльных реакций. Повторные или персистирующие проявления были связаны с личностными и характерологическими особенностями.

4. Рудиментарность острого паранойяльного новообразования — бедность клинических проявлений. Ни в одном случае ИОПР не переходили в развёрнутое бредовое расстройство, не имели процессуальной и ситуационной прогредиентности.

5. Транзиторность — быстрое затухание симптоматики, несмотря на её яркость и насыщенность. Вместе с тем, у  $9,75 \pm 1,6\%$  человек ИОПР возникали вновь, однако с меньшей интенсивностью ( $p < 0,01$  по отношению ко всем респондентам с ИОПР), из них у  $66,7 \pm 7,4\%$  ( $p = 0,024$ ) обследованных было стойкое убеждение о постоянном внедрении и слежке в интернет-пространстве или «воровстве» личных данных.

6. Недостаточная или избыточная «интернет-информированность» — при однократном возникновении ИОПР присутствовала корреляция с дефицитом интернет-грамотности обследованных (недавнее освоение интернета, поверхностное знакомство с интернет-технологиями), но повторное появление было связано со специфическими чертами характера людей, профессионально работающих с компьютером.

7. Спаянность с характерологической структурой личности при рецидивировании паранойяльных реакций — у людей с повторными ИОПР (после затухания) отмечались специфические черты характера: у  $53,8 \pm 4,6\%$  человек ( $p = 0,023$ ) — сочетание импульсивности, аффективно насыщенного реагирования с упорством, требовательностью, педантизмом, ригидностью, склонностью к анализу, застреванию по типу «короткого замыкания» и другими тормозимыми характерологическими особенностями; у  $46,2 \pm 3,1\%$  человек ( $p = 0,035$ ) — сочетание импульсивности с повышенной аффектацией с внушаемостью, впечатлительностью, незрелой эмоциональностью, примитивными суждениями и умозаключениями.

8. Монотематичность паранойяльных образований — изолированность и тематическая избирательность, ограничивающаяся интернетом, что отмечалось при однократных реакциях, но при повторном возникновении ИОПР наблюдалось сочетание с отдельными паранойяльными реакциями иного содержания (идеи материального ущерба, воровства на платёжных картах, сотовой телефонной сети и т.д.).

9. Поиск возможных (вероятных) «интернет-лазутчиков» в кругу знакомых, то есть людей, которые окружали испытуемых в интернет-контакте, что отмечалось при однократной ИОПР. При персистировании возникала сверхценная убеждённость наличия «интернет-наблюдателей» в абстрактной сети.

10. Трудность отграничения от сверхценных образований — эти реакции отличались от сверхценных своей остротой и аффективной заряженностью, но сближались с ними бытовым содержанием, основанным на наличии действительно возможных явлений: «хакеров», «спамов», «тройных коней», «червяков», «вирусов» и др.

Исследование интернет-зависимости у мужчин и женщин представлено в табл. 2.

Изучение гендерных отличий интернет-зависимости в третьей и четвёртой группах выявило, что  $48,7 \pm 3,6\%$  всех респондентов предпочитали виртуальное общение реальному ( $p = 0,28$ ), у  $46,3 \pm 3,1\%$  были признаки интернет-зависимости от пребывания в киберпространстве ( $p = 0,34$ ), у  $30,8 \pm 2,4\%$  выявлялись отклонения в психоэмоциональной сфере ( $p = 0,009$ ).

Интересной тенденцией было увеличение времени, проводимого в сети, причём респонденты мужского пола чаще испытывали выраженное ухудшение трудоспособности и снижение энергетического потенциала. Общение в социальных сетях оказалось более актуальным для женщин. Нарушения в эмоциональной сфере в виде эйфорических были одинаково выражены у обоих полов. Также были выявлены гендерные различия по показателям «пренебрежение личной гигиеной», «проблемы с работой/учёбой», «нерегулярное и несбалансированное по качеству и количеству питание», «нарушения ритма и качества сна», «пренебрежение друзьями/подругами», «ложь членам семьи». Показатели «головные боли», «боли в спине», «сухость в глазах», «синдром карпального канала» были одинаково редкими в обеих группах (опрос респондентов до 30 лет).

Объясняя результаты проведённого исследования, можно сделать предположение о более высокой эмоциональной вовлечённости женщин по сравнению с мужчинами, особенно когда речь идёт об эмоциональных нарушениях с негативным оттенком (субдепрессивные расстройства). Это сопоставимо с общемировой статистикой о более высоких показателях аффективных расстройств у женского контингента по сравнению с мужским, что связано с биохимическими, индивидуально-психологическими и нейрофизиологическими (межполушарная асимметрия) особенностями. Вместе с тем, социально-психологические и психофизические показатели интернет-зависимости тяжелее у мужчин: они глубже уходят в кибер-пространство с нарушением витальных функций — сна и питания, чаще скрывают факт своей зависимости, снижают на-

Таблица 2. Анализ интернет-зависимости у мужчин и женщин (третья и четвёртая группы респондентов)

Показатели	Женский пол, n=100	Мужской пол, n=100	Всего, n=200
Увеличение времени, проводимого в интернет-сети, %	18,2±2,4**	43,5±4,6*	30,4±3,8
Ухудшение трудоспособности и снижение энергетического потенциала, %	26,7±3,2*	45,6±3,8*	35,6±4,1
Склонность к виртуальному общению, %	60,3±8,7*	28,4±3,5**	44,3±5,2
Гипотимные проявления, %	20,4±2,9*	10,6±1,3**	16,7±2,2
Пренебрежение личной гигиеной, %	10,4±1,2***	42,7±3,3*	27,8±2,8
Проблемы с работой/учёбой, %	12,3±1,4***	38,5±3,7*	25,2±2,9
Нерегулярное питание, %	20,2±2,6**	36,3±3,4*	27,6±3,1
Нарушения сна, %	26,1±3,1**	35,8±3,2*	31,4±2,8
Пренебрежение живым общением, %	39,2±4,2*	28,4±2,7*	33,6±3,7
Ложь членам семьи, %	8,4±0,7***	36,3±3,8*	23,1±2,7

Примечание: \* $p > 0,05$ ; \*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,01$ .

выки самообслуживания, имеют социальные проблемы.

Увлечение простыми компьютерными играми («стрелялки» с использованием 3D-шутеров) среди респондентов отмечено в возрасте 8,7±1,2 года. Переход на новый уровень зависел только от меткости «стрелка» и не требовал интеллектуальных ресурсов. Так, среди обследованных подростков первой группы у 84% в начальных классах выявлялся данный вид зависимости, однако только 26% из них сохранили её до 14-летнего возраста, причём в усложнённом варианте корреляции не обнаружено.

«Мобильная телефонная зависимость» появлялась, согласно ретроспективному обзору, с 10–12 лет, когда возникал комплекс психологических признаков зависимости от мобильного телефона, особенно при его отсутствии. Ответы респондентов показали, что отсутствие телефонной связи воспринималось ими как острое состояние одиночества в детстве, когда родители оставляли их одних дома, в детских лагерях и т.д. Это наиболее персистирующая форма зависимости, которая отмечена у всех респондентов и была практически коморбидной остальным формам интернет-зависимости (в научной литературе она упоминается как «номофобия»).

«Проверка электронной почты» — редкая форма зависимости в наших исследованиях, возникала в 14,3±0,8% случаев в старших классах при создании личного e-mail,  $p=0,006$  по отношению ко всем респондентам.

Усложнённые компьютерные игры — «стратегии», «квесты», «головоломки», «симуляторы», «пазлы» — также коррелировали со старшим школьным возрастом (13,2±0,7 года)

и более высоким интеллектом. Данное увлечение было наиболее дезадаптирующим, проходило по типу «биджингов» (многочасовых «интернет-запоев») и выявлялось у 16,3±1,3% ( $p=0,008$ ) общего количества респондентов.

Индивидуальные формы общения в on-line — вариант индивидуального взаимодействия в системе Messenger, Whatsapp и других практически всегда (94,8%) предшествовал групповым, являясь «пробным», закрепляя навыки печатания текста и орфографии.

Приобщение к интернет-сообществам — постоянное и навязчивое возвращение к обсуждениям, дискуссиям, совместному просмотру «вирусного видео», выражению своих эмоций по материалам прочитанного, увиденного или услышанного. Данный вид зависимости был отмечен чаще всего — в 48,3±6,2% ( $p=0,034$ ) случаев. Он косвенно свидетельствовал о депривации, характерной для половины респондентов подросткового возраста.

«Путешествия» по веб-сайтам или «навязчивый веб-серфинг» был выявлен в 10,5±1,3% ( $p=0,007$ ) случаев у респондентов с более высокими показателями интеллекта, с одной стороны, и характерологическими особенностями — с другой. Все респонденты отличались низкими коммуникативными навыками, стремлением к одиночеству, индивидуализмом, эмоциональной отгороженностью.

В 26,7±2,4% ( $p=0,42$ ) случаев выявлена смешанная интернет-зависимость с откатом сложных форм к более простым, примитивным. И, как было уже отмечено выше, все подростки имели «мобильную зависимость» с комплексом «отмены» разной степени выраженности при отнятии телефона.

Таблица 3. Структура интернет-зависимости у подростков

Показатели	Группа подростков, n=100	Всего, n=400
Компьютерная зависимость, %	16,3±2,4	p=0,008
Коммуникативная зависимость, %	48,2±3,9	p=0,035
Навязчивый веб-серфинг, %	10,4±1,7	p=0,009
Смешанные формы интернет-зависимости, %	26,7±2,9	p=0,026

Возрастные аспекты интернет-зависимости были изучены в первой группе респондентов — у подростков с уже установленным диагнозом, находящихся на обследовании в РКПБ с различными нарушениями (табл. 3).

Так, была выявлена навязчивая зависимость от компьютерных игр разной степени интенсивности и сложности, от стремления on-line общения, также навязчивый веб-серфинг и смешанные формы интернет-зависимости. Ретроспективный анализ динамики формирования интернет-зависимости обнаружил факт раннего знакомства с интернетом у 64,2±7,3% респондентов (p=0,042), однако содержание аддикции менялось. Была выявлена «возрастная стадийность» смены форм интернет-зависимости. Объяснение смены форм, возрастной стадийности лежит в плоскости общего формирования психики в детско-юношеском возрасте, созревания корковых структур, когнитивных потребностей, динамики типов мышления — от наглядно-действенного, конкретно-образного к абстрактно-эвристическому, динамики эмоционально-волевых проявлений — от потребности в подвижных виртуальных играх в детстве к созданию виртуальных микросообществ в подростковом возрасте.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение клинических особенностей интернет-зависимости выявило наличие «интернет-обусловленных паранойяльных реакций», характеризующихся остротой и аффективной насыщенностью, бытовым содержанием, фрагментарностью, рудиментарностью и транзиторностью, недостаточной «интернет-информированностью», спаянностью с характерологической структурой личности, монотематичностью паранойяльных образований, поиском возможных (вероятных) «интернет-лазутчиков», трудностью отграничения от сверхценных образований.

2. Данные исследования гендерных аспектов интернет-зависимости свидетельствовали о более высокой эмоциональной вовлеченности женщин по сравнению с мужчинами, но худших социально-психологических и психофизических показателей у мужчин по сравнению с женским контингентом.

3. Изучение возрастного аспекта интернет-зависимости в группе подростков выявило наличие навязчивых компьютерных игр, коммуникативной виртуальной зависимости, навязчивого веб-серфинга, смешанных форм и корреляцию с уровнем интеллекта респондентов.

4. Ретроспективный анализ динамики развития интернет-зависимости показал сменяемость различных форм данной аддикции, наличие возрастной стадийности.

**Участие авторов.** Л.К.Ш. проводила исследования (клиническая часть), была руководителем работы; Э.Л.Р. проводила исследования (экспериментальная часть), отвечала за сбор и анализ результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев С.Г., Мильчакова В.А., Рыбалтович Д.Г. Анализ анкетирования интернет-пользователей, имеющих опыт on-line-игры. *Вестн. психотерап.* 2012; (41): 68–81. [Grigoryev S.G., Milchakova V.A., Rybaltovich D.G. An analysis of survey data from Internet users experienced in online games. *Vestnik psikhoterapii.* 2012; (46): 68–81. (In Russ.)]
2. Ермоленко И.А. Компьютерная зависимость как феномен отклонения в когнитивном развитии личности. *Психалогия.* 2011; (1): 21–24. [Ermolenko A.V. Computer addiction as a phenomenon of the personal cognitive development disorder. *Psikhologiya.* 2011; (2): 22–26. (In Russ.)]
3. Рыбалтович Д.Г., Зайцев В.В. Интернет-зависимость: реальная патология или норма развития информационного человечества? *Вестн. психотерап.* 2011; (40): 23–34. [Rybaltovich D.G., Zaytsev V.V. Internet-addiction: the real pathology or a normal informational humanity development? *Vestnik psikhoterapii.* 2011; (40): 24–32. (In Russ.)]
4. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др. Компьютерные игры и их возможное влияние на здоровье детей и подростков. *Компьютерные игры.* 2011; (9): 111–117. [Kochina M.L., Podrigalo L.V., Yavorskiy A.V. et al. Computer games and their possible affection on healthy children and teenagers. *Kompyuternyye igrы.* 2011; (9): 111–117. (In Russ.)]
5. Шайдукова Л.К. *Зависимости: выбор и преодоление.* Казань: ООО ИАСО «Персона». 2008; 96 с. [Shayduкова L.K. *Zavisimosti: vybor i preodoleniye.* (Addictions: choice and ability to cope.) Kazan: ООО IASO «Persona». 2008; 96 p. (In Russ.)]

6. Войскунский А.Е. Актуальные проблемы зависимости от интернета. *Психологич. ж.* 2004; (1): 90–100. [Voyskunskiy A.E. Current problems of the Internet addiction. *Psikhologicheskiy zhurnal.* 2004; (1): 90–100. (In Russ.)]

7. Егоров А.Ю. Нехимические (поведенческие) аддикции. *Аддиктология.* 2005; (1): 65–77. [Egorov A.Y. Nonchemical (behavioral) addictions. *Addiktologiya.* 2005; (1): 65–77. (In Russ.)]

8. Малыгин В.Л., Хомерики Н.С., Смирнова Е.А., Антоненко А.А. Интернет-зависимое поведение. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (8): 86–92. [Malygin V.L., Khomeriki N.S., Smirnova E.A., Antonenko A.A. Internet addictive behavior. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111 (8): 86–92. (In Russ.)]

9. Малыгина М.А. *О причинах компьютерной онлайн-зависимости.* 2-е изд. М.: Авант. 2011; 170 с. [Malygina M.A. *O prichinakh kompyuternoy onlayn-zavisimosti.* (About the reasons of the computer online-addiction.) 2 ed. M.: Avant. 2011; 170 p. (In Russ.)]

10. Менделевич В.Д. *Психология девиантного поведения.* Учебное пособие. СПб.: Речь. 2005; 445 с. [Mendelevich V.D. *Psikhologiya deviantnogo povedeniya.* Uchebnoye posobiye. (Psychology of the deviant behavior.) Saint Petersburg: Rech'. 2005; 445 p. (In Russ.)]

11. Шайдукова Л.К. *Гендерные аспекты аддиктологии. Руководство по аддиктологии.* Под ред. В.Д. Менделевича. СПб.: Речь. 2007; 647–659. [Shaydukova L.K.

*Gendernyye aspekty addiktologii. Rukovodstvo po addiktologii.* (Gender aspects of the addictology.) Ed. by V.D. Mendelevich. Saint Petersburg: Rech'. 2007; 647–659. (In Russ.)]

12. Шайдукова Л.К. *Гендерная наркология.* Казань: Институт истории им. Ш. Марджани АН РТ. 2007; 286 с. [Shaydukova L.K. *Gendernaya narkologiya.* (Gender narcology.) Kazan: Institut istorii imeni. Sh. Mardzhani AN RT. 2007; 286 p. (In Russ.)]

13. Ларионова С.Ю. Интернет-зависимость у подростков. *Психологич. образование в России.* 2013; (2): 241–247. [Larionova S.Y. Internet addiction in teenagers. *Psikhologicheskoye obrazovaniye v Rossii.* 2013; (2): 241–247. (In Russ.)]

14. Юрьева Л.Н., Больбот Т.Ю. *Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция и профилактика.* Монография. Днепропетровск: Пороги. 2006; 196 с. [Yuryeva L.N., Bolbot T.Yu. *Kompyuternaya zavisimost: formirovaniye. diagnostika. korrektsiya i profilaktika.* Monografiya. (Computer addictions: formation, diagnostics, correction and prevention. Monograph.) Dnepropetrovsk: Porogi. 2006; 196 p. (In Russ.)]

15. Шайдукова Л.К. Соотношение «интернет-обусловленных» параноийальных реакций и интернет-зависимости. *Психич. Здоровье.* 2011; (6): 77–79. [Shaydukova L.K. Parity of caused by Internet paranoiac reactions and Internet-dependence. *Psikhicheskoye zdorovye.* 2011; (6): 77–79. (In Russ.)]

## Стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами, обратившихся с целью санации рта в условиях общего обезболивания

Алёна Борисовна Абдрашитова<sup>1\*</sup>, Диля Камиловна Гайнуллина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучить стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами при санации рта под общим обезболиванием.

**Методы.** В исследовании приняли участие 128 пациентов с психоневрологическими расстройствами за период с 2013 по 2017 гг. Проведено сравнение распространённости стоматологической патологии среди пациентов в зависимости от пола, возраста, нозологической группы. Также изучена зависимость распространённости как острых, так и хронических форм стоматологической патологии от вида фонового заболевания, проведено сравнение частоты стоматологической патологии в зависимости от фонового заболевания.

**Результаты.** В структуре исследуемой совокупности доля мужчин и женщин составляла 50,8 и 49,2% соответственно. У всех пациентов отмечен неудовлетворительный уровень гигиены рта, отсутствие знаний о методах индивидуальных гигиенических мероприятий. Установлено, что кариес дентина (K01.2) присутствовал у 39 (30,5%) пациентов, необратимый пульпит (K04.0) — у 31 (24,2%) пациента, хронические формы периодонтита и их обострения (K04.5) — у 99 (77,3%) пациентов. Среди пациентов с психоневрологическими расстройствами наибольшую долю составили пациенты с диагнозами церебральный паралич (G80) — 35,9%, умственная отсталость (F70–F73) — 28,1%, шизофрения (F20) — 10,2%. Необратимый пульпит (K04.0) статистически значимо чаще встречался у пациентов с диагнозом церебральный паралич (G80) — 21,7%, тогда как у пациентов с диагнозом умственная отсталость (F70–F73) отмечено всего в 5,6% случаев ( $p=0,007$ ). Распространённость периодонтита принимала наибольшее значение у пациентов с диагнозом умственная отсталость (F70–F73) — 86,1%, промежуточное значение при диагнозе шизофрения (F20) — 46,2%, наименьшее — при прочих заболеваниях (39,4%); различия были статистически значимы ( $p=0,001$ ).

**Вывод.** Определены характеристика стоматологического статуса, интенсивность и распространённость стоматологических заболеваний у пациентов с психоневрологическими расстройствами, которым проводили санацию рта в условиях общего обезболивания.

**Ключевые слова:** стоматологический статус, психоневрологические расстройства, заболевания челюстно-лицевой области, санация рта, общее обезболивание.

**Для цитирования:** Абдрашитова А.Б., Гайнуллина Д.К. Стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами, обратившихся с целью санации рта в условиях общего обезболивания. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 200–205. DOI: 10.17816/KMJ2020-200.

### The dental status of patients with neuropsychiatric disorders who underwent dental debridement under general anaesthesia

A.B. Abdrashitova<sup>1</sup>, D.K. Gainullina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Municipal Outpatient Clinic №7, Kazan, Russia

**Abstract**

**Aim.** To study the dental status of patients with neuropsychiatric disorders in dental debridement under general anaesthesia.

**Methods.** A comparison of the prevalence of oral pathology among patients depending on gender, age, and nosological group was performed. It was studied the dependence of the prevalence of both acute and chronic forms of dental pathology on the type of background disease and compared the frequency of dental pathology depending on the background disease.

**Results.** 50.8% of patients were male and 63.82% were female. All patients had poor oral hygiene and lack of knowledge about personal hygiene practices. Dentin caries (K01.2) was in 39 (30.5%) patients, irreversible pulpitis (K04.0) — in 31 (24.2%) patients, and chronic forms of periodontitis and their exacerbation (K04.5) — in 99 (77.3%) patients. In our study, most patients with neuropsychiatric disorders (35.9%) had Cerebral palsy (G80), 28.1% had mental retardation (F70–F73), and 10.2% had schizophrenia (F20). Irreversible pulpitis (K04.0) was statistically significantly more common in patients diagnosed with cerebral palsy (G80) — 21.7%, while in patients with mental retardation (F70–F73) only in 5.6% ( $p=0.007$ ). The prevalence of periodontitis was highest in patients with mental retardation (F70–F73) — 86.1%, medium in patients with schizophrenia (F20) — 46.2% and lowest in other diseases (39.4%); the differences were statistically significant ( $p=0.001$ ).

**Conclusion.** We identified characteristics of the dental status, intensity and prevalence of dental diseases in patients with neuropsychiatric disorders in dental debridement under general anaesthesia.

**Keywords:** dental status, neuropsychiatric disorders, maxillofacial diseases, dental debridement, general anaesthesia.

**For citation:** Abdrashitova A.B., Gainullina D.K. The dental status of patients with neuropsychiatric disorders who underwent dental debridement under general anaesthesia. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 200–205. DOI: 10.17816/KMJ2020-200.

По данным Росстата, на территории Республики Татарстан приблизительно у 30% населения есть какая-либо форма соматической патологии, в том числе и психоневрологические расстройства [1]. Санация рта данной группы пациентов представляет определённые сложности [2, 3]:

- психоэмоциональное реагирование пациента на осмотр, манипуляции и проведение диагностических процедур;

- отсутствие достаточного количества врачей-стоматологов, умеющих наладить контакт с данной группой пациентов;

- отсутствие адекватного проведения гигиены рта родителем, опекуном, самим пациентом;

- невозможность установления окончательного стоматологического диагноза без выключения сознания.

В доступной нам специальной литературе указаны методы общего обезболивания при санации рта и оперативных вмешательствах у пациентов с ограниченными возможностями, в том числе и с психоневрологическими расстройствами [4]. Однако отсутствуют данные об изучении нозологии сопутствующих заболеваний, методов и последовательности лечения заболеваний челюстно-лицевой области у указанных пациентов. Также при изучении специальной литературы были рассмотрены реабилитационные мероприятия при кариесе зубов у пациентов с неотягощённым соматическим анамнезом [5]. Однако мы не вы-

явили данных о рекомендациях по назначению средств индивидуальной гигиены рта и изучению эффективности их применения у пациентов с психоневрологическими расстройствами.

Исходя из актуальности проблемы, определена цель нашего исследования — изучить стоматологический статус пациентов с психоневрологическими расстройствами при санации рта в условиях общего обезболивания.

В исследовании приняли участие 128 пациентов с психоневрологическими расстройствами, санированных (санация рта) в условиях общего обезболивания в период с 2013 по 2017 гг., у которых определяли показатели стоматологического статуса, основной и сопутствующий диагнозы. Анализ количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, анализировали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи между категориальными показателями выполнена с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В исследовании приняли участие 128 пациентов с психоневрологическими расстройствами, санированных (санация рта) за период с 2013 по 2017 гг., в том числе в 2013 г. — 22 (17,2%) случая, в 2014 г. — 24 (18,8%), в 2015 г. — 27 (21,1%), в 2016 г. — 23 (18,0%), в 2017 г. — 32 (25,0%) случая. В структуре ис-

**Таблица 1.** Распределение пациентов с психоневрологическими расстройствами по полу в зависимости от года наблюдения

Год наблюдения	Пол исследуемых				p
	Мужской		Женский		
	Абс.	%	Абс.	%	
2013	13	59,1	9	40,9	0,811
2014	11	45,8	13	54,2	
2015	15	55,6	12	44,4	
2016	10	43,5	13	56,5	
2017	16	50,0	16	50,0	
Итого	65	50,8	63	49,2	

следуемой совокупности доля мужчин и женщин была приблизительно равной, составляя 50,8 и 49,2% соответственно. Распределение пациентов по гендерному признаку в зависимости от года наблюдения представлено в табл. 1.

При сравнении пациентов по полу в зависимости от года наблюдения различия были статистически незначимы ( $p=0,811$ ), доля мужчин изменялась от 43,5% в 2016 г. до 59,1% в 2013 г.

Возраст исследуемых составил от 15 до 66 лет, медиана возраста 24 года с интерквартильным размахом от 18 до 33 лет. Медиана возраста исследуемых мужского пола составила 24 года ( $Q_1-Q_3$  18–35 лет), женского пола — также 24 года ( $Q_1-Q_3$  20,5–30,5). Различия были статистически незначимы ( $p=0,83$ ). Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от пола представлено в табл. 2.

Согласно полученным данным, среди мужчин преобладали пациенты в возрасте до 19 лет (35,4%), тогда как среди женщин — исследуемые в возрасте 20–29 лет (49,2%). Доля пациентов, принадлежащих возрастным категориям старше 30 лет, в обеих группах была существенно ниже. При сравнении мужчин и женщин по распределению на возрастные группы различия оказались статистически незначимыми ( $p=0,107$ ).

Важным фактором было наличие определённых заболеваний у исследуемых. Среди пациентов с психоневрологическими расстройствами наибольшую долю составили пациенты с диагнозами церебральный паралич (G80) — 35,9%, умственная отсталость (F70–F73) — 28,1%, шизофрения (F20) — 10,2%. На рис. 1 показана структура изучаемой совокупности по фоновым заболеваниям.

Мы также рассмотрели возрастную структуру исследуемых в зависимости от наличия у них того или иного заболевания (табл. 3).

В соответствии с полученными данными пациенты не имели существенных различий по возрастной структуре в зависимости от фонового заболевания ( $p=0,077$ ). Для нозологий, отличающихся наибольшей долей в изучаемой совокупности, был характерен молодой возраст исследуемых: доля пациентов младше 30 лет составляла от 63% при церебральном параличе (G80) до 83,4% при умственной отсталости (F70–F73). В возрасте старше 40 лет наиболее высока была доля пациентов с прочей патологией (21,2%). Сопоставимые значения возраста пациентов с различными заболеваниями позволяют не учитывать возрастной фактор при сравнении нозологических групп.

На следующем этапе исследования было проведено сравнение распространённости стоматологической патологии среди пациентов в зависимости от пола, возраста, нозологической группы заболеваний. Установлено, что кариес дентина (K01.2) присутствовал у 39 (30,5%) пациентов, необратимый пульпит (K04.0) — у 31 (24,2%), хронические формы периодонтита и их обострения (K04.5) — у 99 (77,3%) пациентов.

Мы изучили распространённость острых и хронических форм стоматологической патологии. В табл. 4 представлены данные о частоте стоматологической патологии у пациентов в зависимости от возраста.

Проведённый с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона анализ не позволил выявить статистически значимых различий частоты стоматологических заболеваний в зависимости от возраста исследуемых ( $p > 0,05$  во всех случаях). При этом считаем необходимым отметить более высокую распространённость острых форм кариеса среди пациентов в возрасте 30–39 лет, составившую 44,0%. В других возрастных группах



**Рис. 1.** Структура исследуемой совокупности по фоновым заболеваниям

Таблица 2. Распределение исследуемых по возрастным группам в зависимости от пола

Возраст пациентов	Пол исследуемых				Всего		p
	Мужской		Женский				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Младше 20 лет	23	35,4	15	23,8	38	29,7	0,107
20–29 лет	20	30,8	31	49,2	51	39,8	
30–39 лет	14	21,5	11	17,5	25	19,5	
40–49 лет	5	7,7	1	1,6	6	4,7	
50–59 лет	3	4,6	3	4,8	6	4,7	
60 лет и старше	0	0,0	2	3,2	2	1,6	
Итого	65	100,0	63	100,0	128	100,0	—

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от наличия фоновых заболеваний

Нозологическая группа	Возраст исследуемых, полные годы								p
	<20		20–29		30–39		≥40		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Церебральный паралич	14	30,4	15	32,6	15	32,6	2	4,3	0,077
Умственная отсталость	10	27,8	20	55,6	3	8,3	3	8,3	
Шизофрения	5	38,5	4	30,8	2	15,4	2	15,4	
Прочие	9	27,3	12	36,4	5	15,2	7	21,2	

Таблица 4. Распространённость стоматологических заболеваний у пациентов в зависимости от возраста

Стоматологические заболевания	Возраст исследуемых, полные годы								p
	<20		20–29		30–39		≥40		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Кариез:	12	31,6	13	25,5	12	48,0	2	14,3	0,113
– острый	9	23,7	10	19,6	11	44,0	2	14,3	0,089
– хронический	7	18,4	8	15,7	4	16,0	2	14,3	0,981
Пульпит:	11	28,9	10	19,6	7	28,0	3	21,4	0,727
– острый	10	26,3	8	15,7	7	28,0	2	14,3	0,453
– хронический	4	10,5	5	9,8	1	4,0	1	7,1	0,805
Периодонтит:	26	68,4	43	84,3	17	68,0	13	92,9	0,098
– острый	18	47,4	35	68,6	15	60,0	11	78,6	0,109
– хронический	19	50,0	32	62,7	14	56,0	9	64,3	0,629

показатель не превышал 24%. Различия имели уровень значимости, близкий к критическому ( $p=0,089$ ).

При сравнении частоты стоматологической патологии в зависимости от фонового заболевания были установлены статистически значимые различия частоты таких заболеваний, как необратимый пульпит (K04.0) и хронический периодонтит (K04.5) ( $p=0,002$  и  $p=0,004$ ). Анализ распространённости острых и хронических форм пульпита (K04.0) показал, что выявленные различия обусловлены большей частотой острого пульпита среди пациентов с прочими

заболеваниями (39,4%) и при церебральном параличе (G80) (21,7%) и малой частотой среди пациентов с умственной отсталостью (F70–F73) (5,6%) ( $p=0,007$ ). На рис. 2 представлена распространённость острой и хронической форм пульпита (K04.0) в зависимости от фонового заболевания.

Различия, выявленные при сравнении распространённости периодонтита (K04.5), также были обусловлены прежде всего различиями частоты острой формы заболевания, принимающей наибольшие значения у пациентов с умственной отсталостью (F70–F73) (86,1%),



Рис. 2. Распространённость острых и хронических форм пульпита у пациентов при различных фоновых заболеваниях

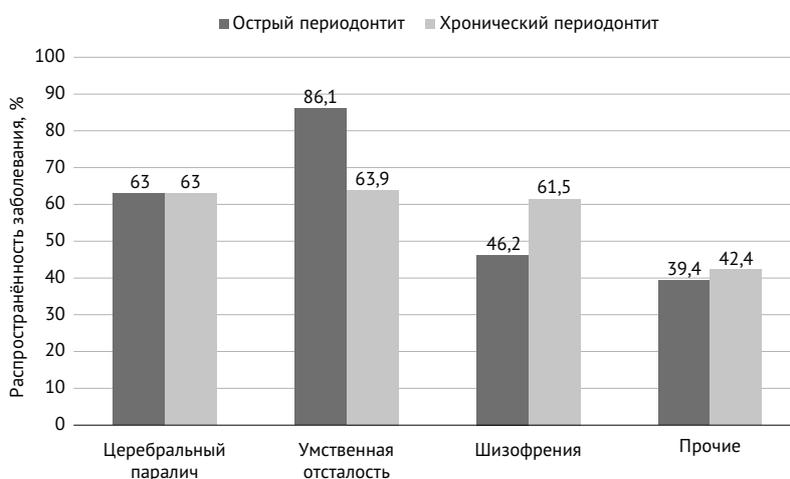


Рис. 3. Распространённость острых и хронических форм периодонтита у пациентов с психоневрологическими расстройствами

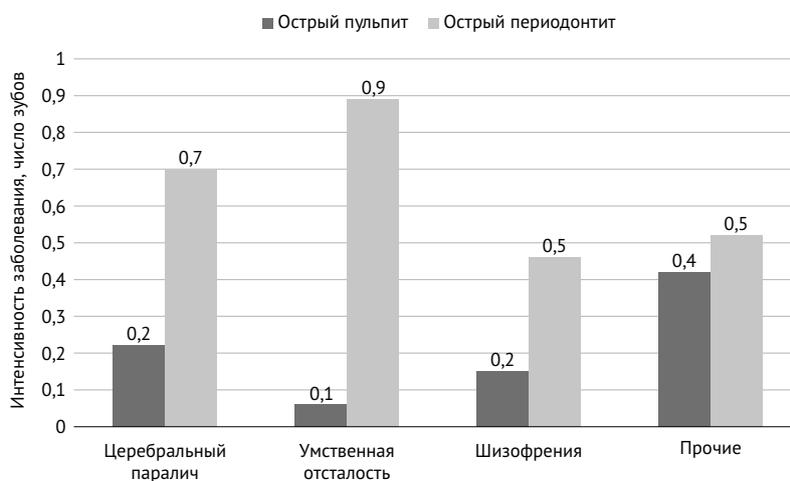


Рис. 4. Интенсивность острых форм пульпита и периодонтита у пациентов при психоневрологических расстройствах

наименьшие — при шизофрении (F20) и прочих заболеваниях (46,2 и 39,4% соответственно;  $p=0,001$ ). Распространённость острой и хронической форм периодонтита (K04.5) представлена на рис. 3.

Дополнительно было проведено сравнение интенсивности кариеса, пульпита и периодонтита в зависимости от фонового заболевания с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Согласно полученным результатам, выявлены статистически значимые различия числа зубов, поражённых острой формой необратимого пульпита (K04.0) ( $p=0,004$ ) и острой формой периодонтита (K04.5) ( $p=0,033$ ). Данный факт обусловлен существенно меньшей поражённостью необратимым пульпитом (K04.0) и более высокой — различными формами периодонтита (K04.5) у пациентов с умственной отсталостью (F70–F73). На рис. 4 представлена интенсивность острого необратимого пульпита (K04.0) и острого периодонтита (K04.5) при разных нозологиях основного заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Определены клинико-статистическая характеристика стоматологического статуса, интенсивность и распространённость стоматологических заболеваний у пациентов с психоневрологическими расстройствами, которым проводили санацию рта в условиях общего обезболивания.

2. Выявлены статистически значимые различия распространённости и интенсивности острых форм необратимого пульпита (K04.0) и периодонтита (K04.5) у пациентов с различной фоновой патологией.

3. Необратимый пульпит (K04.0) чаще встречался у пациентов с диагнозом церебральный паралич (G80) — 21,7%, тогда как у пациентов с диагнозом умственная отсталость (F70–F73) он отмечен всего в 5,6% случаев ( $p=0,007$ ).

4. Распространённость периодонтита принимала наибольшее значение у пациентов с диагнозом умственная отсталость (F70–F73) — 86,1%, промежуточное значение при диагнозе шизофрения (F20) — 46,2%, наименьшее — при прочих заболеваниях (39,4%); различия были статистически значимы ( $p=0,001$ ).

**Участие авторов.** А.Б.А. — руководитель работы, ответственный за интерпретацию полученных результатов; Д.К.Г. отвечала за сбор и обработку полученных результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вафин А.Ю., Шерпутовский В.Г., Шишмарёва Е.И. и др. *Статистика здоровья населения здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2011–2015 гг.)*. <https://library.icdc.ru/index.php/component/k2/item/6984-statistika-zdorovya-naseleniya-i-zdravookhraneniya-po-materialam-respubliki-tatarstan-za-2011-2015-gody> (дата обращения: 05.12.2019). [Vafin A.Yu., Sherputovskiy V.G., Shishmareva E.I. et al. *Statistika zdorov'ya naseleniya zdavookhraneniya (po materialam Respubliki Tatarstan za 2011–2015 gg.)*. (Statistics of population health and health-care (based on materials from the Republic of Tatarstan for 2011–2015).) Teaching Aid. Kazan. 2016. <https://library.icdc.ru/index.php/component/k2/item/6984-statistika-zdorovya-naseleniya-i-zdravookhraneniya-po-materialam-respubliki-tatarstan-za-2011-2015-gody> (access date: 05.12.2019). (In Russ.)]
2. Стош В.И., Рабинович С.А., Морозова Н.В. и др. *Общее обезболивание и седация в детской стоматологии*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 177 с. [Stosh V.I., Rabinovich S.A., Morozova N.V. *Obshchee obezbolivanie i sedatsiya v detskoj stomatologii*. *Rukovodstvo dlya vrachej*. (General anesthesia and sedation in pediatric dentistry.) 2007; 177 p. (In Russ.)]
3. Макеева И.М., Акимова И.В., Туркина А.Ю., Шафранский А.П. *Санация полости рта в условиях комбинированной анестезии*. М.: МЕДпресс-информ. 2006; 32 с. [Makeeva I.M., Akimova I.V., Turkina A.Yu. et al. *Sanatsiya polosti rta v usloviyakh kombinirovannoy anestezi*. (Dental debridement under conditions of combined anesthesia.) М.: MEDpress-iform. 2006; 32 p. (In Russ.)]
4. Абрамов А.А. *Алгоритмы работы врача-стоматолога при оказании амбулаторной стоматологической помощи детям и подросткам под общим обезболиванием*. СПб. 2005; 4–5. [Abramov A.A. *Algoritmy raboty vracha-stomatologa pri okazanii ambulatornoy sto-matologicheskoy pomoshchi detyam i podrostkam pod obshchim obezbolivaniem*. (Algorithms for the work of a dentist in providing outpatient dental care for children and adolescents under general anesthesia.) Saint Petersburg. 2005; 4–5. (In Russ.)]
5. Шайхутдинова А.И., Гилязова В.В. Анализ эффективности реабилитационных мероприятий при кариесе зубов. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (2): 235–237. [Shaikhutdinova A.I., Gilyazeva V.V. Analysis of the effectiveness of rehabilitation measures for dental caries. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (2): 235–237. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2297.
6. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика. 1998; 459 с. [Glantz S.A. *Primer of biostatistics*. 4th ed. San Francisco: University of California. 1998; 459 p. (Russ. Ed.: *Mediko-biologicheskaya statistika*. Ed. by N.E. Buzikashvili, D.V. Samoylova. Moscow: Praktika. 1998; 459 p.) (In Russ.)]
7. Campbell M.J., Machin D., Walters S.J. *Medical statistics: a textbook for the health sciences*. 4th ed. John Wiley & Sons, Ltd. 2007; 331 p.

## Причины гипокальциемии после операций на щитовидной железе

Азер Фарахим оглы Гумматов\*, Аббас Гусейн оглы Аббасов,  
Араз Камран оглы Исмаилов, Эльнур Мубариз оглы Гасымов  
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

### Реферат

**Цель.** Определить причины, влияющие на гипокальциемию, и её частоту после оперативных вмешательств на щитовидной железе.

**Методы.** Проведён анализ результатов лечения 402 больных после тиреоидэктомии, 361 (89,8%) женщины и 41 (10,2%) мужчины, за период 2015–2019 гг. Возраст пациентов составлял 14–77 лет (средний возраст  $45 \pm 27,2$  года). У больных были изучены наличие гипертиреоза, объём и вид тиреоидэктомии, наличие повторных тиреоидных операций и случайной паратиреоидэктомии, результаты паратиреоидной аутотрансплантации и патогистологические отчёты. С целью определения влияния этих факторов на гипокальциемию больные были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты ( $n=51$ , 12,7%), оперированные по поводу болезни Грейвса, во вторую ( $n=335$ , 83,3%) — по поводу узлового зоба, в третью ( $n=16$ , 4%) — по поводу рецидивного зоба. Данные, полученные во время исследования, были проанализированы с помощью компьютерной программы IBM SPSS 16.0. Проведён односторонний дисперсионный анализ — Kruskal–Wallis и Median-тест. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде у 20 (5%) больных из 402 зарегистрирована гипокальциемия, у 12 (3%) она была транзиторной, у 8 (2%) — постоянной. Послеоперационная гипокальциемия выявлена у 9 (17,6%) больных первой группы, 8 (2,4%) пациентов второй и 3 (18,8%) больных третьей группы. Гипокальциемия по поводу видов перенесённых операций была охарактеризована следующим образом: у 14 (5,3%;  $p < 0,05$ ) человек — после тотальной тиреоидэктомии, у 1 (3,2%) — после близкой к тотальной тиреоидэктомии, у 1 (16,7%) — после тотальной тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией, у 1 (20%) — после тотальной тиреоидэктомии с центральной и латеральной лимфодиссекцией, у 3 (18,8%) — после повторной операции. Послеоперационная гипокальциемия была отмечена только у 3 (18,8%) из 16 больных третьей группы, из которых у 2 (12,5%) была транзиторная гипокальциемия, у 1 (6,3%) — постоянная. У 5 из 44 больных второй группы с карциномой щитовидной железы, а также у 1 пациента третьей группы с одинаковой патологией была зафиксирована послеоперационная гипокальциемия ( $p=0,246$ ).

**Вывод.** Случаи гипокальциемии чаще встречались после операций по поводу гипертиреоза, особенно после тотальных тиреоидэктомий; в 40% случаев гипокальциемия выявлена у больных с аутотрансплантацией парашитовидной железы после случайной паратиреоидэктомии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреоидэктомия, гипокальциемия, болезнь Грейвса, гипертиреоз.

**Для цитирования:** Гумматов А.Ф., Аббасов А.Г., Исмаилов А.К., Гасымов Э.М. Причины гипокальциемии после операций на щитовидной железе. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 206–211. DOI: 10.17816/KMJ2020-206.

### Causes of hypocalcemia after thyroid surgery

A.F. Hummatov, A.H. Abbasov, A.K. Ismayilov, E.M. Gasymov  
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

### Abstract

**Aim.** To identify the causes affecting hypocalcemia and its frequency of causing after thyroidectomy.

**Methods.** The study included 402 patients after thyroidectomy, 361 (89.8%) women and 41 (10.2%) men, for the period 2015–2019. The patients were between the ages of 14 and 77 years (average  $45 \pm 27.2$  years). Patients were

tested for the presence of hyperthyroidism, the volume of tissue removed and type of thyroidectomy, presence of repeated thyroid operations and accidental parathyroidectomy, the results of parathyroid autotransplantation and pathohistological reports. To determine the effect of these factors on hypocalcemia, patients were divided into three groups. The first group included patients (n=51, 12.7%) who underwent surgery for Graves' disease, the second (n=335, 83.3%) — for nodular goiter, and the third (n=16, 4%) — for recurrent goiter. Statistical data analysis was performed with IBM SPSS 16.0. The results were analyzed by one-way analysis of variance or Kruskal–Wallis test and the median test. Results were considered statistically significant at  $p < 0.05$  (two-sided criterion).

**Results.** In the early postoperative period, 20 (5%) of 402 patients had hypocalcemia, of which 12 (3%) had transient hypocalcemia, and 8 (2%) had permanent hypocalcemia. Postoperative hypocalcemia was detected in 9 (17.6%) patients in the first group, 8 (2.4%) patients — in the second group, and 3 (18.8%) patients of the third group. Patients' hypocalcemia was characterized based on the types of operations as follows: in 14 (5.3%;  $p < 0.05$ ) patients after total thyroidectomy, in 1 (3.2%) patient after close to total thyroidectomy, in 1 (16.7%) patient after total thyroidectomy with central lymphatic dissection, in 1 (20%) patient after total thyroidectomy with central and lateral lymphatic dissection, in 3 (18.8%) patients after repeated surgery. Postoperative hypocalcemia was identified in 5 of 44 patients of the second group with thyroid carcinoma, as well as in 1 patient of the third group with the same pathology ( $p=0.246$ ).

**Conclusion.** Incidence of hypocalcemia was more frequent after surgery for hyperthyroidism, especially after total thyroidectomy; in 40% of cases, transient hypocalcemia was identified in patients with autotransplantation of the parathyroid gland after an accidental parathyroidectomy.

**Keywords:** thyroid gland, thyroidectomy, hypocalcemia, Graves' disease, hyperthyroidism.

**For citation:** Hummatov A.F., Abbasov A.H., Ismayilov A.K., Gasyimov E.M. Causes of hypocalcemia after thyroid surgery. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 206–211. DOI: 10.17816/KMJ2020-206.

Хирургические заболевания щитовидной железы находятся в первых рядах среди эндокринных заболеваний. В последние годы тиреоидэктомия (ТЭ) и её варианты заняли место среди наиболее часто выполняемых хирургических операций. Эту операцию вследствие оптимальных отдалённых результатов считают патогенетически обоснованным хирургическим методом лечения диффузного токсического зоба [1].

Большинство хирургов и онкологов при высокодифференцированном раке щитовидной железы отдают предпочтение тотальной ТЭ с центральной лимфодиссекцией (удаление VI клетчаточного пространства шеи) [2]. До середины XIX века после таких операций летальность достигала 40%, но в настоящее время этот показатель снизился практически до нуля. Серьёзные осложнения встречаются приблизительно в 2% случаев [3]. Послеоперационная гипокальциемия занимает значительное место среди осложнений. По некоторым литературным данным, частота транзиторной гипокальциемии достигает 30%, а на основании многоцентровых исследований сделан вывод, что частота продолжительной формы гипопаратиреоза доходит до 10,5% [1–4].

Гипокальциемия после тиреоидных операций становится серьёзной проблемой, беспокоящей как больных, так и лечащих их хирургов. Увеличивается время пребывания в стационаре, а также повышаются финансовые затраты, связанные с биохимическими анализами [5, 6].

Как наиболее частую причину послеоперационной гипокальциемии у больных с гипертиреозом указывают так называемый синдром «голодной кости», при котором весь внеклеточный кальций уходит на минерализацию костной ткани, у пациентов с остеодистрофией, наблюдаемой при болезни Грейвса [7–9]. По данным A. Viet и соавт. (2009), при болезни Грейвса по сравнению с другими тиреоидными видами патологии чаще встречается транзиторная гипокальциемия [9].

Другой немаловажной причиной послеоперационной гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса бывает ятрогенный гипопаратиреоз, связанный с обильным кровоснабжением и спайками между капсулой щитовидной железы и паращитовидными железами. Спайки и нарушение визуализации из-за возможного диффузного кровотечения во время диссекции тканей щитовидной железы могут приводить к паратиреоидным повреждениям [9, 10]. В современной тиреоидной хирургии с целью предупреждения такого рода повреждений рекомендовано очень скрупулёзное препарирование тканей в области паращитовидных желёз, а при необходимости применение техники гидропрепаровки для более чёткой визуализации структур [10].

Интраоперационная травматизация при мобилизации паращитовидных желёз или их случайное удаление приводят к функциональной недостаточности этого органа. Мобилизация тканей около паращитовидных желёз, особенно

попытка травматической диссекции возвратного гортанного нерва, способствует появлению в этой области венозного застоя. Венозный стаз и отёк на некоторое время снижают функционирование паращитовидных желёз, то есть послеоперационный период сопровождается гипопаратиреозом, продолжающимся одну или несколько недель [11].

По данным многих авторов, существует связь между инцидентальной паратиреоидэктомией и гипокальциемией [8, 10, 12], в таких случаях рекомендуют проводить аутотрансплантацию железы. По данным М. Uludağ и соавт. (2015), с целью уменьшения послеоперационной гипокальциемии при инцидентальной (случайной) паратиреоидэктомии (17,5%) удалённый макропрепарат следует тщательно обследовать интраоперационно. В случае обнаружения паратиреоидной ткани после «frozen section» исследования (при подозрении на злокачественность) необходимо провести паращитовидную аутотрансплантацию путём разделения железы на 1-миллиметровые фрагменты и их размещения в грудино-ключично-сосцевидную мышцу [10, 11, 13].

Постоянная гипокальциемия у нелеченых больных сопровождается такими серьёзными осложнениями, как катаракта, обездвиживание базальных ганглиев мозга и мозжечка [5]. По этой причине такие больные должны быть под особым наблюдением, у них в послеоперационном периоде уровень кальция необходимо проверять в рутинном порядке [7].

Целью нашего исследования было определение причин, влияющих на гипокальциемия и её частоту после оперативных вмешательств на щитовидной железе.

Проведены анализ и оценка результатов лечения 402 больных после ТЭ, 361 (89,8%) женщины и 41 (10,2%) мужчины, оперированных в Учебной хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета за период 2015–2019 гг. Возраст пациентов составлял 14–77 лет (в среднем  $45 \pm 27,2$  года). У больных были изучены: наличие гипертиреоза, объём и вид ТЭ, наличие повторных тиреоидных операций и инцидентальной паратиреоидэктомии, результаты паратиреоидной аутотрансплантации и патогистологические отчёты.

С целью определения влияния этих факторов на гипокальциемия больные были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты ( $n=51$ ), оперированные по поводу болезни Грейвса, во вторую ( $n=335$ ) — по поводу узлового зоба, в третью ( $n=16$ ) — по поводу рецидивного зоба.

В дооперационном периоде было проведено изучение гормонов (тиреотропный гормон, свободные трийодтиронин и тироксин), уровня кальция в плазме крови (норма 8,4–10,2 мг/дл), антител к тиреотропному гормону (норма  $<1,75$  ед./л). Также выполняли ультразвуковое исследование щитовидной железы (а при ретростернальном распространении и компьютерную томографию), больным с гипертиреозом — скинтиграфию  $^{99m}\text{Tc}$ , пациентам с клиническим и радиологическим подозрением на злокачественность — тонкоигольную аспирационную биопсию. У больных с симптомами тиреотоксикоза с помощью антитиреоидных препаратов, а в некоторых случаях и посредством сеансов плазмафереза было обеспечено эутиреоидное состояние.

На 1-й день после операции проверяли уровень общего кальция, в случаях гипокальциемии больных до выписки обследовали ежедневно, а после выписки еженедельно и через 1 мес обеспечивали динамическое наблюдение за уровнем кальция в крови. На основании данных биохимической лаборатории нашей клиники определение кальция в крови проводили по методике NM-ВАРТА с помощью анализатора Roche Cobas c311.

Данные, полученные во время исследования, были обработаны с помощью компьютерной программы IBM SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Результаты были проанализированы с помощью непараметрических статистических тестов (Kruskal–Wallis и Median-тест) на аномальное распределение. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (двусторонний критерий).

В раннем послеоперационном периоде у 20 (5%) больных из 402 выявлена гипокальциемия, у 12 (3%) — транзиторная, у 8 (2%) — постоянная. Послеоперационная гипокальциемия была зарегистрирована у 9 (17,6%) пациентов первой группы, 8 (2,4%) — второй, 3 (18,8%) — третьей группы. В числе этих 20 пациентов были 19 (13,85%) женщин и 1 (2,4%) мужчина. Между гипокальциемией и полом полученная положительная корреляция не оказалась статистически значимой ( $p=0,429$ ).

В дооперационном периоде у 344 (85,6%) больных было эутиреоидное состояние, у 58 (14,4%) был обнаружен гипертиреоз (в первой группе — у 51, во второй — у 6, в третьей — у 1 пациента). У 11 (18,9%) больных с гипертиреозом в раннем послеоперационном периоде отмечена гипокальциемия (в первой группе — у 9, во второй — у 1, в третьей — у 1 человека). Между гипокальциемией и гипертиреозом по-

лученная положительная корреляция оказалась статистически значимой ( $p=0,045$ ).

Пациентам были проведены следующие операции: 264 (65,6%) больным — тотальная ТЭ, 32 (8%) — близкая к тотальной ТЭ, 41 (10,2%) — субтотальная ТЭ, 38 (9,5%) — гемитиреоидэктомия, 6 (1,5%) — тотальная ТЭ с центральной лимфодиссекцией, 5 (1,2%) — тотальная ТЭ с центральной и латеральной лимфодиссекцией, 16 (4%) больным третьей группы — повторная ТЭ.

Гипокальциемия по поводу видов перенесённых операций была охарактеризована следующим образом: у 14 (5,3%) — после тотальной ТЭ, у 1 (3,2%) — после близкой к тотальной ТЭ, у 1 (16,7%) — после тотальной ТЭ с центральной лимфодиссекцией, у 1 (20%) — после тотальной ТЭ с центральной и латеральной лимфодиссекцией, у 3 (18,8%) — после повторной операции. В целом после всех видов тотальных ТЭ ( $n=291$ ) гипокальциемия встретилась в 6,5% ( $n=19$ ) случаев, что почти в 7 раз чаще (0,9% случаев,  $n=1$ ), чем после остальных видов оперативных вмешательств. Между гипокальциемией и видом операции полученная положительная корреляция оказалась статистически значимой ( $p=0,003$ ).

В нашем исследовании 11 (3,3%) больным второй группы была проведена лимфодиссекция, из них у 5 (45,5%) при интраоперационном исследовании удалённого материала выявлена инцидентальная паратиреоидэктомия (случайное удаление одной железы). Сразу же была проведена аутотрансплантация железы. Из этих 5 больных у 2 (40%) зарегистрирована послеоперационная транзиторная гипокальциемия. Между гипокальциемией и паратиреоидной аутотрансплантацией полученная положительная корреляция не оказалась статистически значимой ( $p=0,246$ ).

По результатам патогистологических исследований у 357 (88,8%) больных были обнаружены доброкачественные, у 45 (11,2%) — злокачественные виды патологии. Гипокальциемия зафиксирована у 17 (4,8%) больных с доброкачественными и 3 (6,7%) со злокачественными заболеваниями. Между гипокальциемией и результатами патогистологических исследований полученная положительная корреляция не оказалась статистически значимой ( $p=0,246$ ).

По причинам гипокальциемии непараметрическим статистическим тестом Spearman's Rho между полом ( $p=0,429$ ), паратиреоидной аутотрансплантацией ( $p=0,246$ ) и результатами патогистологических исследований полученная положительная корреляция не оказалась статистиче-

ски значимой, а между гипертиреозом ( $p=0,045$ ) и видом операции ( $p=0,003$ ) выявлена статистически значимая положительная корреляция.

По данным некоторых авторов, существует значимая связь между объёмом и границами ТЭ и частотой послеоперационного гипопаратиреоза. Послеоперационная гипокальциемия чаще встречается после тотальной ТЭ, гемитиреоидэктомии и билатеральной субтотальной ТЭ [1, 3]. По данным Y. Erbil и соавт. (2009), гипопаратиреоз после близкой к тотальной ТЭ встречается в 9% случаев, после тотальной ТЭ — в 26% [14], тогда как по А.М. Шулуто и соавт. (2015), после тотальной ТЭ риск развития послеоперационной гипокальциемии с клиническими симптомами составляет 19,6% [15]. С целью уменьшения гипопаратиреоза при доброкачественных заболеваниях щитовидной железы, по данным Y. Erbil, рекомендуют проводить близкую к тотальной ТЭ.

По результатам нашего исследования, гипокальциемия по поводу видов перенесённых операций была охарактеризована следующим образом: у 14 (5,3%) человек — после тотальной ТЭ, у 1 (3,2%) — после близкой к тотальной ТЭ, у 1 (16,7%) — после тотальной ТЭ с центральной лимфодиссекцией, у 1 (20%) — после тотальной ТЭ с центральной и латеральной лимфодиссекцией, у 3 (18,8%) — после повторной операции. Таким образом, объём, расширенность, травматичность и продолжительность ТЭ можно считать факторами риска, способствующими гипокальциемии. Между гипокальциемией и видом операции полученная положительная корреляция оказалась статистически значимой ( $p=0,003$ ).

По данным M. Uludağ и соавт. (2015), 28 больным, у которых была инцидентальная паратиреоидэктомия, проведена аутотрансплантация. Из них у 8 (28,6%) была отмечена послеоперационная транзиторная гипокальциемия. В нашем исследовании из 11 (3,3%) больных второй группы, которым была проведена лимфодиссекция, в 5 (45,5%) случаях из-за инцидентальной паратиреоидэктомии (случайного удаления одной железы) была выполнена аутотрансплантация. Из этих 5 больных у 2 (40%) возникла послеоперационная транзиторная гипокальциемия. Между гипокальциемией и паратиреоидной аутотрансплантацией полученная положительная корреляция не оказалась статистически значимой ( $p=0,246$ ).

Частота гипопаратиреоза после тотальной ТЭ у больных раком щитовидной железы колеблется от 0,6 до 25%. У этих больных вследствие удаления и задней капсулы железы есть

высокий риск повреждения паращитовидных желёз [3, 7, 10, 11]. В нашем исследовании у 5 из 44 пациентов второй группы с карциномой щитовидной железы, а также у 1 больного третьей группы с одинаковой патологией была отмечена послеоперационная гипокальциемия. Между гипокальциемией и результатами патогистологических исследований полученная положительная корреляция не оказалась статистически значимой ( $p=0,246$ ).

По данным различных авторов относительно первичных операций, частота гипокальциемии после повторных вмешательств встречается с частотой до 57% [13, 15, 16]. По данным Т.Н. Leferve и соавт. (2011), после повторных операций на щитовидной железе транзиторная гипокальциемия была отмечена в 5%, постоянная — в 2,5% случаев [17]. По данным Т.С. Chao (1997) и Ф. Menegaux (1997) аналогичный показатель составил 6,95 и 3,6% соответственно [16, 18]. В нашем исследовании, послеоперационная гипокальциемия была отмечена только у 3 (18,8%) из 16 больных третьей группы, из которых у 2 (12,5%) она была транзиторной, а у 1 (6,3%) — постоянной.

## ВЫВОДЫ

1. Гипокальциемия чаще встречалась после операций по поводу гипертиреоза (18,9%), особенно после тотальных тиреоидэктомий (6,5%).

2. В 40% случаев гипокальциемия отмечена у больных с аутоперитрансплантацией паращитовидной железы после инцидентальной паратиреоидэктомии. Это непосредственно связано с техническими сложностями при диссекции и возможными ятрогенными повреждениями анатомических образований, с целью предупреждения которых рекомендовано очень скрупулёзное препарирование тканей в области паращитовидной железы, а при необходимости применение техники гидропрепаровки для более чёткой визуализации структур.

**Участие авторов.** А.Ф.Г. проводил исследования и был руководителем работы, А.Г.А. участвовал в сборе литературного материала, А.К.И. отвечал за сбор и анализ результатов, Э.М.Г. участвовал в составлении статьи и переводе с азербайджанского языка, на котором изначально была оформлена данная работа.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karamanakos S.N., Markou K.B., Panagopoulos K. et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)*. 2010; 9: 318–325. DOI: 10.14310/horm.2002.1283.
2. Baldassarre R.L., Chang D.C., Brumund K.T., Bouvet M. Predictors of hypocalcemia after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *ISRN Surg*. 2012; 2012: 838614. DOI: 10.5402/2012/838614.
3. Lombardi C.P., Raffaelli M., De Crea C. et al. Complications in thyroid surgery. *Minerva. Chir.* 2007; 62: 395–408. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.020.
4. Öztürk G., Akçay M.N., Basoğlu M. et al. Thyroidectomy for benign thyroid disease in patients with advanced ages: clinical experience. *Endokrinolojide Diyalog*. 2009; 6: 14–18. DOI: 10.5505/kjms.2017.82542.
5. Pradeep P.V., Ramalingam K. Postoperative PTH measurements is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J. Surg.* 2014; 38 (3): 564–567. DOI: 10.1007/s00268-013-2350-9.
6. Lazard D.S., Godiris-Petit G., Wagner I. et al. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J. Surg.* 2012; 36 (11): 2590–2597. DOI: 10.1093/bja/aex163.
7. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желёз до и после хирургического лечения заболевания щитовидной железы. *Вестн. ОГУ*. 2010; (6): 74–77. [Zenkova A.V. Status of parathyroid glands function before and after thyroid surgery. *Vestnik OGU*. 2010; (6): 74–77. (In Russ.)]
8. Pesce C.E., Shiue Z., Tsai H.L. et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid*. 2010; 20 (11): 1279–1283. DOI: 10.1089/thy.2010.0047.
9. Biet A., Zaatari R., Strunski V. et al. Postoperative complications in total thyroidectomy for Graves' disease: comparison with multinodular benign goiter surgery. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 2009; 126: 190–195. DOI: 10.1016/j.aorl.2009.06.003.
10. Thomusch O., Machens A., Sekulla C. et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003; 133: 180–185. DOI: 10.1067/msy.2003.61.
11. Yetkin E., Makay Ö. Tiroidektomi komplikasyonları: Genel bakış. In: İşgör A., Uludağ M. (eds). *Tiroid. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.* 2013; 941–954.
12. Prazenica P., O'Driscoll K., Holy R. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery using capsular dissection technique. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; 150: 754–761. DOI: 10.1177/0194599814521365.
13. Uludağ M., Besler E., Aygün N. et al. The factors affecting the occurrence of hypocalcemia after thyroid surgery. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*. 2015; 49 (2): 101–106. DOI: 10.5350/SEMB.20140810100328.
14. Erbil Y., Barbaros U., Temel B. et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* 2009; 197: 439–446. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.032.
15. Шулуто А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е. и др. Риск гипокальциемии у больных после операций на щитовидной железе. *Хирургия*. 2015; (11): 35–40. [Shulut-

ko A.M., Semikov V.I., Qryaznov S.E. et al. Risk of hypocalcemia after thyroid surgery. *Hirurgia*. 2015; (11): 35–40. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia20151135-40.

16. Chao T.C., Jeng L.B., Lin J.D., Chen M.F. Reoperative thyroid surgery. *World J. Surg.* 1997; 21: 644–647. DOI: 10.1007/s002689900287.

17. Lefevre J.H., Amiot A., Joly F. et al. Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (12): 1792–1797. DOI: 10.1002/bjs.7655.

18. Menegaux F., Leenhardt L., Dahman M. et al. Repeated thyroid surgery. Indications and results. *Presse Med.* 1997; 26: 1850–1854. PMID: 9569907.

## Особенности психических расстройств и их коррекции у пациентов с кардиальной патологией

Александр Геннадьевич Жидяевский<sup>1\*</sup>, Владимир Давыдович Менделевич<sup>1</sup>,  
Геншат Саляхутдинович Галяутдинов<sup>1</sup>, Карина Рафатовна Ибрагимова<sup>1</sup>,  
Эльвира Бакиевна Закирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

### Реферат

В повседневной практике врач редко сталкивается только с одним определённым заболеванием, чаще к нему приходит пациент с коморбидной патологией. Такой группой сопутствующих заболеваний бывают психические расстройства. Их распространённость в кардиологической практике достигает 80%. Наиболее часто среди них встречаются аффективные, тревожные и соматизированные расстройства, а также когнитивные нарушения. В представленном обзоре рассмотрены психические расстройства, встречающиеся при таких кардиологических заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда и нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия и цереброваскулярные болезни, так как на их долю сегодня приходится наибольшее количество летальных исходов. В том числе уделено внимание синдрому старческой астении, который сопровождается когнитивными расстройствами, утратой прежних жизненных интересов и депрессией. Освещены вопросы регулярной и адекватной психофармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, которая приводит к статистически достоверному уменьшению частоты их обострений, что снижает обращаемость к врачам по поводу соматогенной симптоматики, а также позволяет улучшить прогноз основного заболевания и достоверно снизить смертность. Отмечено, что врач при выборе терапии должен принимать во внимание тот факт, что у современных кардиологических препаратов существуют эффекты, которые способны вызывать побочные явления в виде психических расстройств. Понимание процессов формирования и возникновения психических заболеваний у пациента с сердечно-сосудистой патологией, а также методов их коррекции может повысить эффективность проводимой терапии и улучшить прогноз основного заболевания.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, психические заболевания, психофармакотерапия.

**Для цитирования:** Жидяевский А.Г., Менделевич В.Д., Галяутдинов Г.С. и др. Особенности психических расстройств и их коррекции у пациентов с кардиальной патологией. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 212–225. DOI: 10.17816/KMJ2020-212.

### Features of mental disorders and their correction in patients with cardiac pathology

A.G. Zhidyayevskij<sup>1</sup>, V.D. Mendelevich<sup>1</sup>, G.S. Galyautdinov<sup>1</sup>, K.R. Ibragimova<sup>1</sup>, E.B. Zakirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

### Abstract

In everyday practice, the doctor rarely encounters only one specific disease, more often a patient with comorbid pathology comes to him. Such a group of concomitant diseases are mental disorders. Their prevalence in cardiology practice reaches 80%. Mood affective, anxiety and somatization disorders, as well as cognitive impairment are observed most often. The review looked at mental disorders that occur in cardiac diseases with the highest number of deaths, such as coronary heart disease, including myocardial infarction and cardiac arrhythmias, arterial hypertension and cerebrovascular diseases. Including attention is paid to the senile asthenia syndrome, which is accompanied

by cognitive impairment, loss of previous vital interests and depression. The review highlights the questions of regular and adequate psychopharmacotherapy of cardiovascular diseases, which leads to a statistically significant decrease in the frequency of their exacerbations, which reduces the number of doctors who come to see for somatogenic symptoms, and also allows to improve the prognosis of the underlying disease and significantly reduce mortality. It was observed that the doctor should take into account the fact that modern cardiological preparations have effects that can cause side effects in the form of mental disorders when choosing a therapy. Understanding the processes of formation and occurrence of mental diseases in a patient with cardiovascular pathology, as well as methods for their correction, can increase the effectiveness of the therapy and improve the prognosis of the underlying disease.

**Keywords:** cardiovascular disease, mental illness, psychopharmacotherapy.

**For citation:** Zhidyayevskij A.G., Mendeleevich V.D., Galyautdinov G.S. et al. Features of mental disorders and their correction in patients with cardiac pathology. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 212–225. DOI: 10.17816/KMJ2020-212.

В рамках повседневной практики врач всё реже сталкивается только с одним определённым заболеванием, чаще — с коморбидной патологией [1]. Одной из таких групп сопутствующих заболеваний бывают психические расстройства. Известно, что их распространённость у соматически больных, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), высока и превышает, по разным данным, в 1,5–5 раз таковую в популяции [2]. В эту группу входят разнообразные по клинической картине виды патологии, но на долю трёх из них — ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда и нарушения ритма сердца, артериальной гипертензии (АГ) и цереброваскулярных болезней, включая инсульт, — приходится около 80% летальных исходов [3].

Распространённость психических расстройств на клиническом и субсиндромальном уровнях в кардиологии составляет более 80%. Среди них преобладают аффективные, тревожные и соматизированные расстройства [4]. Кроме этого, причинами психических расстройств могут быть органические поражения головного мозга, приводящие к когнитивным нарушениям и как следствие — к деменции [5]. Это согласуется с мнениями экспертов, озвученными в рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, где важную роль уделяют когнитивным нарушениям, «старческой астении», а также острому делирию [6]. Синдром старческой астении («хрупкие» пациенты) — ключевое понятие в современной гериатрии. Этот синдром характеризуется возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, сопровождается, помимо физических инволютивных процессов, развитием когнитивных расстройств, утратой прежних жизненных интересов и депрессией [7].

**Психические расстройства при ССЗ.** Распространённость АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [8]. АГ — самостоя-

тельное заболевание и независимый фактор риска развития ССЗ вследствие большой распространённости и неудовлетворительного контроля [3]. АГ входит в перечень наиболее значимых факторов риска развития ИБС, и вопросы её терапевтической профилактики представляют собой актуальную проблему современной кардиологии [9, 10].

Психический статус пациентов с АГ имеет определённые закономерности: в начале заболевания преобладает тревожный компонент, далее к нему добавляются неврастенический, ипохондрический, депрессивный либо истерический компоненты [11]. Множество исследований подтверждает причинно-следственную связь между АГ и аффективными расстройствами [12]. Тревога и депрессия — независимые факторы риска, принимающие участие в процессе формирования АГ, влияющие на прогноз выживаемости пациентов с ССЗ [13]. Частота тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с АГ превышает таковую при других заболеваниях [14, 15].

АГ — независимый фактор риска возникновения когнитивных нарушений вне зависимости от возраста [16]. Это связано как с высокой распространённостью заболевания среди людей среднего и пожилого возраста, так и с присутствием только данному заболеванию характеру поражения сосудов головного мозга. Даже в подростковом возрасте высокие цифры артериального давления (АД) вызывают нарушение ряда познавательных функций, в частности математических и творческих [17].

Роль АГ в формировании деменции продемонстрирована в крупномасштабных исследованиях Framingham, EVA Gothenburg и Honolulu-Asia Aging Study [18–21]. Проведённые исследования наглядно показали роль АГ как основного устраняемого фактора риска развития когнитивных нарушений, а также отметили, что медикаментозно не контролируемое повышение АД — значимый фактор риска фор-

мирования таких нарушений в будущем [17]. Развитие когнитивных нарушений у пациентов с АГ может быть вызвано острыми нарушениями мозгового кровообращения, поражением белого вещества головного мозга, а также ускорением дегенеративных процессов в коре головного мозга [22].

Тревога и депрессия, а также стресс — самостоятельные факторы риска развития атеросклероза и ИБС, обуславливающие значимость изменений психического статуса [23]. Сочетание ИБС с депрессией в несколько раз ухудшает социальное функционирование пациентов по сравнению с каждым из этих заболеваний в отдельности [24].

Распространённость депрессивных расстройств у пациентов с ССЗ достигает 60% [25]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при сохранении существующих демографических тенденций, к 2020 г. ИБС и депрессии займут лидирующее положение среди всех заболеваний по числу лет сокращения трудоспособной жизни в связи с инвалидностью [26]. Предполагают наличие трёх основных причин возникновения заболевания: депрессия как психопатологическая реакция на болезнь, депрессия как прямое следствие ССЗ, депрессия как следствие побочных эффектов лечения основного заболевания (например, приём  $\beta$ -адреноблокаторов) [27].

Существуют общие генетические механизмы, которые обуславливают процесс развития депрессии и основных ССЗ, способных привести к хронической сердечной недостаточности (ХСН) [28]. Одно из ведущих звеньев формирования ХСН — полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, ассоциирующийся не только с активностью этого фермента, но и с гиперкортизолемией, являющейся в свою очередь важным звеном нейроэндокринной составляющей развития депрессии [29].

Ангиотензин II, служащий главным эффектором в ренин-ангиотензин-альдостероновом механизме, лежащем в основе развития ХСН, оказывает прямое стимулирующее действие на секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который в свою очередь становится ведущим пусковым звеном гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, доминирующей в формировании депрессии [30]. Избыточный синтез корой надпочечников альдостерона, играющего важную патофизиологическую роль в развитии АГ, ИБС и ХСН, также представляет собой характерную особенность депрессивного расстройства, поскольку у пациентов с депрессией, даже при отсутствии ССЗ, заметно повы-

шен его уровень, что позволяет назвать гиперальдостеронизм маркером депрессии [31].

ИБС, ХСН и АГ — этиологические факторы развития фибрилляции предсердий, способствующие как усилению эктопической активности, так и нарушению проводимости сердца, что ведёт к прогрессированию структурного ремоделирования ткани предсердий [32]. У пациентов с фибрилляцией предсердий часто отмечают тревожные и ипохондрические расстройства [33]. Помимо этого, в последующем, у пациентов с фибрилляцией предсердий регистрируют депрессивные расстройства, обусловленные тяжёлым течением ССЗ, приводящего в итоге к развитию ХСН [34].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и его осложнения представляют собой серьёзную проблему современной медицины, сохраняя лидирующее место в структуре смертности населения [35]. Психические расстройства у пациентов с ОИМ регистрируют в 30–50% случаев [36]. В первую очередь это связано с эмоционально-личностной реакцией пациента (страхом внезапной смерти, повторного ОИМ, потери места работы, возможной инвалидизации) на развитие данного опасного для жизни состояния. Определённое влияние на психический статус пациента имеют внешние социальные факторы, такие как реакция родственников на тяжёлое заболевание, работа медицинского персонала и др. [37].

Важно отметить, что основную долю всех психических изменений в структуре данного состояния занимают тревожные и депрессивные расстройства [38]. Клинически это проявляется повышенной раздражительностью, появлением или учащением болевых приступов, снижением переносимости физических нагрузок, нарушениями сна, учащённым сердцебиением и аритмиями, что приводит к более тяжёлому протеканию заболевания, что в свою очередь заметно удлиняет сроки терапии и последующей реабилитации таких пациентов [39].

Депрессия, по данным INTER-HEART Study, входит в тройку лидеров среди факторов риска смерти от сердечно-сосудистых событий [40]. При анализе данных о летальности после ОИМ в группах пациентов, не имеющих аффективных расстройств и страдающих депрессией, отмечено, что доля умерших в последующие 12 мес при сочетании ОИМ с депрессией в 5 раз выше, чем в группе пациентов без таких расстройств [41]. Лечение депрессии у пациентов, недавно перенёвших ОИМ, значительно снижает риск смерти, повторной реваскуляризации и уменьшает количество госпитализаций [42].

Важно отметить, что среди осложнений ОИМ прогностически важную роль отводят делирию, представляющему собой разнообразные состояния, сопровождающиеся как качественными (собственно делирий, аменция, онейроид), так и количественными (оглушение, сопор, кома) расстройствами сознания, а также связанным с ним нарушениям когнитивных и других психических функций [43]. Делирий способен привести к отягощению соматической патологии по причине сложности его диагностики и лечения. Его рассматривают как существенный неблагоприятный фактор клинического прогноза основного заболевания, что обосновано чётко установленной связью между развитием данного состояния в раннем периоде ОИМ и летальностью у этой группы больных [44].

Факторы, определяющие развитие делирия при ОИМ, — распространённость поражения миокарда, состояние его сократительной способности, ухудшение реологических свойств, изменение газового состава крови на фоне снижения или отсутствия цереброваскулярного резерва, а также определённую роль вносят осознание пациентом своей болезни, резкое ограничение физической активности, тяжёлая в психологическом плане атмосфера в отделении реанимации и полифармакотерапия [45]. Существующие данные о частоте делирия у больных ОИМ, полученные в результате отечественных исследований [46–48], заметно ниже уровня, установленного зарубежными специалистами [49, 50], что, возможно, обусловлено более тщательным диагностическим поиском, а также включением данного осложнения в структуру диагноза основного заболевания. Группа пациентов с делирием характеризуется пожилым возрастом, наличием отягощённого неврологического анамнеза и высоким значением риска ТИМІ [51] наступления летального исхода в ближайшие 30 сут [45].

Прослеживается тесная связь между центральной нервной системой и иммунной системой [52, 53]. Известно, что в патогенезе атеросклероза значительную роль играет воспаление [54]. Роль воспалительных процессов в развитии депрессии — проблема, которая, вероятно, получила наибольшее внимание [55]. Выдвигают теории, согласно которым повышенный уровень провоспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок [56], интерлейкин-6 [57], фактор некроза опухоли  $\alpha$  [58], был зарегистрирован у людей с депрессией в большей степени, чем у здоровых, независимо от соматических заболеваний [59].

**Принципы медикаментозной терапии психических расстройств в кардиологии.** Впервые в России порядок применения психофармакотерапии для лечения и профилактики психических расстройств у пациентов с ССЗ был описан в «Руководстве по первичной медико-санитарной помощи», где указано, что коррекцию и терапию нетяжёлых форм депрессии способен проводить врач общей практики [60]. При этом продолжительность профилактической психофармакотерапии у пациентов с ССЗ определяется динамикой психопатологических расстройств [61].

В основе развития депрессии и ССЗ лежат близкие по механизмам патофизиологические процессы, что позволяет предполагать возможную взаимосвязь между этими состояниями и их взаимное потенцирующее действие. Так, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, которые служат основным классом препаратов в лечении АГ [62] и ИБС [63], способны оказывать антидепрессивное и противотревожное действие, что опосредованно подтверждает общность патогенетических механизмов, лежащих в основе ССЗ и депрессии [64]. У пациентов с ИБС, даже в случае отсутствия клинически выраженных симптомов депрессии, назначение антидепрессантов улучшает прогноз основного заболевания и выживаемость [65], что может быть обусловлено как соматизированным характером, так и влиянием препаратов на звенья патогенеза ССЗ [66].

Существует общеизвестная классификация применяемых групп психофармакологических препаратов, таких как антипсихотики (нейролептики), анксиолитики (транквилизаторы), антидепрессанты (тимоаналептики), ноотропы и вещества с ноотропным компонентом действия, стимуляторы и нормотимики [67].

Большое значение имеет комплексная терапия АГ, включающая целевое воздействие на аффективные расстройства, коморбидные АГ [68]. С этой целью применяют группу антидепрессантов и предполагают, что их эффект обусловлен уменьшением патологической активности симпатoadренальной системы [69]. Наиболее известна классификация антидепрессантов, которая делит их на три группы [70]:

1) средства, блокирующие нейрональный захват моноаминов — неизбирательного действия (трициклические антидепрессанты), блокирующие нейрональный захват серотонина и норадреналина (амитриптилин, имипрамин), и препараты избирательного действия — блокирующие нейрональный захват серотонина (флуоксетин), норадреналина (мапротилин);

– ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) — неизбирательного действия (ниаламид, трансамин), ингибирующие МАО-А и МАО-В, и избирательного действия — ингибирующие МАО-А (моклобемид);

– агонисты рецепторов моноаминов — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (миртазапин, миансерин), а также специфические серотонинергические антидепрессанты (тразодон, нефазадон).

Важно отметить, что применение трициклических антидепрессантов в средних терапевтических дозах способно вызвать у пациентов удлинение интервалов  $Q-T$ ,  $QRS$ ,  $P-Q$  на электрокардиограмме, тахикардию, ортостатическую гипотензию, особенно у пожилых; также возможны повышенная сонливость, снижение концентрации внимания и интеллектуальной деятельности, что сопряжено с их влиянием на центральные  $\alpha$ -адренорецепторы, серотониновые, мускариновые и гистаминовые  $H_1$ -рецепторы [71].

К группе антидепрессантов нового поколения относится селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралин, который обладает высокой антидепрессивной активностью и не имеет побочных эффектов, характерных для трициклических антидепрессантов. Побочные эффекты данной группы препаратов редки и, как правило, не требуют их отмены [72–74]. Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным действием [71]. Существуют сведения об отсутствии отрицательного влияния сертралина на сердечно-сосудистую систему [75, 76].

В ходе изучения влияния комплексной терапии гипотензивными средствами (каптоприлом или метопрололом) и антидепрессантами группы СИОЗС на клиническое состояние, АД и функциональное состояние миокарда у пациентов с АГ и сопутствующими аффективными расстройствами была отмечена положительная динамика у пациентов, принимавших антидепрессанты. Она сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, хотя приём антидепрессантов продолжался лишь 3 мес [69]. Уменьшение индекса относительной толщины стенок, в соответствии с данными литературы [77], свидетельствует о ремоделировании левого желудочка. В проведённом исследовании [69] степень его снижения была заметной у больных, получавших гипотензивные средства в сочетании с антидепрессантами, что является результатом значительного снижения активности ренин-ангиотензиновой и симпати-

адреналовой систем при использовании антидепрессантов в комплексном лечении.

Существуют данные, демонстрирующие, что некоторые антидепрессанты обладают антиаритмическим эффектом [78, 79]. Так, препараты группы трициклических антидепрессантов способны уменьшать внутрисердечную проводимость, а также возбудимость желудочков и ингибировать эктопическую активность, задерживать деполяризацию предсердий и желудочков, тем самым увеличивать интервалы  $Q-T$ ,  $P-Q$ ,  $QRS$  и уменьшать амплитуду волны  $T$  [80]. В свою очередь препараты группы СИОЗС, не обладая таким эффектом, способны повышать концентрацию в крови некоторых антиаритмических препаратов [81].

В настоящее время препаратами выбора для купирования делирия у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда служат группа бензодиазепинов и производные бутирофенона — по отдельности либо в комбинации [45]. Непрерывное введение седативных препаратов приводит к более надёжному и предсказуемому анксиолитическому эффекту с максимальной выгодой и минимальными побочными эффектами у пациентов с ОИМ [46, 49].

Важным аспектом профилактики когнитивных нарушений у пациентов с высоким АД, помимо немедикаментозных, служит адекватная антигипертензивная терапия [81]. Нейропсихологические исследования у пациентов с АГ демонстрируют, что нормализация АД вследствие антигипертензивной терапии приводит к заметному улучшению когнитивных функций даже при небольших (3–6 мес) сроках лечения [82]. Отмечают достаточно большую эффективность современных антигипертензивных препаратов — блокаторов рецепторов ангиотензина II (олмесартан), которые, помимо эффективного контроля АД, способны благоприятно воздействовать на органы-мишени, а также замедлять прогрессирование когнитивных нарушений и развитие деменции [83]. Схожим эффектом обладает терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом в комбинации с индапамидом [84].

Важно отметить, что на стадии выраженных когнитивных нарушений необходимы психосоциальные и поведенческие воздействия, которые необходимо начать как можно раньше после установления диагноза [85]. Для коррекции когнитивных и поведенческих нарушений можно использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил), которые представляют собой препараты заместительной терапии в лечении болезни

Альцгеймера<sup>1</sup> в лёгкой и умеренной степени, что связано с наличием холинергического дефицита [86], в меньшей степени они помогают при лёгкой и умеренной сосудистой и смешанной деменции [87].

Другим препаратом, который можно использовать для коррекции таких расстройств, служит мемантин — неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов), эффективность которого в отношении коррекции когнитивных функций у пациентов с лёгкой и умеренной степенью сосудистой деменции была доказана в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [88, 89]. На стадии умеренной и выраженной деменции возможна комбинация мемантина и ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы [90]. В метаанализе эффективности церебролизина, включавшем результаты шести исследований, было установлено, что препарат оказывает положительное действие на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией [91]. Пациентам со старческой астенией также рекомендовано назначение мемантина или ингибиторов ацетилхолинэстеразы [92, 93].

Важнейшие условия применения антидепрессантов в практике кардиолога — их переносимость, отсутствие побочных эффектов, безопасность при передозировке, удобство использования, минимальные изменения поведения и минимальный риск нежелательных взаимодействий с другими препаратами [94]. Этот риск сводится к минимуму при использовании препаратов группы СИОЗС, а также обратимых ингибиторов МАО типа А и селективных стимуляторов обратного захвата серотонина. Несколько больший уровень риска обуславливают ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, атипичные антидепрессанты, трициклические антидепрессанты в небольших дозах. Такие антидепрессанты, как ниламид, исключены из практики психофармакотерапии из-за высокой кардиотоксичности [95].

Антидепрессанты из группы СИОЗС превосходят трициклические антидепрессанты как препараты первой линии для терапии кардиологических больных с сопутствующими депрессивными расстройствами ввиду того, что сопоставимо одинаковая эффективность, но лучшая переносимость и большая безопасность делают

их более подходящими в практике врача [96]. СИОЗС имеют незначительную антигистаминную и антихолинергическую активность, не обладают адренергическими свойствами и предположительно способны ингибировать агрегацию тромбоцитов, тем самым увеличивая время кровотечения. Также они легко дозируются и не влияют на эффективность антигипертензивной, антиангинальной и антиаритмической терапии, на сократимость и проводимость сердечной мышцы, АД, однако эпизодически способны уменьшать частоту сердечных сокращений. Кроме того, эти препараты оказывают не только антидепрессивное, но и противотревожное действие, в связи с чем успешно применимы при наличии у больных с депрессией сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов [75]. У больных после ОИМ они снижают риск повторного инфаркта, общей смертности и смертности от повторного острого коронарного события в сравнении с не получавшими СИОЗС пациентами [97]. Отмечено позитивное влияние сертралина на когнитивный статус пациента, что позволяет рассматривать его как препарат выбора при терапии «сосудистой» депрессии с признаками нарушения когнитивных функций [26]. Врачи в США чаще всего назначают сертралин при диагностировании депрессии у кардиологических больных [39].

Распространённость депрессии повышается с возрастом ввиду того, что она часто имеет общую патогенетическую связь со старческой астенией [7]. Таким пациентам при выявлении депрессии рекомендовано назначение СИОЗС или неселективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве препаратов первой линии [98]. При выборе между двумя группами препаратов СИОЗС предпочтительны ввиду их лучшей переносимости по сравнению с другими антидепрессантами [99].

Применение бензодиазепиновых транквилизаторов способствует снижению соматовегетативных расстройств у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и позволяет добиться положительных результатов при профилактике приступов нарушений ритма сердца [100]. Наличие вегетативных нарушений при патологии сердца служит патогенетической основой для использования в комплексной терапии препаратов, сочетающих анксиолитические, противотревожные свойства, и средств, нормализующих вегетативный дисбаланс [101]. Существует большое количество таких препаратов, но с точки зрения практикующего врача и применения препарата

<sup>1</sup>Примечание редакции. Альцхаймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер, что не совсем верно.

у кардиологического больного конкурентным преимуществом обладает тетраметилтетраазо-бициклооктандион, обладающий выраженными анксиолитическими, вегетостабилизирующими, стресс-протективными и антиоксидантными свойствами, а также высокой безопасностью (является производным бициклических биомочевин и близок к естественным метаболитам пуринового обмена) [72, 102]. Комбинация препарата с антиаритмическими средствами способствует уменьшению вегетативного дисбаланса, что снижает аритмогенную готовность миокарда [103].

Важно отметить, что регулярная психотерапия и адекватная фармакотерапия в профилактических целях у кардиологических больных в течение 0,5–1,5 года статистически достоверно приводит к снижению частоты обострений ССЗ, таких как приступы стенокардии, гипертонические кризы, пароксизмы аритмии, усиление симптомов ХСН, что заметно снижает обращаемость к врачам по поводу не обусловленной объективной по данным лабораторных, физикальных и инструментальных обследований тяжестью заболевания соматогенной симптоматики (например, сенестопатии, кардиалгии, цефалгии, панические атаки, «предобморочные» состояния, синдром гипервентиляции и астения) [104].

**Отрицательные психотропные эффекты некоторых кардиологических препаратов.** В глобальной базе данных Vigibase ВОЗ регистрируют все случаи психических побочных эффектов лекарственных препаратов [105]. В группу таких побочных явлений базы входит большой перечень расстройств. Одним из самых частых побочных действий при назначении тех или иных кардиологических препаратов бывает продепрессивный эффект, вызываемый так называемые «ятрогенные депрессии» [72]. Изучение таких побочных эффектов началось с гипотензивных препаратов, таких как препарат раувольфии резерпин (Laffer F., Esselier A., 1953), что положило начало ряду публикаций о регистрации их для пациентов. Однако в результате последующих контролируемых исследований было установлено, что вероятность появления депрессивных эпизодов не превышает таковую при применении других гипотензивных средств [106].

В настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторы занимают прочное место в ряду препаратов первой линии при лечении ХСН, эффективно замедляя прогрессирование болезни, снижая количество госпитализаций и улучшая прогноз у тяжёлых больных [107]. В списке побочных действий

препаратов группы значится депрессия. Исследования в данной области демонстрируют противоречивые результаты. Первое сообщение сделал H.J. Waal [108], отметив высокий уровень депрессии среди группы гипертоников, использующих пропранолол. В последующих исследованиях отмечен продепрессивный эффект только липофильных блокаторов — пропранолола [109] и тимолола [110]. Были предложены механизмы, обуславливающие такого рода эффект:

– центрально-опосредованный специфический  $\beta$ -адренергический механизм, когда  $\beta$ -адреноблокаторы, проникающие в мозг в достаточном количестве (особенно липофильные), связываются с адренергическими рецепторами [111];

– центрально-опосредованный специфический серотонинергический механизм:  $\beta$ -адреноблокаторы, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, также (1) связываются с неадренергическими (например, серотонинергическими) рецепторами, (2) мешают прохождению сигнала в неадренергические пути, (3) нарушают активность и реактивность в контролируемых сетях этими путями, таким образом нарушая поведенческие/нейропсихологические механизмы [112];

– центрально-опосредованный неспецифический механизм:  $\beta$ -адреноблокаторы, проникающие в мозг через гематоэнцефалический барьер, подавляют наиболее чувствительные нейроны центральной нервной системы благодаря их мембраностабилизирующим свойствам (предотвращают возбуждение нейронов);

– периферический механизм подразумевает изменения  $\beta$ -адреноблокаторами автономной активности на периферии, сигналы затем передаются в центральную нервную систему для изменения функционирования различных центральных механизмов (систем) [113].

Значимость того или иного механизма зависит от фармакологических характеристик препарата, в частности степени липофильности, сродства к неадренергическим рецепторам, мембраностабилизирующих свойств, а также дозы [114]. В связи с низким методологическим качеством проведённых в данной области исследований были предприняты новые попытки изучить эту группу лекарственных средств, в результате которых по данным современных систематических исследований и метаанализов не выявлено значимого увеличения признаков депрессии у таких людей независимо от фармакологических особенностей препаратов [114]. Примером тому служат результаты последнего плацебо-контролируемого исследования, которое наглядно

демонстрирует, что депрессия в период применения препаратов чаще встречается в группе плацебо, чем в контрольной группе [115].

По мнению некоторых авторов, блокаторы кальциевых каналов также обладают продепрессивным действием [116]. Последующие исследования отвергли это утверждение и продемонстрировали обратный результат [117], а также установили, что выраженность таких эффектов существенно ниже, чем у  $\beta$ -адреноблокаторов [118]. У ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в базе ADR также зарегистрированы случаи депрессивных явлений. Предприняты попытки связать депрессию и применение этой группы лекарств [119]. Итогом длительных исследований стало заключение, что сам по себе приём препаратов скорее наоборот корректирует депрессивные симптомы, улучшает фон настроения и когнитивные функции [120].

Описаны случаи, когда приём статинов пациентами с первичной гиперхолестеринемией вызвал депрессивные симптомы, суицидальные идеи и навязчивые мысли [121]. Новозеландский центр для мониторинга нежелательных реакций (CARM) зарегистрировал 203 сообщения о психиатрических побочных эффектах, связанных с приёмом статинов (20,5% общего числа сообщений связано с симвастатином, аторвастатином, флувастатином и правастатином). В отчёты включены расстройства настроения, когнитивные нарушения, нарушения сна, восприятия и другие реакции (астения, усталость, вялость, недомогание, сонливость) [122].

Патофизиологический механизм развития побочных действий с точки зрения возможности развития депрессии объясняли снижением уровня серотонина, нейростероидов и полиненасыщенных жирных кислот в коре головного мозга в результате снижения уровня холестерина [123–125]. Впоследствии, после более глубокого анализа побочных действий статинов, было выявлено, что не существует значительного риска побочных эффектов по сравнению с другими препаратами, но есть возможность развития бессонницы [126]. Существует мнение, что статины положительно влияют на когнитивные функции и снижают риск развития деменции [127], а также в силу своих противовоспалительных свойств и в комбинации с препаратами СИОЗС способны оказывать некоторый антидепрессивный эффект [128].

Рассматривая другие психические побочные эффекты, можно привести в пример случаи дигиталисной интоксикации с развитием острых психотических явлений в связи с сильным (на 60% и более) угнетением  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в кар-

диомиоцитах и центральной нервной системе [129]. Из антиаритмических средств случаи развития острых психотических явлений описаны для дизопирамида [130] и лидокаина, который, помимо этого, при превышении концентрации в крови привёл к побочным эффектам в виде нарастающей тревоги, изменения настроения и появления галлюцинаций [131].

Ж.К. Kahn описал случай развития острого психоза на фоне приёма нифедипина у 84-летнего мужчины, симптомы которого исчезли после отмены препарата. Автор связывал данное состояние с нарушением синтеза нейромедиаторов, в частности катехоламинов, избыточной дофаминергической активностью и повышением активности тирозингидроксилазы [132].

Среди новейших лекарственных средств, используемых в кардиологической практике, существует препарат entresto (валсартан + сакубитрил), который замедляет деградацию эндогенных натрийуретических пептидов, тем самым усиливая их полезные сердечно-сосудистые эффекты. Однако в некоторых исследованиях на моделях животных [133, 134] выявлено, что сакубитрил может способствовать нейрональной дисфункции и когнитивным нарушениям у пациентов с ХСН вследствие возможного ингибирования неприлизина на уровне центральной нервной системы. Крупномасштабные исследования, такие как PARAGON [135] и PARADISE-MI [136], сегодня занимаются изучением данного вопроса. Существующие на сегодня результаты одного ретроспективного когортного исследования, проведённого с целью выявления эффектов, которые оказывает сакубитрил/валсартан на когнитивные функции у пациентов с ХСН, принимающих данный препарат не менее 3 мес, не подтверждают предполагаемое вредное влияние [137].

Таким образом, следует подчеркнуть, что понимание процессов формирования и возникновения психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также методов их коррекции может повысить эффективность проводимой терапии и улучшить прогноз основного заболевания [138].

**Участие авторов.** А.Г.Ж. обобщил исследование и сформировал текст; В.Д.М. и Г.С.Г. — руководители работы, К.Р.И. и Э.Б.З. проводили сбор и анализ литературы.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шарабчиев Ю.Т., Антипов В.В., Антипова С.И. Коморбидность — актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. *Мед. новости*. 2014; (8): 6–11. [Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. Comorbidity is an actual scientific and practical problem of the 21st century medicine. *Meditsinskie novosti*. 2014; (8): 6–11. (In Russ.)]
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2017; 16 (6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Чазова И.Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Аналитич. вестн.* 2015; (44): 4–8. [Chazova I.E. The experience of dealing with cardiovascular diseases in Russia. *Analiticheskiy vestnik*. 2015; (44): 4–8. (In Russ.)]
4. Андрищенко А.В. Распространённость и структура психических расстройств в общей медицине. *Психич. расстройства в общей мед.* 2011; 1: 14–27. [Andryushchenko A.V. Prevalence and structure of mental disorders in general medicine. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2011; 1: 14–27. (In Russ.)]
5. Roxanne T., Nicholas D.G., Mudassar B.H. et al. The burden and trends of psychiatric co-morbidities amongst patients with cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2014; 398–399. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.062.
6. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. Клинические рекомендации. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Рос. кардиол. ж.* 2017; (1): 7–81. [Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200.] DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». *Старческая астения*. Клинические рекомендации. 2018; 157 с. [Obshcherossiyskaya aobshchestvennaya organizatsiya “Rossiyskaya assotsiatsiya gerontologov i geriatrov”. *Starshchaya asteniya. Klinicheskie rekomendatsii*. (Clinical recommendations. Senile asthenia. All-Russian Public Organization “Russian Association of Gerontologists and Geriatricians”) 2018; 157 p. (In Russ.)]
8. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310 (9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
9. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22 (1): 11–19. DOI: 10.1097/01.hjh.0000098149.7095679.
10. Hajjar J., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003; 290 (2): 199–206. DOI: 10.1001/jama.290.2.199.
11. Айвазян Т.А. Основные принципы психокоррекции при гипертонической болезни. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2002; (1): 5–7. [Ayvazyan T.A. Basic principles of psychocorrection in hypertensive disease. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2002; (1): 5–7. (In Russ.)]
12. Laine H., Katoh C., Luotolahti M. et al. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1999; 100: 2425–2430. DOI: 10.1161/01.cir.100.24.2425.
13. Благовидова О.Б., Михайлов В.И., Островский А.Б., Губанов А.В. Коррекция психосоматических нарушений при гипертонической болезни. *Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и неврологии*. Сб. научн. тр. М. — Хабаровск, 1998; 70–75. [Blagovidova O.B., Mikhaylov V.I., Ostrovskiy A.B., Gubanov A.V. Correction of psychosomatic disorders in hypertension. *Aktual'nye problemy psikhiiatrii, narkologii i nevrologii*. Sbornik nauchnykh trudov. Moskva — Khabarovsk, 1998; 70–75. (In Russ.)]
14. Lasnier C., Marey C., Lapeyre G. et al. Cardiovascular tolerance to tianeptine. *PresseMed.* 1991; 20 (37): 1858–1863. (In French). PMID: 1836619.
15. Недоступ А.В., Фёдорова В.И., Линевиц А.Ю. и др. Тревожно-депрессивные и нейромедиаторные нарушения у больных гипертонической болезнью, влияние на них терапии ципрамилом. *Терапевтический архив*. 2005; (11): 55–62. [Nedostup A.V., Fedorova V.I., Linevich A.Yu. et al. Anxiodepressive and neuromediator disorders in hypertensive patients. Effects of cypamil therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; (11): 55–62. (In Russ.)]
16. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347 (9009): 11301. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90608-x.
17. Шишкова В.Н. Профилактика деменции у пациентов с артериальной гипертензией. *Трудный пациент*. 2014; (4): 26–32. [Shishkova V.N. Prevention of dementia in patients with arterial hypertension. *Trudnyy patsient*. 2014; (4): 26–32. (In Russ.)]
18. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138 (6): 353–364. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868.
19. Tzourio C., Dufouil C., Ducimetiere P. et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiol. Vasc. Aging. Neurol.* 1999; 53 (9): 1948–1952. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1948.
20. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12 (1): 33–39. DOI: 10.1159/000051233.
21. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995; 274 (23): 1846–1851. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00096-8.
22. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42 (9): 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e318229949.
23. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология*. 2002; (4): 86–90. [Pogosova G.V. Depression — A novel risk factor of ischemic heart disease and predictor of coronary death. *Kardiologiya*. 2002; (4): 86–90. (In Russ.)]
24. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных. *Практич. ангиол.* 2006; (3): 28–32. [Ushkalo-

lova E.A., Ushkalova A.V. Efficacy and safety of antidepressants in cardiac patients. *Prakticheskaya angiologiya*. 2006; (3): 28–32. (In Russ.)]

25. Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. *Практикующий врач сегодня*. 2002; (2): 31–32. [Krasnov V.N. Depression and cardiovascular disease. *Praktikuyushchiy vrach segodnya*. 2002; (2): 31–32. (In Russ.)]

26. Всемирная организация здравоохранения. *Доклад о состоянии здравоохранения в мире*. Нью-Йорк. 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89126> (дата обращения: 01.09.2019). [World Health Organization. *World Health Report*. New York. 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89126> (access data: 01.09.2019). (In Russ.)]

27. Котов А.М., Стоцкий А.Д., Колесников Д.Б. Антидепрессанты в кардиологии. *Клин. мед.* 2012; (10): 11–16. [Kotov A.M., Stotskiy A.D., Kolesnikov D.B. Antidepressants in cardiology. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; (10): 11–16. (In Russ.)]

28. Lowe G.D., Lee A.J., Rumley A. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Brit. J. Haematol.* 1997; 96 (1). 168–173. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.8532481.x.

29. Scherrer J.F., Xian H., Bucholz K.K. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosomat. Med.* 2003; 65 (4): 548–557. DOI: 10.1097/01.psy.0000077507.29863.cb.

30. Baghai T.C. Polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol. Psychiatry*. 2006; 11: 1003–1015. DOI: 10.1038/sj.mp.4001884.

31. Галаяудинов Г.С., Лонкин М.А. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2015; 8 (1): 69–77. [Galyautdinov G.S., Lonkin M.A. Cognitive impairment in chronic heart failure. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (1): 69–77. (In Russ.)]

32. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Рос. кардиол. ж.* 2017; (7): 7–86. [Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50 (5): e1–e88. Epub 2016 Sep. 23. (Russ. Ed.: Rekomendatsii ESC po lecheniyu pacientov s fibrillyatsiey predserdiy, razrabotannye sovместno s EACTS. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017; (7): 7–86 (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.

33. Kang Y. Effect of uncertainty on depression in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2006; 21 (2): 83–87. DOI: 10.1111/j.0889-7204.2006.04810.x.

34. Медведев В.Е., Зверев К.В., Епифанов А.В. Психосоматические корреляции при фибрилляции предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (4): 45–49. [Medvedev V.E., Zverev K.V., Epifanov A.V. Psychosomatic correlations in atrial fibrillations. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2011; 3 (4): 45–49. (In Russ.)]

35. Марков В.А., Максимов И.В., Рябов В.В. и др. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский мед. ж. (Томск)*. 2007; (3): 10–16. [Markov V.A., Maksimov I.V., Ryabov V.V. et al. New points of view acute coronary syndrome treatment. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2007; (3): 10–16. (In Russ.)]

36. Bankier B., Januzzi J.L., Littman A.B. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2004; 66: 645–650. DOI: 10.1097/01.psy.0000138126.90551.62.

37. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. и др. Влияние препарата феназепам на уровень тревоги и депрессии, показатели сна, нарушение ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда. *Сибирский мед. ж. (Томск)*. 2012; 27 (2): 45–49. [Polikarpov L.S., Derevyannykh E.V., Yaskevich R.A. et al. Effect of phenazepam on anxiety, depression, sleep quality, and cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2012; 27 (2): 45–49. (In Russ.)]

38. Lesperance F., Frasrance S.N., Talajic M. et al. Five year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 105: 1049–1053. DOI: 10.1016/S1062-1458(02)00771-7.

39. O'Connor C.M., Glassman A.H., Harrison D.J. Pharmacoeconomic analysis of sertraline treatment of depression in patients with unstable angina or a recent myocardial infarction. *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66: 346–352. DOI: 10.4088/jcp.v66n0311.

40. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

41. Смулевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психич. расстройства в общей мед.* 2013; (4): 4–9. [Smulevich A.B. Depression in cardiovascular diseases. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2013; (4): 4–9. (In Russ.)]

42. Mazza M., Lotrionte M., Biondi-Zoccai G. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24 (12): 85–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-1-45-50.

43. Vihang N.V. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association. 2000; 255 p.

44. Гринберг М.Л., Габинский Я.Л. Острые психозы в реанимационном периоде лечения инфаркта миокарда. *Кардиоваск. терап. и профил.* 2006; 5 (7): 50–55. [Grinberg M.L., Gabinskiy Ya.L. Acute psychoses in reanimation period of acute myocardial infarction treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (7): 50–55. (In Russ.)]

45. Максимов А.И. Делирий в остром периоде Q-инфаркта миокарда. *Сибирский мед. ж. (Томск)*. 2011; 26 (1): 58–63. [Maksimov A.I. Delirium in the acute period of Q-myocardial infarction. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2011; 26 (1-1): 58–63. (In Russ.)]

46. Заболотских И.Б., Песняк Е.В. *Седация в интенсивной терапии*. Петрозаводск: ИнтелТек. 2007; 79 с. [Zabolotskikh I.B., Pesnyak E.V. *Sedatsiya v intensivnoy terapii*. (Sedation in intensive care.) Petrozavodsk: Intel-Tek. 2007; 79 p. (In Russ.)]

47. Кузнецов Ю.А. Клиника и лечение психических расстройств в остром периоде инфаркта миокарда. *Клин. мед.* 1982; (7): 75–77. [Kuznetsov Yu.A. Clinic and treatment of mental disorders in the acute period of myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina*. 1982; (7): 75–77. (In Russ.)]

48. Трубников Г.В., Зорина З.Н. Острые психозы при инфаркте миокарда. *Кардиология*. 1973; (9): 76–81. [Trubnikov G.V., Zorina Z.N. Acute psychosis in myocardial infarction. *Kardiologiya*. 1973; (9): 76–81. (In Russ.)]
49. Trzepacz P., Breitbart W., Franklin J.H. et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am. J. Psychiatry*. 1999; 156: 1–20.
50. Ouimet S., Kavanagh B.P., Gottfried S.B. et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 66–73. DOI: 10.1007/s00134-006-0399-8.
51. Brilakis E.S., Mavrogiorgos N.C., Kopecky S.L. et al. Validation of the TIMI risk score for ST-elevation acute myocardial infarction in a community-based coronary care unit registry. *Circulation*. 2001; 104: 380.
52. Schwartz M., Moalem G., Leibowitz-Amit R., Cohen I.R. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci*. 1999; 22: 295–299. DOI: 10.1016/S0166-2236(99)01405-8.
53. Kokaia Z., Martino G., Schwartz M., Lindvall O. Cross-talk between neural stem cells and immune cells: the key to better brain repair? *Nat. Neurosci*. 2012; 15: 1078–1087. DOI: 10.1038/nn.3163.
54. Orekhov A., Oishi Y., Nikiforov N. et al. Transcriptome analysis revealed inflammatory genes responsible for foam cell formation. *Atherosclerosis*. 2018; 275: 116. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.329.
55. Smith R.S. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*. 199; 35: 298–306.
56. Wium-Andersen M.K., Orsted D.D., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73,131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70: 176–184. DOI: 10.1016/S0924-9338(12)75652-3.
57. Dahl J., Ormstad H., Aass H.C. et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 45: 77–86. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.019.
58. Liu Y., Ho R.C., Mak A. Interleukin [IL]-6, tumour necrosis factor alpha [TNF-alpha] and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord*. 2012; 139: 230–239. DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.003.
59. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med*. 2009; 71: 171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
60. Баранов А.А., Денисов И.Н., Чучалин А.Г. и др. *Руководство по первичной медико-санитарной помощи*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006; 1541 с. [Baranov A.A., Denisov I.N., Chuchalin A.G. et al. *Rukovodstvo po pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi*. (Primary Health Care Guide.) М.: GEOTAR-Media. 2006; 1541 p. (In Russ.)]
61. Смулевич А.Б., Медведев В.Э. Терапия психических расстройств у больных с инфарктом миокарда. В кн.: Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. *Острый коронарный синдром*. М.: МИА. 2010; 333–347. [Smulevich A.B., Medvedev V.Eh. Terapiya psikhicheskikh rasstroystv u bol'nykh s infarktom miokarda. In: Syrkin A.L., Novikova N.A., Terekhin S.A. *Ostryy koronarnyy sindrom*. (Therapy of mental disorders in patients with myocardial infarction. In: Syrkin A.L., Novikova N.A., Terekhin S.A. Acute coronary syndrome.) М.: MIA. 2010; 333–347. (In Russ.)]
62. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (3): 351–358. [Ionov M.V., Zvartau N.Eh., Konradi A.O. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. *Arterial hypertension*. 2018; 24 (3): 351–358. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358.
63. Российское кардиологическое общество, Национальное общество по изучению атеросклероза. *Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца*. 2016; 56 с. [Russian Cardiology Society, National Society for the Study of Atherosclerosis. *Clinical recommendations. Stable ischemic heart disease*. 2016; 56 p. (In Russ.)]
64. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. *Диагностика и лечение депрессий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы*. Учеб. пособие. М.: Анахарсис. 2006; 58 с. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V. *Diagnostika i lechenie depressiy pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy*. (Diagnosis and treatment of depression in diseases of the cardiovascular system.) Uchebnoe posobie. М.: Anakharsis. 2006; 58 p. (In Russ.)]
65. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. *Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Учеб. пособие. М.: Анахарсис. 2006; 112 с. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Shkol'nik E.L., Yushchuk E.N. *Depressiya i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' pri serdechno-sosudistyykh zabolevaniyakh*. (Depression and chronic heart failure in cardiovascular diseases.) М.: Anakharsis. 2006; 112 p. (In Russ.)]
66. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. *Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии*. 2-е изд. М.: Анахарсис. 2009; 200 с. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Shkol'nik E.L., Yushchuk E.N. *Depressivnye i trevozhnye rasstroïstva v kardiologii*. (Depressive and anxiety disorders in cardiology.) 2nd ed. М.: Anakharsis. 2009; 200 p. (In Russ.)]
67. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. *Клиническая фармакология*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 976 с. [Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. *Klinicheskaya farmakologiya*. National'noe rukovodstvo. (Clinical pharmacology. National guide.) М.: GEOTAR-Media. 2014; 976 p. (In Russ.)]
68. Румянцева Г.М., Милопольская И.М., Грушков А.В. и др. Эффективность лечения препаратом танакан больных с психоорганическим синдромом пограничного уровня, получивших в прошлом различные дозы ионизирующего облучения. *Рос. психиатрич. ж.* 1999; (1): 31–36. [Rumyantseva G.M., Milopol'skaya I.M., Grushkov A.V. et al. The effectiveness of Tanakan treatment of patients with borderline level psycho-organic syndrome who have received various doses of ionizing radiation in the past. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 1999; (1): 31–36. (In Russ.)]
69. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Нестерова Е.А. и др. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне комбинированной терапии гипотензивными препаратами и антидепрессантами. *Рациональн. фармакотерап. в кардиол.* 2008; (3): 76–82. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Nesterova E.A. et al. Influence of combined antihypertensive and antidepressant therapy on left ventricular remodeling in

patients with arterial hypertension, anxiety and depression. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2008; (3): 76–82. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-3-76-82.

70. Харкевич Д.А. *Фармакология*. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 908 с. [Kharkevich D.A. *Farmakologiya*. (Pharmacology.) 10nd ed. M.: GEOTAR-Media. 2010; 908 p. (In Russ.)]

71. Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Терапевтические аспекты. *Consil. med.* 2006; 8 (5): 118–123. [Pogosova G.V. Psychoemotional disorders in cardiovascular diseases. Therapeutic aspects. *Consilium medicum*. 2006; 8 (5): 118–123. (In Russ.)]

72. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 45 (8): 37–43. [Oganov R.G., Pogosova G.V., Shal'nova S.A., Deev A.D. Depressive disorders in general medical practice in КОМПАС Study: Outlook of a cardiologist. *Kardiologiya*. 2005; 45 (8): 37–43. (In Russ.)]

73. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицинской практике*. М.: МИА. 2000; 256. [Smulevich A.B. *Depressii v obshchemeditsinskoy praktike*. (Depression in general medical practice.) M.: MIA. 2000; 256 p. (In Russ.)]

74. Балунов О.А., Захаров Д.В., Мокшанцев П.С. и др. Лечение постинсультной депрессии в раннем восстановительном периоде: опыт применения сертралина. *Клин. фармакол. тер.* 2005; 14 (2): 90–92. [Balunov O.A., Zakharov D.V., Mokshantsev P.S. et al. Treatment of post-stroke depression in the early recovery period: experience with sertraline. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005; 14 (2): 90–92. (In Russ.)]

75. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M. et al. Sertraline treatment of major depression in patient with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002; 288: 701–709. DOI: 10.1001/jama.288.6.701.

76. Андрусенко М.П., Шишенин В.С., Яковлева О.Б. Использование тianeptina при лечении поздних депрессий. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999; 99 (2): 25–30. [Andrusenko M.P., Shishenin V.S., Yakovleva O.B. The use of tianeptine in the treatment of late-life depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999; 99 (2): 25–30. (In Russ.)]

77. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

78. Finch S.J., van Zyl L.T. Cardioversion of persistent atrial arrhythmia after treatment with venlafaxine in successful management of major depression and posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics*. 2006; 47 (6): 533–536. DOI: 10.1176/appi.psy.47.6.533.

79. Shirayama T., Sakamoto T., Sakatani T. et al. Usefulness of paroxetine in depressed men with paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1749–1751. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.038.

80. Roose S.P., Spatz E. Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *New York: College of Physicians and Surgeons, Columbia University*. 1999; 60 (9): 2674. DOI: 10.2165/00002018-199920050-00006.

81. McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L. et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001; 142 (4): 617–623. DOI: 10.1067/mhj.2001.116766.

82. Старчина Ю.А., Парфёнов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенёвших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*. 2005; (15): 39–44. [Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. Cognitive functions and emotional state of stroke patients with antihypertensive therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't*. 2005; (15): 39–44. (In Russ.)]

83. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M. Blockade of AT-receptors Pro-1 tects the blood-brain barrier and improves cognition in dahl salt-sensitive hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*. 2011; 24: 362–368. DOI: 10.1038/ajh.2010.241.

84. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358 (9287): 1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.

85. Парфёнов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертонии. *Нервные болезни*. 2015; (1): 16–22. [Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive impairment and their treatment for arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015; (1): 16–22. (In Russ.)]

86. Qaseem A., Snow A., Cross T. et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the american college of physicians and the american academy of family physicians. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 370–378. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008.

87. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin. Interv. Aging*. 2007; 2 (3): 327–335. PMID: 18044183.

88. Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A., MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 297–305.

89. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; 33 (7): 1834–1839. DOI: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49.

90. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet. Neurol.* 2007; 6 (9): 782–792. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3.

91. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (1): CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2.

92. Wirth Y., Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2014; 37 (1–2): 71–85. DOI: 10.1159/000353801.

93. Di Santo S.G., Prinelli F., Adorni F. et al. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 35 (2): 349–361. DOI: 10.3233/JAD-122140.

94. Довженко Т.В., Майчук Е.Ю. Кардиалгический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические: психопатологические, терапевтические аспекты. *Русский мед. ж.* 2001; (25): 1192–1196. [Dovzhenko T.V., Maychuk E.Yu. Chest pain in cardiovascular diseases of various origins. Clinical: psy-

chopathological, therapeutic aspects. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; (25): 1192–1196. (In Russ.)]

95. Александров А.А. Применение антидепрессантов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиол. в Беларуси*. 2009; (1): 75–83. [Aleksandrov A.A. Use of antidepressants in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya v Belarusi*. 2009; (1): 75–83. (In Russ.)]

96. Jiang W., Davidson J.R. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 2005; 150 (5): 871–881. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.041.

97. Mohapatra P.K., Nilamadhab K., Mrutyunjaya B. Effectiveness of sertraline in treatment of depression in a consecutive sample of patients with acute myocardial infarction: six month prospective study on outcome. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Hlth*. 2005; 1: 26. DOI: 10.1186/1745-0179-1-26.

98. Alamo C., López-Muñoz F., García-García P., García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*. 2014; 14 (4): 261–268. DOI: 10.1111/psyg.12057.

99. MacQueen G.M., Frey B.N., Ismail Z. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Canad. J. Psychiatry*. 2016; 61 (9): 588–603. DOI: 10.1177/0706743716660033.

100. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Попова Е.А. и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий. *Психич. расстройства в общ. мед.* 2007; (4): 10–14. [Syrkin A.L., Kopylov F.Yu., Popova E.A. et al. Mental disorders at different stages of the course of atrial fibrillation. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2007; (4): 10–14. (In Russ.)]

101. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. *Кардиология*. 2004; (1): 88–92. [Pogosova G.V. Depression in cardiac patients: current state of the problem and treatment approaches. *Kardiologiya*. 2004; (1): 88–92. (In Russ.)]

102. Зимакова И.Е., Валимухаметова Д.А., Заиконникова И.В. и др. Средство для лечения кардиалгий и лёгких форм ишемической болезни сердца «мебикар». Авторское свидетельство СССР №366709, кл. А 61 К 31/12, 1972. Бюлл. №3 от 23.01.1985. [Zimakova I.E., Valimukhametova D.A., Zaikonnikova I.V. et al. *Sredstvo dlya lecheniya kardialgiy i legkikh form ishemicheskoy bolezni serdtsa "mebikar"*. USSR Author's Certificates №366709, class A 61 K 31/12, 1972. Bull. №3 from 23.01.1985. (In Russ.)]

103. Василец Л.М., Туев А.В., Вышенская А.Ю. и др. Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: влияние адаптола на вариабельность ритма сердца и аритмогенную готовность. *Кардиол. и сердечно-сосуд. хир.* 2011; 4 (3): 68–72. [Vasilets L.M., Tudev A.V., Vyshenskaya A.Yu. et al. Ventricular pre-excitation syndrome and phenomena: impact of adaptol on cardiac rhythm variability and arrhythmic readiness. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2011; 4 (3): 68–72. (In Russ.)]

104. Медведев В.Э., Чобану И.К., Фролова В.И. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Арх. внутренней мед.* 2013; (5): 61–66. [Medvedev V.Eh., Chobanu I.K., Frolova V.I. et al. The effectiveness of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular disease. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; (5): 61–66. (In Russ.)]

105. *VigiAccess TM*. <http://www.vigiaccess.org>. (дата обращения: 20.08.2019). [*VigiAccess TM*. <http://www.vigiaccess.org>. (access data: 20.08.2019.)]

106. Prisant L.M., Spruill W.J., Fincham J.E. et al. Depression associated with antihypertensive drugs. *J. Fam. Pract.* 1991; 33 (5): 481–485. PMID: 1682414.

107. Беловол А.Н. Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности. *Світ медицини та біології*. 2012; (1): 7–13. [Belovol A.N. Clinical pharmacology of beta-blockers in chronic heart failure. *Svit meditsini ta biologii*. 2012; (1): 7–13. (In Ukr.)]

108. Waal H.J. Propranolol-induced depression. *Brit. Med. J.* 1967; 2: 50. DOI: 10.1136/bmj.2.5548.372-b.

109. Cremona-Barbaro A. Propranolol and depression. *Lancet*. 1983; 321: 185. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92786-1.

110. Nolan B.T. Acute suicidal depression associated with use of timolol. *JAMA*. 1982; 247: 1567. DOI: 10.1001/jama.1982.03320360019022.

111. Pazos A., Probst A., Palacios J.M. Beta-adrenoceptor subtypes in the human brain: autoradiographic localization. *Brain Res.* 1985; 358: 324–328. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90977-1.

112. Direct evidence for an interaction of beta-adrenergic blockers with the 5-HT receptor. *Nature*. 1977; 267: 289–290. DOI: 10.1038/267289a0.

113. Koella W.P. CNS-related (side-) effects of betablockers with special reference to mechanisms of action. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 28: 55–63. DOI: 10.1007/bf00543711.

114. Daniëlle E.P., Jerry R., Rudolf A.B. et al. A review on the putative association between beta blockers and depression. *Heart Failure Clin.* 2011; 7: 89–99. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.08.006.

115. Anthony J.B., Nabeela Z., Graham D.C. et al. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: Recommendations for patient information. *Intern. J. Cardiol.* 2013; 168: 3572–3579. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.068.

116. Dassylva B. Verapamil may cause depression. *Canad. J. Psychiatry*. 1993; 38 (4): 299–300.

117. Wilson D.L., Ried L.D. Identifying iatrogenic depression using confirmatory factor analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in patients prescribed a verapamil-sustained-release-led or atenolol-led hypertension treatment strategy. *Res. Soc. Admin. Pharmac.* 2012; 8 (4): 309–320. DOI: 10.1016/j.sapharm.2011.08.002.

118. Lindberg G., Bingefors K., Ranstam J. et al. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *Brit. Med. J.* 1998; 316: 741–745. DOI: 10.1136/bmj.316.7133.741.

119. McMahon T. Bipolar affective symptoms associated with use of captopril and abrupt withdrawal of pargyline and propranolol. *Am. J. Psychiatry*. 1985; 142 (6): 759–760. DOI: 10.1176/ajp.142.6.759.

120. Braszko J.J., Karwowska-Polecka W., Halicka D. et al. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2003; 14 (4): 323–343. DOI: 10.1515/JBCPP.2003.14.4.323.

121. Lechleitner M., Hoppichler F., Konwalinka G. et al. Depressive symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin. *Lancet*. 1992; 340 (8824): 910. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93318-H.

122. Tatley M., Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Safety*. 2007; 30: 195–201. DOI: 10.2165/00002018-200730030-00003.

123. Fawcett J., Busch K.A., Jacobs D. et al. Suicide: a four-pathway clinical-biochemical model. *Ann. NY*

*Acad. Sci.* 1997; 836: 288–301. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70222-6.

124. You H., Lu W., Zhao S. et al. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 1467–1476. DOI: 10.1517/14656566.2013.803067.

125. Conklin S.M., Harris J.I., Manuck S.B. et al. Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Res.* 2007; 152: 1–10. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.10.006.

126. Tuccori M., Lapi F., Testi A. et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Safety.* 2008; 31: 1115–1123. DOI: 10.2165/0002018-200831120-00007.

127. Zhang X., Wen J., Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (30): e11304. DOI: 10.1097/MD.00000000000011304.

128. Köhler-Forsberg O., Gasse C., Berk M., Østergaard S.D. Do statins have antidepressant effects? *CNS Drugs.* 2017; 31 (5): 335–343. DOI: 10.1007/s40263-017-0422-3.

129. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Использование сердечных гликозидов (сообщение 12). *Сибирский мед. ж.* 2007; (8): 85–89. [Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. The use of cardiac glycosides (the message 12). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; (8): 85–89. (In Russ.)]

130. Padfield P.L., Smith D.A., Fitzsimons E.J., McCruden D.C. Disopyramide and acute psychosis. *Lancet.* 1977; 1 (8022): 1152. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)92410-2.

131. Saravay S.M., Marke J., Steinberg M.D., Rabiner C.J. “Doom anxiety” and delirium in lidocaine toxicity. *Am. J. Psychiatry.* 1987; 144 (2): 159–163. DOI: 10.1176/ajp.144.2.159.

132. Kahn J.K. Nifedipine-associated acute psychosis. *Am. J. Med.* 1986; 81 (4): 705–706. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90745-5.

133. Guan H., Liu Y., Daily A. et al. Peripherally expressed neprilysin reduces brain amyloid burden: a novel approach for treating Alzheimer’s disease. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87 (06): 1462–1473. DOI: 10.1002/jnr.21944.

134. Kanemitsu H., Tomiyama T., Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci. Lett.* 2003; 350: 113–116. DOI: 10.1016/s0304-3940(03)00898-x.

135. Solomon S.D., Rizkala A.R., Gong J. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (7): 471–482. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.

136. Iskandar Z.M., Lang C.C. Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients. *Drugs Today.* 2017; 53 (10): 545–551. DOI: 10.1358/dot.2017.53.10.2722396.

137. De Vecchis R., Ariano C., Di Biase G., Noutsias M. Cognitive performance of patients with chronic heart failure on sacubitril/valsartan: A retrospective cohort study. *Herz.* 2019; 44 (6): 534–540. DOI: 10.1007/s00059-018-4683-5.

138. Whalley B., Thompson D.R., Taylor R.S. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int. J. Behav. Med.* 2014; 21 (1): 109–121. DOI: 10.1007/s12529-012-9282-x.

## Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов

Азнаур Казимович Эбзеев\*

Ставропольский государственный медицинский университет,  
г. Ставрополь, Россия

### Реферат

Обзор литературы посвящён последним разработкам в изучении проблемы остеонекроза челюстей у онкологических пациентов, принимающих бисфосфонаты. Назначение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета — оправданная и необходимая мера. Действие бисфосфонатов приводит к тому, что костная ткань становится более прочной, однако значительно теряет способность к ремоделированию, а соответственно и к репарации, становится уязвимой к механической травме и бактериальной инвазии. Уникальные анатомические и физиологические особенности челюстных костей обуславливают их избирательное поражение. Заболевание характеризуется прогрессирующим некрозом челюстной кости, хроническим воспалением окружающих тканей, осложнениями в виде патологического перелома и стойкого ороантрального соустья, отягощает хронический болевой синдром, приводит к ухудшению качества жизни больных. Возникновение бисфосфонатного остеонекроза челюстей — мультифакторный процесс. Наиболее часто встречается при длительном приёме препаратов золедроновой кислоты на фоне предшествовавшего удаления зуба. Неоспорим факт увеличения роста частоты остеонекроза по объективным причинам, главные из которых — рост онкологической заболеваемости, увеличение продолжительности жизни онкологических больных и необходимости в их терапии бисфосфонатами. В статье проанализированы литературные сведения о причинах заболевания, факторах риска и патогенезе заболевания. Приведены данные о частоте остеонекроза челюстей в разных странах. Освещены перспективные разработки и обобщены сведения об уже существующих методах диагностики бисфосфонатного остеонекроза челюстей. Рассмотрены вопросы о ключевых подходах в лечении заболевания, а также о новых экспериментальных методиках. Сформулированы основные проблемы профилактики бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

**Ключевые слова:** остеонекроз, челюсть, бисфосфонаты.

**Для цитирования:** Эбзеев А.К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.

### Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients

A.K. Ebzeev

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

### Abstract

This literature review focuses on the latest advances in the study of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. Prescribing bisphosphonates for the treatment of metastatic bone disease is justifiable and unavoidable measure. The action of bisphosphonates leads to increase in bone tissue strength, but significantly suppressing normal bone remodelling, essential for repair, and becomes vulnerable to mechanical trauma and bacterial invasion. The unique anatomical and physiological features of the jaw bones determine their selective damage. The disease is characterized by progressive jaw necrosis, chronic inflammation of the surrounding tissues complicated by a pathological fracture and persistent oroantral fistula, which aggravates chronic pain and leads to a deterioration in the quality of life of patients. The occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a multifactorial process. Most often, it occurs in patients with long term treatment with zoledronic acid preparations against after tooth extraction. The fact of an increase in the incidence of osteonecrosis is undeniable for objective reasons, the main of which are an increase in cancer, an increase in the life expectancy of cancer patients

and their need for bisphosphonate therapy. In the article, it was analyzed the latest scientific reports on the causes of the disease, risk factors and the pathogenesis of the disease. Data on the frequency of jaw osteonecrosis in different countries are presented. It was shown promising developments and summarizes information on existing methods for diagnosing jaw bisphosphonate osteonecrosis. Questions about the key approaches in the treatment of the disease, as well as about new experimental techniques, are examined. The main problems of the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws are formulated.

**Keywords:** osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ.

**For citation:** Ebzeev A.K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.

В онкологической практике бисфосфонаты применяют в комплексной терапии костных метастазов, синдрома злокачественной гиперкальциемии, остеопороза у онкологических больных старше 65 лет и на фоне овариальной супрессии, гормон-депривационной терапии, длительного приёма глюкокортикоидов [1]. В нашей стране и за рубежом бисфосфонаты назначают практически всем пациентам с выявленными костными метастазами [2, 3].

На сегодняшний день общепринято определение бисфосфонатного остеонекроза челюстей (БОНЧ), сформулированное Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов в 2014 г., как осложнение терапии бисфосфонатами, характеризующееся омертвением и оголением участка челюстной кости, которое сохраняется более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [4].

Частота БОНЧ у онкологических пациентов зависит от множества факторов: типа препарата, способа его введения, длительности терапии, наличия несанированных очагов инфекции в полости рта, пользования зубными протезами, хирургических вмешательств в полости рта, сопутствующей патологии (например, сахарный диабет, анемия и лейкопения, гипертоническая болезнь, вторичный иммунодефицит) [5]. Чаще всего описывают возникновение патологического процесса на фоне внутривенного применения препаратов золедроновой кислоты приблизительно в течение 2 лет, основной фактор риска — экстракция зуба [6, 7].

Данные о частоте БОНЧ несколько различаются по оценкам исследователей различных стран: 2,6% — в Мексике [8], 3,6% — в Швеции [9], около 4% — в Италии [10], около 6% — в Норвегии [11], 6,7% — в США [12], 15% — в Канаде [6], около 17% — в Германии [13], а в Японии, где активно исследуют проблему осложнений бисфосфонатотерапии, в 2018 г. было зарегистрировано приблизительно 20-кратное увеличение количества случаев БОНЧ по срав-

нению с опросом 2011 г., что в итоге составило около 18% [7]. В России распространённость БОНЧ у онкологических больных составляет около 10% и растёт в последние годы [14, 15].

Причины возникновения остеонекроза, вероятно, кроются в глубинных внутриклеточных и внутриядерных процессах кости на фоне действия бисфосфонатов и развития характерных остеокластических аномалий. По данным исследований последних лет, NFATc1 (ядерный фактор активированных Т-клеток) и карбоангидразу II считают основными активаторами остеокластов, в то время как BCL6 (ядерный фосфобелок) действует как супрессор остеокластов [16].

Бисфосфонаты — представители «первой линии» препаратов, действие которых направлено против остеокласт-опосредованной потери костной массы путём подавления экспрессии генов NFATc1 и карбоангидразы II, а также активации BCL6 [17], следующее поколение — ингибиторы RANKL — моноклональные антитела (денозумаб и его аналоги) — также вызывают остеонекроз челюстных костей [18]. Кроме того, доказаны антиангиогенные свойства бисфосфонатов и их роль в патогенезе БОНЧ [19], негативное воздействие на слизистую оболочку полости рта [20].

Уникальные особенности челюстных костей обуславливают их избирательное поражение: наличие интенсивных процессов ремоделирования (физиологическая подвижность зубов, потеря зубов в разные возрастные периоды), закисление среды полости рта при приёме пищи и воспалительных процессах, — всё это способствует адгезии и накоплению бисфосфонатов в костной ткани челюстей [6, 15, 18].

Наибольшую диагностическую ценность при БОНЧ имеют современные рентгенологические методы исследования — мультиспиральная компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография и магнитно-резонансная томография лицевого скелета [21]. Рентгенологические признаки БОНЧ при начальных стадиях процесса разно-

образны: «пустые» лунки без признаков остеолизиса, очаги деструкции и резорбции костной ткани, не имеющие отношения к периапикальным тканям [22], утолщение кортикальных пластинок, уменьшение размера периодонтальной щели, уменьшение в диаметре отверстий выхода сосудисто-нервных пучков верхней и нижней челюстей [23], признаки неполноценной секвестрации [7]. Для поздних стадий характерен деструктивный процесс, распространяющийся за пределы альвеолярной части кости: поражение ветви нижнего края нижней челюсти, деструкция стенок верхнечелюстных околоносовых пазух и скуловой кости, наличие рентгенологических признаков патологического перелома нижней челюсти, ороантрального и ороназального соустьев [24].

Из новых методов диагностики БОНЧ в России описаны метод трансиллюминационной компрессионной ангиотензометрии губных и лицевых артерий [25], диагностическая эндоваскулярная реография при обширных остеонекротических поражениях челюстей [26].

Морфологическое исследование при БОНЧ признано обязательным при условии получения гистологических образцов от пациентов для обязательного исключения метастатического процесса в челюстных костях [4, 18, 19]. Обобщённое описание патогистологической картины при БОНЧ выглядит так: некротические фрагменты челюсти с признаками острого и хронического воспаления кости — инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, нейтрофилами, бактериальные колонии, чаще всего представленные актиномицетами [27].

Микробиологическое исследование служит важным диагностическим этапом в обследовании пациентов с БОНЧ. Доказано, что основные пародонтальные патогены (*Porphyromonas*, *Lactobacillus*, *Tannerella*, *Prevotella*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Streptococcus* и *Fusobacterium*), а также банальная микрофлора полости рта (*Streptococcus hominis* и *Streptococcus mitis*, сапрофитные нейссерии, пептострептококки, а при обострении воспалительного процесса — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) с их малой чувствительностью к антибактериальной терапии обуславливают трудности купирования воспалительного процесса при БОНЧ [28, 29].

На сегодняшний день доказали свою эффективность методики биохимического скрининга для пациентов с БОНЧ — определение уровней  $\beta$ -cross laps, тартрат-резистентной кислой фосфатазы, остеокальцина [30], позволяющих

проводить мониторинг основных параметров ремоделирования на любом этапе лечения [31].

Главный принцип консервативной терапии при БОНЧ — использование антибактериальных и антисептических средств [32]. Установлена эффективность следующих антибиотиков: защищённые пенициллины, цiproфлоксацин, левофлоксацин, доксициклин, клиндамицин, метронидазол в течение 7–14–21 дня, при обязательном проведении профилактики грибковой инфекции [33].

Наиболее часто выполняемыми видами вмешательства при БОНЧ с доказанной эффективностью служат операции секвестрэктомии и резекции в пределах здоровой челюстной кости [18, 34]. При выполнении обширных резекций, помимо тяжести самой операции и послеоперационного периода, для больного основной проблемой становится сложность реконструктивно-пластического этапа [35, 36].

В литературе описано использование различных экспериментальных и вспомогательных методик лечения при БОНЧ: флюоресцентная хирургия [37], антимикробная фотодинамическая терапия [38], эндоскопические технологии [39], вакуум-терапия [40], использование пьезохирургического оборудования [41], пересадка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [42], использование аутологичного концентрата тромбоцитов [43], лазеротерапия [44], озонотерапия [45], применение пентоксифиллина и токоферола [46], сулодексида [47], терипатида [48], витамина D [49].

Несмотря на то обстоятельство, что на сегодняшний день предложено немало оригинальных протоколов лечения, в целом, к сожалению, процент излечения при БОНЧ невысок и прямо пропорционален стадии заболевания [50]. По этой причине большое внимание исследователи уделяют проблеме профилактики заболевания. Методами с доказанной эффективностью служат антибактериальная терапия перед проведением оперативных вмешательств в полости рта и отмена бисфосфонатов на весь период лечения [33]. Наиболее эффективным способом профилактики на сегодняшний день признан стоматологический скрининг пациентов перед началом приёма бисфосфонатов [51].

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В. и др. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации*. 2017; 7 (3 S2): 477–485. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V. et al. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennyye opukholy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017; 7 (3 S2): 477–485. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485.
2. Большакова С.А., Бычков Ю.М. Современные подходы в лечении метастазов в кости рака молочной железы: от бисфосфонатов к таргетной терапии. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2016; 16 (4): 1–28. [Bolshakova S.A., Bychkov Y.M. Modern treatment of breast cancer bone metastases: from bisphosphonates to targeted therapy. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii*. 2016; 16 (4): 1–28. (In Russ.)]
3. Leng S., Chen Y., Tsai W.Y. et al. Use of bisphosphonates in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; 17 (1): 22–28. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7079.
4. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw — 2014 update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 72 (10): 1938–1956. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
5. McGowan K., Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*. 2018; 24 (4): 527–536. DOI: 10.1111/odi.12708.
6. Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L. et al. Case-based review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the International recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J. Clin. Densitom.* 2017; 20 (1): 8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
7. Shibahara T., Morikawa T., Yago K. et al. National survey on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 76 (10): 2105–2112. DOI: 10.1016/j.joms.2018.04.009.
8. Cuevas-González M.V., Díaz-Aguirre C.M., Echevarría-Y-Pérez E., Cuevas-González J.C. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 42 (6): 365–369. DOI: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.365.
9. Hallmer F., Andersson G., Götrick B. et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018; 126 (6): 477–485. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.
10. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R. et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed. Res. Int.* 2018; 16; 2018: 2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924.
11. Tardast A., Sjomani R., Loes S., Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J. Appl. Oral Sci.* 2015; 23 (3): 310–314. DOI: 10.1590/1678-775720140506.
12. Dodson T.B. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27 (4): 509–516. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.003.
13. Panya S., Fliefel R., Probst F. et al. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2017; 45 (3): 357–363. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.006.
14. Виноградова Н.Г., Львов К.В., Харитонов М.П. Распространённость и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей. *Пробл. стоматол.* 2017; 13 (4): 38–42. [Vinogradova N.G., L'vov K.V., Kharitonova M.P. Prevalence and clinical features of drug-related osteonecroses of the jaws. *Problemy stomatologii*. 2017; 13 (4): 38–42. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-38-42.
15. Журавлёва М.В., Журавлёв Л.В., Фирсова И.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья). *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20 (5): 88–92. [Zhuravleva M.V., Zhuravlev L.V., Firsova I.V. Actual view on the problem of bisphosphonate related jaw osteonecrosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018; 20 (5): 88–92. (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-88-92.
16. Gross C., Weber M., Creutzburg K. et al. Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 128. DOI: 10.1186/s12967-017-1230-8.
17. Wehrhan F., Gross C., Creutzburg K. et al. Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 69. DOI: 10.1186/s12967-019-1819-1.
18. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J. Bone Miner. Metab.* 2017; 35 (1): 6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7.
19. Kim S.M., Eo M.Y., Kim Y.S., Lee S.K. Histochemical observation of bony reversal lines in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017; 123 (2): 220–228. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.09.225.
20. Рева И.В., Рева Г.В., Толмачёв В.Е. и др. Механизмы остеонекроза челюстей при mielomной болезни. *Совр. пробл. науки и образования*. 2015; 5: 167. [Reva I.V., Reva G.V., Tolmachev V.E. et al. Mechanisms of osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 167. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.128-22105.
21. Devlin H., Greenwall-Cohen J., Benton J. et al. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br. Dent. J.* 2018; 224: 26–31. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.1001.
22. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии. *Мед. визуализация*. 2016; (3): 17–27. [Zhukova N.A. Staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws inpatients with malignant tumors according multislice computed tomography. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016; (3): 17–27. (In Russ.)]
23. Goller-Bulut D., Ozcan G., Avci F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2018; 23 (3):

282–289. DOI: 10.4317/medoral.22274.

24. Kitagawa Y., Ohga N., Asaka T. et al. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.12.001.

25. Валиева М.М., Нестеров О.В., Уракова Е.В. и др. Ранняя диагностика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. *Практич. мед.* 2018; (7-2): 26–29. [Valieva M.M., Nesterov O.V., Urakova E.V. et al. Early diagnosis of bisphosphonate-related osteonecroses of a jaw. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; (7-2): 26–29. (In Russ.)]

26. Слетов А.А., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. и др. Диагностика и прогнозирование хирургического лечения пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей. *Крымский терапевтич. ж.* 2018; (1): 73–77. [Sletov A.A., Mikhal'chenko D.V., Zhidovinov A.V. et al. Diagnostics and forecasting of surgical treatment of patients with osteonecrosis and aseptic osteomyelitis of the maximum bone. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2018; (1): 73–77. (In Russ.)]

27. Manea H.C., Urechescu H.C., Balica N.C. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw — epidemiological, clinical and histopathological aspects. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59 (3): 825–831. PMID: 30534822.

28. Hallmer F., Bjornland T., Andersson G. et al. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2017; 123 (4): 436–444. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.11.011.

29. Poxleitner P., Engelhardt M., Schmelzeisen R., Voss P. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114 (5): 63–69. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063.

30. Слевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Рос. стомат. ж.* 2017; 21 (4): 197–199. [Spevak E.M., Khristoforand D.Yu., Davydov A.B. Assessment of bone metabolism in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2017; 21 (4): 197–199. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199.

31. Shin W.J., Kim C.H. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 44 (4): 174–181. DOI: 10.5125/jkaoms.2018.44.4.174.

32. Zirk M., Kreppel M., Buller J. et al. The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III — Retrospective study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2017; 45 (8): 1183–1189. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.05.027.

33. Bermúdez-Bejarano E.B., Serrera-Figallo M.A., Gutiérrez-Corrales A. et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J. Clin. Exp. Dent.* 2017; 9 (1): 141–149. DOI: 10.4317/jced.53372.

34. Lopes R.N., Rabelo G.D., Rocha A.C. et al. Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 73: 1288–1295. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.008.

35. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek J.E. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 46 (7): 871–876. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.

36. García-de Marcos J.A., Rey-Biel J. Submental perforator flap for soft-tissue reconstruction in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Craniomaxillofac.*

*Trauma Reconstr.* 2017; 10 (4): 299–305. DOI: 10.1055/s-0036-1593472.

37. Otto S., Ristow O., Pache C. et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016; 44 (8): 1073–1080. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.

38. Poli P.P., Souza F.A., Maiorana C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2018; 23: 99–101. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.

39. Procacci P., Albanese M., Trevisiol L. et al. Medication-related osteonecrosis of the posterior maxilla: surgical treatment using a combined transnasal endoscopic and intraoral approach, our experience with seven consecutive patients. *Clin. Otolaryngol.* 2018; 43 (2): 685–691. DOI: 10.1111/coa.12999.

40. Laimer J., Steinmassl O., Hechenberger M. et al. Intraoral vacuum-assisted closure therapy — A pilot study in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 75 (10): 2154–2161. DOI: 10.1016/j.joms.2017.02.033.

41. Blus C., Giannelli G., Szmukler-Moncler S., Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 21 (1): 41–48. DOI: 10.1007/s10006-016-0597-7.

42. Voss P.J., Matsumoto A., Alvarado E. et al. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology.* 2017; 105 (4): 484–493. DOI: 10.1007/s10266-017-0295-4.

43. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51 (1): 62–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.

44. Momesso G.A., de Souza Batista F.R., de Sousa C.A. et al. Successful use of lower-level laser therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Lasers Med. Sci.* 2017; 8 (4): 201–203. DOI: 10.15171/jlms.2017.37.

45. Макеева И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж. и др. Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озоном, полученным с помощью ультрафиолетового излучения. *Голова и шея.* 2017; (3): 73–75. [Makeeva I.M., Volkov A.G., Dikopova N.Zh. et al. Treatment of bisphosphonate necrosis of the jaws with ozone obtained by ultraviolet irradiation. *Head and neck.* 2017; (3): 73–75. (In Russ.)]

46. Owosho A.A., Estilo C.L., Huryn J.M. et al. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016; 122 (4): 455–459. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.06.019.

47. Петросян А.Л., Кутукова С.И., Чефу С.Г. и др. Сулодексид как выбор профилактики бисфосфонатного остеонекроза. *Смоленский мед. альманах.* 2018; (4): 118–120. [Petrosyan A.L., Kutukova S.I., Chefu S.G. et al. Sulodexide as a choice of prevention of bisphosphonate osteonecrosis. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh.* 2018; (4): 118–120. (In Russ.)]

48. Kakehashi H., Ando T., Minamizato T. et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015;

44 (12): 1558–1564. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.07.018.

49. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G. et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019; 47 (8): 1203–1208. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.007.

50. Hayashida S., Soutome S., Yanamoto S. et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related

osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32: 2022–2029. DOI: 10.1002/jbmr.3191.

51. McDonnell F., Steel C. The importance of dental screening prior to commencing anti-resorptive therapy for treatment of cancer: A case report and discussion. *Prim. Dent. J.* 2018; 7 (3): 42–45. PMID: 30428967.

## Подходы к антитромботической модификации сосудистых имплантатов

Виктория Владимировна Севостьянова,  
Евгения Олеговна Кривкина\*, Лариса Валерьевна Антонова

Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

### Реферат

Сосудистые имплантаты, контактирующие с кровью, должны обладать высокой тромборезистентностью. Однако в некоторых случаях их имплантация сопряжена с тромбообразованием и последующим нарушением проходимости кровеносного сосуда. Наиболее часто эта проблема затрагивает имплантаты, предназначенные для реконструкции сосудов малого диаметра, что связано с особенностями гемодинамики в данной части кровеносного русла. К ним можно отнести протезы кровеносных сосудов, тканеинженерные сосудистые графты и эндоваскулярные стенты. Особенности материала имплантата имеют большое значение при выборе способа его модификации с целью улучшения биосовместимости и тромборезистентности. В настоящем обзоре проанализирован современный опыт по использованию различных способов иммобилизации лекарственных препаратов к поверхности сосудистых протезов и эндоваскулярных стентов, изготовленных из стабильных и биodeградируемых полимеров. Оценена перспективность создания тромборезистентных сосудистых протезов и стентов путём совместной иммобилизации на поверхности полимерного материала лекарственных препаратов с атромбогенными свойствами и биологически активных молекул, регулирующих реакцию на инородное тело и ремоделирование имплантата. Многочисленные исследования, приведённые в настоящем обзоре, демонстрируют широкий спектр способов модификации протезов кровеносных сосудов, тканеинженерных сосудистых графтов и эндоваскулярных стентов антитромботическими препаратами для увеличения их тромборезистентности. К основным подходам антитромботической модификации можно отнести конъюгирование лекарственных средств и биологически активных молекул на поверхности имплантата. При этом новые технологии направлены не только на ингибирование процесса тромбообразования, но и на снижение интенсивности воспаления и стимуляцию восстановления сосудистой ткани.

**Ключевые слова:** сосудистые протезы, сосудистые графты, эндоваскулярные стенты, антикоагулянты, антиагреганты, тромборезистентность, биodeградируемые полимеры.

**Для цитирования:** Севостьянова В.В., Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Подходы к антитромботической модификации сосудистых имплантатов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 232–242. DOI: 10.17816/KMJ2020-232.

### Approaches to antithrombotic modification of vascular implants

V.V. Sevostyanova, E.O. Krivkina, L.V. Antonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

### Abstract

Vascular implants in contact with blood must have high thrombotic resistance. However, in some cases, their implantation is associated with thrombosis and subsequent impaired patency of the blood vessel. Most often, this problem affects implants intended for reconstruction of small diameter vessels, which is associated with hemodynamic features in this part of the bloodstream. These include blood vessel prostheses, tissue-engineered vascular grafts, and endovascular stents. The features of the implant material are of great importance when choosing a method for its modification in order to improve biocompatibility and thromboresistance. The review analyzes current experience in using various methods of immobilizing drugs to the surface of vascular prostheses and endovascular stents made from stable and biodegradable polymers. The prospects of creating thromboresistant

vascular grafts and stents by joint immobilization on the surface of the polymer material of drugs with antithrombogenic activity and biologically active molecules that regulate the reaction to a foreign body and implant remodeling were evaluated. Numerous studies in the review demonstrating a wide range of ways to modify blood vessel prostheses, tissue-engineered vascular grafts, and endovascular stents with antithrombotic drugs to increase their thrombosis resistance. The main approaches of antithrombotic modification include conjugation of drugs and biologically active molecules on the implant surface. At the same time, new technologies are aimed not only at inhibiting the process of thrombus formation, but also at reducing the intensity of the inflammation process and stimulating the reparation of vascular tissue.

**Keywords:** vascular prostheses, vascular grafts, endovascular stents, anticoagulants, antiplatelet agents, thromboresistance, biodegradable polymers.

**For citation:** Sevostyanova V.V., Krivkina E.O., Antonova L.V. Approaches to antithrombotic modification of vascular implants. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 232–242. DOI: 10.17816/KMJ2020-232.

Стеноз и окклюзия кровеносных сосудов становятся причинами или ассоциированы с рядом сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний, таких как ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, тромбоз внутренних вен и др. [1]. Хирургическое лечение данных состояний заключается в замене повреждённого кровеносного сосуда аутологичной веной или артерией, либо протезом [1]. В некоторых случаях просвет сосуда может быть восстановлен с использованием малоинвазивных процедур: баллонной дилатации и установки стента [2]. В ситуациях, требующих замены кровеносного сосуда, золотым стандартом имплантата служат аутологичные сосуды, однако они не всегда могут быть доступны вследствие их использования в более ранних операциях или атеросклеротического повреждения [1].

Альтернативой аутоветны и аутоартерии служат синтетические сосудистые протезы из полиэтилентерефталата (PET — от англ. polyethylene terephthalate, Dacron) и политетрафторэтилена (PTFE — от англ. polytetrafluoroethylene) [3]. Они демонстрируют высокую эффективность при протезировании крупных сосудов с внутренним диаметром более 6 мм. Высокая скорость кровотока в крупных сосудах, относительно инертные свойства и прочность PTFE и PET способствуют сохранению проходимости и целостности стенки данных синтетических имплантатов в условиях высокого давления. В свою очередь сосудистые протезы малого диаметра (менее 6 мм) из PTFE и PET имеют высокую склонность к тромбозу, что обусловлено низкой скоростью кровотока в этих сосудах и несоответствием комплайентности материала имплантата и комплайентности тканей кровеносного сосуда, что также становится и причиной гиперплазии неоинтимы в зоне анастомоза с последующим стенозом сосуда [3].

Ещё один вид сосудистых протезов, которые в настоящее время начинают демонстрировать положительные и многообещающие результаты в клинических испытаниях, — тканеинженерные сосудистые графты [4]. Значительный прогресс в области сосудистой тканевой инженерии позволил получить сосудистый графт малого диаметра, который обладает необходимыми механическими свойствами, имитирует структуру внеклеточного матрикса и подвергается ремоделированию с образованием тканей кровеносного сосуда при участии клеток организма. Однако ремоделирование имплантата и формирование эндотелия требуют времени, поэтому материал графта, который контактирует с кровью, также должен обладать высокой тромборезистентностью [5].

При восстановлении просвета кровеносных сосудов малоинвазивными хирургическими методами используют стенты на основе биосовместимых металлов или/и полимеров, которые доставляют в стенозированные сосуды через небольшое отверстие в бедренной артерии [2]. Эндоваскулярные стенты должны обладать ультратонкой толщиной стенки, механической прочностью и поверхностью с антитромботическими свойствами.

Таким образом, одно из главных требований, предъявляемых ко всем сосудистым имплантатам, — высокая гемосовместимость, в том числе тромборезистентность. В настоящее время существует три основные стратегии, используемые для увеличения тромборезистентности поверхностей, контактирующих с кровью. К ним относятся создание биоактивной поверхности с использованием антитромботических агентов, пассивация поверхности имплантатов гидрофильными и цвиттер-ионными полимерами, которые препятствуют контакту основного материала изделия с кровью и предотвращают неспецифическую адгезию белка, и эндотелизация внутренней поверхности имплантата [5–7].

Следует отметить, что создание эндотелиального слоя необходимо в основном при разработке тканеинженерных сосудистых графтов, тогда как две первые стратегии применимы при модификации всех типов сосудистых имплантатов.

В настоящей статье рассмотрены основные подходы к модификации поверхности сосудистых протезов, стентов и тканеинженерных сосудистых графтов с использованием антитромботических лекарственных средств и биосовместимых полимеров.

**Антитромботические лекарственные средства, используемые для модификации поверхности имплантатов.** Для увеличения гемосовместимости имплантатов, контактирующих с кровью, широко применяют антитромботические агенты, такие как антикоагулянты и антиагреганты, которые иммобилизуются на поверхности изделия. Антикоагулянты представляют группу препаратов, угнетающих активность свёртывающей системы крови и препятствующих образованию тромбов.

Наиболее используемым антитромботическим агентом для модификации сосудистых имплантатов и тканеинженерных сосудистых графтов служит гепарин. Он представляет собой антикоагулянт прямого действия, эндогенный сульфатированный гликозаминогликан, содержащийся в тучных клетках [8]. Антикоагулянтное действие гепарина обусловлено его связыванием с антитромбином III, который ингибирует активированные факторы коагуляции, в частности тромбин (фактор II), Ха, XIIa и IXa. Связывание гепарина с антитромбином III вызывает конформационное изменение, которое открывает реактивный сайт антитромбина III, в несколько раз увеличивая его способность ингибировать факторы свёртывания крови [9, 10]. Более того, гепарин взаимодействует с большим количеством факторов роста, которые имеют гепарин-связывающий домен. Системы доставки на основе этого антикоагулянта могут предотвращать ферментативную деградацию связанных факторов роста, тем самым усиливая их биологические функции [11].

Значительные перспективы применения для антитромбогенной модификации имеют и другие антикоагулянты. К примеру, гирудин, пептид, состоящий из 65 аминокислот, который служит высокоселективным прямым ингибитором тромбина, не зависит от антитромбина III или кофакторов и не инактивируется тромбоцитарным фактором 4 [12, 13]. Существуют его аналоги: лепирудин, полученный по рекомбинантной технологии из медицинской пиявки и используемый для лечения гепарин-инду-

цированной тромбоцитопении, представляющий собой полипептид из 65 аминокислот, способный прочно связываться как с каталитическим сайтом, так и с расширенным сайтом распознавания субстрата тромбина [14], а также бивалирудин, синтетический полипептид из 20 аминокислот, который напрямую ингибирует тромбин по механизму, аналогичному механизму лепирудина [15].

Увеличение тромборезистентности сосудистых имплантатов показано и при их модификации антиагрегантами, особенно в сочетании с антикоагулянтами. Наиболее известный лекарственный препарат, ингибирующий активацию и агрегацию тромбоцитов, — ацетилсалициловая кислота. Механизм её действия заключается в подавлении биосинтеза тромбоксана A<sub>2</sub>, находящегося в тромбоцитах. Кроме того, ацетилсалициловую кислоту применяют как противовоспалительное и жаропонижающее средство [16, 17]. Большой интерес исследователей в качестве антитромботического агента для обработки сосудистых протезов также вызывает илопрост, так как он не только угнетает функции тромбоцитов, но и препятствует спазму сосудов, способствуя их расширению, а также защищает эндотелий [18, 19].

Перечисленные антикоагулянты и антиагреганты активно используют при разработке сосудистых имплантатов: протезов, стентов, тканеинженерных графтов. При этом существуют различные подходы к иммобилизации лекарственных средств на поверхности изделий.

**Сосудистые имплантаты с тромборезистентными свойствами.** Имплантация любого сосудистого протеза или устройства вызывает адгезию белка на его поверхности, активирует систему комплемента и тромбоциты, а также вызывает реакцию на инородное тело [6]. Характер взаимодействия имплантата с кровью определяется главным образом его типом, свойствами материала, параметрами кровотока и местом имплантации. Также особенности материала имплантата имеют большое значение и при выборе способа его модификации с целью улучшения биосовместимости и тромборезистентности.

*Синтетические сосудистые протезы.* Синтетические протезы кровеносных сосудов на основе PTFE и Dacron обладают высокой прочностью и демонстрируют высокую эффективность при протезировании крупных сосудов, например при реконструкции аорто-подвздошного сегмента. Однако при этом протезы малого диаметра, которые имплантируют в сосуды с медленным током крови и высоким сопро-

тивлением кровотоку при аортокоронарном шунтировании, инфраингинальных и других реконструкциях, имеют плохую проходимость в результате ранних тромбозов и гиперплазии неоинтимы. Это делает необходимой дополнительную антитромботическую модификацию внутренней поверхности синтетических протезов.

Для увеличения тромборезистентности сосудистых PTFE-протезов Lin и соавт. покрывали внутреннюю поверхность имплантатов гепарином с применением технологии CARMEDA Bioactive surface (W.L. Gore & Associates, Inc. и Berlin Heart GmbH) [20]. Данная технология заключается в предварительной частичной деполимеризации нефракционированного гепарина дезаминированием азотистой кислоты, что позволяет получить молекулы гепарина с пониженной молекулярной массой, которые содержат отдельные реакционноспособные альдегидные группы. Далее на поверхности протеза формируют базальный слой, состоящий из чередующихся слоёв анионного полисахарида декстрансульфата и катионного полимера полиэтиленimina. Полученный субстрат содержит функциональные аминокислоты, которые используются для ковалентного связывания гепарина через его альдегидную группу.

Функционирование модифицированных протезов оценивали *in vivo* на модели билатерального наложения шунта на бедренную артерию собак. Каждому животному имплантировали PTFE с гепарином с одной стороны и немодифицированный PTFE — с другой стороны в качестве контроля. Исследование показало, что на поверхности протезов, содержащих антикоагулянт, адгезия тромбоцитов через 24 ч была ниже на 72% по сравнению с контролем. Также доля проходимости имплантатов с гепариновым покрытием составила 89% против 44% в контрольных образцах. Более того, иммобилизованный гепарин способствовал значительному снижению гиперплазии неоинтимы [20]. Позднее результаты были подтверждены в аналогичном длительном эксперименте с имплантацией протезов сроком на 2 года [21].

В свою очередь Al Meslmani и соавт. иммобилизовали гепарин в сочетании с коллагеном на внутренней поверхности протезов Dacron [22]. Коллаген использовали для увеличения биосовместимости имплантатов. Два вида протезов Dacron, тканый и вязанный, модифицировали в несколько этапов. Сначала на поверхность PET вводили функциональные карбоксильные группы. Далее материал подвергали реакции аминолиза с использованием

этилендиамина для получения аминокислот. Гепарин и коллаген ковалентно связывали с поверхностью PET, содержащим аминокислоты, с помощью глутарового альдегида. Данная технология присоединения позволяет сохранить активные центры гепарина доступными для связывания с антитромбином III. Модификация антикоагулянтом ингибировала адгезию тромбоцитов, а также формирование фибринового сгустка как на тканном протезе Dacron, так и на вязанном. При этом дополнительное введение коллагена на внутреннюю поверхность имплантатов стимулировало адгезию фибробластов [22].

Ещё одним из способов создания лекарственных покрытий служит использование биосовместимых полимеров в качестве носителя [23]. Так, была показана возможность гепаринизации сосудистого протеза из PTFE с использованием хитозана. Для того чтобы привязать полимер к имплантату, в молекулу хитозана предварительно вводили светочувствительную азидную группу. После чего хитозан, содержащий азидную группу, наносили на PTFE-протез и пришивали с помощью ультрафиолетового облучения. Гепарин иммобилизовали на хитозановом покрытии благодаря способности данных веществ к комплексообразованию.

Комплекс хитозан/гепарин препятствовал адгезии тромбоцитов и других клеток на внутренней поверхности протезов, что было показано в эксперименте *in vitro* после контакта имплантатов с кровью. Более того, в модифицированных PTFE-протезах, имплантированных в подкожную вену собак, не отмечали образования тромбов в просвете, но при этом наблюдали активный процесс ремоделирования стенки кондуитов, особенно на внутренней поверхности, с привлечением клеток, их пролиферацией и васкуляризацией новых тканей. Основная цель такого подхода заключается в постепенной деградации комплекса хитозан/гепарин и его замене эндотелиальным слоем [23].

Снижение уровня тромбоза PTFE-протезов отмечали также и при их модификации илопростом в сочетании с тканевым активатором плазминогена (tPA — от англ. tissue plasminogen activator), превращающим плазминоген в фибринолитический фермент плазмин [24]. Илопрост и tPA фиксировали на внутренней поверхности имплантатов с помощью сурфактанта тридодecilметиламмония хлорида, который обеспечивает нековалентное связывание лекарственных средств, имеющих отрицательный заряд. Недельный срок имплантации

модифицированных протезов в брюшную часть аорты крыс показал значительное снижение вероятности раннего тромбоза по сравнению с обычными кондуитами PTFE [24].

Интересные результаты были получены в работе Neise и соавт., которые для создания антитромботического покрытия использовали комбинацию антикоагулянта, PEG-гирудина и антиагреганта илопроста [25]. Лекарственные средства вводили в раствор биосовместимого биodeградируемого полимера, полимолочной кислоты (PLA — от англ. polylactide acid). Полученной смесью дважды обрабатывали сосудистые PTFE-протезы для получения плотного покрытия. В результате 6-недельной имплантации модифицированных кондуитов в бедренную артерию свиней была показана их полная проходимость с сохранением объема тока крови на дооперационном уровне и незначительной неointимой в дистальном анастомозе. Такой результат был достигнут благодаря медленной деградации PLA и постепенному локальному высвобождению лекарственных средств.

Также авторы обращают внимание на то обстоятельство, что гирудин служит оптимальной заменой гепарину при антитромботической модификации имплантатов, поскольку сами гепаринизированные протезы имеют ряд недостатков. Это обусловлено тем, что гепарин осуществляет свою функцию, активируя анти-тромбин III, который в свою очередь способен ингибировать тромбин, но при этом гепарин не имеет эффективности в отношении тромбина, связанного с фибриновым сгустком. Кроме того, длительное высвобождение гепарина из протеза может провоцировать развитие тромбоцитопении у некоторых пациентов и как следствие приводить к кровотечению и тромбоэмболическим осложнениям [25].

Научные разработки покрытий с антитромботическими средствами для модификации синтетических сосудистых протезов привели к созданию ряда коммерческих технологий, которые сегодня существуют на рынке медицинских изделий, таких как BIOLINE Coating (Maquet Cardiovascular, LLC), CARMEDA Bioactive surface (W.L. Gore & Associates, Inc. и Berlin Heart GmbH), Flowline BIPORE Heparin (Jotec GmbH), PM Flow Plus Heparin (Perouse Medical) [26].

*Тканеинженерные сосудистые графты.* На сегодняшний день тканеинженерные сосудистые графты представляют собой многообещающую альтернативу синтетическим протезам кровеносных сосудов. При разработке эффективных сосудистых графтов и создании

тромборезистентной поверхности следует учитывать сложность используемых комбинаций различных материалов для их изготовления и структуру, имитирующую нативный внеклеточный матрикс. Основными материалами для создания тканеинженерных графтов служат биосовместимые биodeградируемые полимеры, имеющие высокую прочность и оптимальные упруго-деформативные свойства, такие как поликапролактон (PCL — от англ. polycaprolactone), PLA, полигликолевая кислота (PGA — от англ. polyglycolic acid) и их сополимеры, например сополимер молочной и гликолевой кислот [poly(lactic acid-co-glycolic acid) — PLGA], сополимер молочной кислоты и поликапролактона [poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) — PLCL] [5].

Разработка сосудистых графтов, изготовленных методом электроспиннинга из PCL, ковалентно связанного с молекулами гепарина, была продемонстрирована в работе Duan и соавт. [27]. Прикрепление гепарина к PCL осуществляли с помощью реакционной смеси N-гидроксисукцинимида (NHS — от англ. N-hydroxy-succinimide) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide — EDC] до начала изготовления графта. Такое связывание лекарственного средства гораздо прочнее и эффективнее, чем простое введение в полимер или адсорбция на поверхности готового изделия. Исследования *in vitro* показали наличие у сосудистых графтов из гепарин-связанного PCL великолепных антикоагулянтных свойств, а также большую скорость биodeградации и гидрофильность по сравнению с PCL. Положительное влияние этих свойств на проходимость и регенерацию сосудистой стенки было показано при имплантации графтов с гепарином в бедренную артерию собак [27].

Тканеинженерный сосудистый графт более сложной конструкции был предложен Nogouzi и Shamloo [28]. Внутренний слой имплантата изготавливали ко-электроспиннингом PCL и желатина с получением двух типов волокон. Создание внешнего слоя осуществляли лиофилизацией желатинового гидрогеля, что позволяло получить материал с крупными порами для эффективной инфильтрации клеток в стенку графта из окружающих тканей. Для того чтобы придать данной конструкции антитромботические свойства, в растворы PCL и желатина предварительно вводили гепарин, а далее осуществляли эмульсионный электроспиннинг. Благодаря данному подходу молекулы антикоагулянта были запечатаны внутри волокон, их высвобождение происходило в процессе

деградации полимера и способствовало снижению адгезии тромбоцитов на поверхности имплантата [28].

Успешная иммобилизация гепарина с помощью ионных связей также была показана на сосудистых графтах, изготовленных ко-электроспиннингом PCL и хитозана [29]. Добавление природных биodeградируемых полимеров, таких как хитозан, желатин, коллаген, к синтетическим (PCL, PLA, PGA, PLGA) позволяет повысить биосовместимость имплантатов, при этом сохранив их прочность. Относительно прочные ионные связи обеспечивали стабильный выход гепарина с поверхности полимерных волокон графта в окружающую среду. Оценка гемосовместимости *in vitro* продемонстрировала снижение адгезии тромбоцитов, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени и тромбинового времени, а также предотвращение тромбообразования *in vivo* после гепариновой модификации графта [29].

Для увеличения биосовместимости тканеинженерных графтов из PLA, также полученных методом электроспиннинга, Aslani и соавт. наносили на поверхность имплантата лизат человеческой амниотической мембраны, так как она богата структурными и функциональными белками внеклеточного матрикса, коллагеном, эластином, ламинином и протеогликанами [30]. При этом для обеспечения тромборезистентности имплантата авторы использовали ацетилсалициловую кислоту, которую вводили в раствор PLA при проведении электроспиннинга. Биodeградация PCL обеспечивала медленное высвобождение лекарственного средства из графта. При этом антитромботическая обработка и покрытие элементами внеклеточного матрикса способствовали высокой гемосовместимости имплантата, что было подтверждено исследованиями *in vitro* гемолиза и свёртываемости крови [30].

Перспективные результаты по созданию эффективного тромборезистентного сосудистого графта демонстрируют и подходы, заключающиеся в совместной иммобилизации на поверхности полимерного материала гепарина и других биологически активных молекул, регулирующих реакцию на инородное тело и ремоделирование имплантата. К примеру, Gao и соавт. использовали технологию послойной самосборки для создания покрытия из гепарина и полиэтиленimina, модифицированного селеном, на волокнистых PCL-графтах [31]. Модифицированный полиэтиленимин был выбран в качестве катализатора высвобождения оксида азота (NO) из эндогенных NO-доноров,

S-нитрозотиолов. В свою очередь NO способен снижать реакцию воспаления, рост неоинтимы и стимулирует образование эндотелия, который служит естественной тромборезистентной выстилкой кровеносных сосудов [31].

Для ускорения формирования эндотелиального слоя в сосудистых графтах часто применяют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor), так как он способен стимулировать миграцию эндотелиальных клеток. Комбинация VEGF с гепарином должна обеспечить антитромбогенные свойства поверхности на ранних сроках имплантации до формирования монослоя эндотелиальных клеток. Так, при изготовлении сосудистого графта гепарин и VEGF вводили внутрь полимерного волокна из смеси PLPCL, коллагена и эластина с помощью коаксильного электроспиннинга [32]. Стенка полученного имплантата состояла из двуслойных волокон, внутренний слой которых содержал биоактивные вещества. Высвобождение VEGF и гепарина при деградации внешнего слоя волокна обеспечивало их дозированную доставку, препятствовало чрезмерному поступлению в кровь и возможным осложнениям в результате передозировки. Данные графты демонстрировали хорошую проходимость и отсутствие тромбообразования при имплантации в брюшной отдел аорты кроликов [32].

Другими биоактивными молекулами, которые используют совместно с антитромботическими агентами, служат хемоаттрактанты. При этом гепарин может выступать не только как антикоагулянт, но и как молекула, связывающая хемоаттрактантные молекулы с поверхностью имплантата. Эффективность такого подхода была показана Wang и соавт. [33]. Они изготавливали тканеинженерный матрикс из смеси PLA, PLGA и PLCL методом термически индуцированного фазового разделения. Данный метод позволяет создавать полимерные матриксы с микро- и наноструктурой. Гепарин конъюгировали на поверхности матрикса с применением смеси EDC/NHS и линкера — диаминополиэтиленгликоля. К гепаринизированному матриксу добавляли раствор стромального фактора 1α (SDF-1α — от англ. cell-derived factor-1 alpha). Благодаря способности SDF-1α, связываться с гепарином на поверхности матрикса получали покрытие, которое обладает антитромботическими свойствами и привлекает эндотелиальные клетки [33].

Кроме введения антитромботических средств непосредственно в полимер или их ковалентной конъюгации на поверхности материала,

в качестве средств доставки также могут быть использованы наночастицы. В недавнем исследовании представлена разработка композитного тканеинженерного графта, имеющего в составе мезопористые наночастицы кремнезёма, которые обладают высокой биосовместимостью, большой удельной поверхностью и упорядоченной системой пор [34]. Иммобилизацию гепарина на поверхность наночастиц осуществляли посредством молекулы этиленгликоля. Выполняя функцию линкера, этиленгликоль также усиливал антитромботический эффект гепарина за счёт своей способности ингибировать адгезию белков. Наночастицы, нагруженные этиленгликолем и гепарином, вводили во внутренний слой стенки графтов, изготовленный электроспиннингом из PLGA с коллагеном. Внешний слой графта формировали из полиуретана для обеспечения длительной механической поддержки. Высвобождение наночастиц с биоактивными веществами способствовало увеличению антикоагуляционных свойств материала графта, снижало адгезию тромбоцитов на его поверхности. Кроме того, при имплантации в каротидную артерию кроликов модифицированные графты демонстрировали высокую проходимость, а внутренний слой полностью биодеградировал через 8 нед, препятствуя тромбообразованию и стимулируя регенерацию тканей сосудистой стенки [34].

В целом широкий спектр технологий изготовления тканеинженерных сосудистых графтов, а также используемых материалов и их комбинаций позволяет создавать имплантаты с различными антитромботическими модификациями. При этом возможно введение в конструкции как антикоагулянтов и антиагрегантов, так и нетромбогенных материалов, например эластина и этиленгликоля [5].

*Эндоваскулярные стенты.* Необходимость антитромботической модификации эндоваскулярных стентов связана с высоким риском их тромбоза при контакте с кровью, что обусловлено тромбогенностью самого стента, особенностью процедуры его установки и повреждением стенки сосуда в месте установки имплантата [35]. В настоящее время основным подходом для предотвращения тромбоза сосудистого стента служит создание полимерных покрытий, нагруженных антитромботическими агентами.

В 1996 г. были опубликованы результаты исследования пяти типов покрытий из биодеградируемых полимеров (PLGA, PCL, полигидроксибутират-валерат, полиортоэфир, полиэтиленоксид-полибутилентерефталат)

и трёх — из недеградируемых (PET, полиуретан, силикон), нанесённых на расширяемые баллоном коронарные стенты Wiktor (Medtronic Inc). Имплантация стентов в венечные артерии свиней выявила процессы тромбообразования, воспаления и гиперплазии фиброзной ткани в имплантатах как с биодеградируемыми, так и с небιοдеградируемыми покрытиями [36].

Позже Alt и соавт. предложили использовать PLA с введёнными антитромботическими лекарственными средствами для нанесения на коронарные стенты. Palmaz-Schatz стенты из нержавеющей стали (Johnson & Johnson) покрывали раствором из PLA, содержащим PEG-гирудин и илопрост, с получением полимерного слоя толщиной 10 мкм и имплантировали в венечные артерии овец и свиней [37]. Результаты исследования на обеих животных моделях были схожи: биоактивное покрытие значительно снижало воспалительную реакцию на инородное тело и способствовало сохранению просвета и проходимости стентированного сосуда.

Большой потенциал для применения в клинической практике имеют коронарные стенты, покрытые ацетилсалициловой кислотой, так как у пациентов с атеросклерозом венечных артерий нарушено эндогенное ингибирование тромбоцитов, что вызывает их повышенную восприимчивость к агонистам, высвобождаемым из воспалённого эндотелия, и активацию. Так, для модификации расширяемых баллоном стентов из нержавеющей стали ацетилсалициловой кислотой был использован метод электроспиннинга, в качестве депо лекарственного средства выступил PLGA [38]. При этом электроспиннинг полимера, содержащего растворённый антиагрегант, осуществляли непосредственно на поверхность стента, получая имплантат, покрытый нановолокнами с инкорпорированной ацетилсалициловой кислотой. Установка стентов в брюшной отдел аорты кроликов показала способность лекарственного покрытия эффективно ингибировать адгезию тромбоцитов и ускорять реэндоотелизацию.

Также в ряде работ была показана возможность комбинирования антитромботических агентов с другими лекарственными препаратами и ростовыми факторами для уменьшения воспаления и регуляции процесса заживления повреждённой стенки сосуда. Choi и соавт. разработали стратегию модификации поверхности коронарных стентов гепарином, VEGF и фактором роста гепатоцитов (HGF — от англ. hepatocyte growth factor), который так же, как и VEGF, обладает способностью стимулировать деление эндотелиальных клеток [39].

Для создания базового биосовместимого покрытия стента, которое также выступало как депо гепарина, использовали гиалуроновую кислоту. Стенты из кобальт-хромового сплава покрывали гиалуроновой кислотой, конъюгированной с дофамином и нагруженной молекулами гепарина. VEGF и HGF иммобилизовали на покрытии благодаря наличию у ростовых факторов гепарин-связывающего домена. Данное покрытие ускоряло формирования монослоя эндотелиальных клеток [39].

Комбинация гепарина с VEGF также была использована при разработке стентов для лечения аневризм [40]. При этом металлический стент покрывали нановолокнами из PLCL, изготовленными методом эмульсионного электроспиннинга с инкорпорированием биоактивных молекул. Изучение функционирования имплантата с лекарственным покрытием на модели аневризмы подклучичных артерий у кроликов выявило отделение купола аневризмы от тока крови и полную проходимость артерии. Кроме того, высвобождение гепарина и VEGF предотвращало адгезию тромбоцитов, тромбоз и гиперплазию неоинтимы в установленном стенте [40].

Похожие результаты имплантации при разработке стентов для лечения аневризм были показаны Liu и соавт., которые для создания антитромботического покрытия использовали гепарин с гиполипидемическим препаратом розувастатином кальция [41]. Розувастатин относится к классу статинов и, кроме снижения уровня холестерина в крови, имеет свойство ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и активацию тромбоцитов, стимулировать эндотелизацию и подавлять реакцию воспаления. Покрытие, как и в предыдущем исследовании, изготавливали из нановолокон PLCL. Однако нановолокна получали коаксиальным электроспиннингом, в результате чего они имели в своей структуре полимерную оболочку и ядро, содержащее лекарственные препараты. Такой способ введения биоактивных веществ позволяет обеспечить их более пролонгированный выход из полимерных волокон по сравнению с эмульсионным электроспиннингом [41].

Также возможность применения гепарина с розувастатином была показана при создании покрытия для различных типов коммерческих стентов: кобальт-хромовый (Medtronic Hellas), нитиноловый Complete SE (Medtronic Hellas) и из нержавеющей стали Visi-Pro (Bard PV Hellas) [42]. Стенты покрывали двумя слоями нановолокон, полученных эмульсионным

электроспиннингом биodeградируемого ацетата целлюлозы. Первый слой состоял из полимерных волокон с розувастатином, второй слой содержал гепарин. Исследования продемонстрировали устойчивый выход лекарственных средств из покрытия в течение 4 нед, при этом в первые 8 дней происходил выход около 50% введённых препаратов [42].

Создание антитромботических покрытий актуально и для неметаллических стентов. Так, группой китайских учёных был разработан бесшовный бифуркационный тканый эндоваскулярный стент на основе PET и фиброина шёлка для реконструкции брюшного отдела аорты [43]. При этом поверхность стента модифицировали гепарином, так как, несмотря на свою высокую биосовместимость, фиброин шёлка, как и PET, не обладает достаточной тромборезистентностью. Гепарин конъюгировали с использованием реакционной смеси NHS/EDC после предварительного покрытия имплантата полиэтиленмином. Позже авторами был предложен вариант данного стента с тканой основой из PET, покрытой фиброином шёлка с введённым гепарином, для пролонгированной доставки лекарственного препарата в место установки имплантата [44].

Таким образом, несмотря на успешное применение в клинической практике эндоваскулярных стентов, в том числе и имеющих лекарственные покрытия, активно продолжают разработки наиболее эффективных способов их антитромботической модификации для снижения риска возможных осложнений у пациентов.

**Применение в клинической практике.** На сегодняшний день большая часть медицинских изделий с антитромботической модификацией, существующих на рынке, изготовлена с применением технологии CARMEDA BioActive Surface. Данная технология позволяет создавать покрытия с невысвобождающимся гепарином, иммобилизованным на поверхности имплантата [26].

Гепаринизированные по данной технологии PTFE-протезы сосудов Gore Propaten (W.L. Gore & Associates) демонстрировали проходимость, аналогичную аутологичным трансплантатами, при краткосрочных наблюдениях после проведения бедренно-подколенного шунтирования [45]. В свою очередь анализ 5-летней имплантации, проведённый Samson и соавт., показал достоверно лучшую проходимость модифицированных гепарином протезов PTFE (85,2%) в сравнении с PTFE без покрытия (53,9%) также при бедренно-подколенном шун-

тировании [46]. Кроме того, в недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании долгосрочной имплантации 1401 протеза Gore Progratep установленная первичная проходимость имплантатов составила 67%, что лучше значений этого показателя для протезов PTFE, который по данным разных источников не превышает 35% [47].

Технологию CARMEDA BioActive Surface также использовали для модификации коронарных стентов гепарином до появления сосудистых имплантатов с покрытиями, обеспечивающими высвобождение антипролиферативных препаратов. Примером гепаринизированных стентов служит HEPASOAT (Cordis, Johnson & Johnson Interventional Systems), который демонстрировал положительные результаты по снижению адгезии тромбоцитов и уменьшению риска ранних тромбозов в экспериментальных исследованиях [26]. Однако в международном многоцентровом проспективном исследовании на 3098 пациентах различий по количеству тромбозов между гепарин-модифицированными и немодифицированными стентами установлено не было [48].

**Заключение.** Многочисленные исследования, приведённые в настоящем обзоре, демонстрируют широкий спектр способов модификации протезов кровеносных сосудов, тканеинженерных сосудистых графтов и эндоваскулярных стентов антитромботическими препаратами для увеличения их тромборезистентности. К основным подходам антитромботической модификации можно отнести конъюгирование лекарственных средств на поверхности имплантата и использование для создания покрытия биodeградируемых полимеров, выполняющих роль депо и обеспечивающих пролонгированную локальную доставку препаратов. При этом новые технологии направлены не только на ингибирование процесса тромбообразования, но также и на снижение интенсивности воспаления и стимуляцию восстановления сосудистой ткани. Совместное использование антитромботических агентов с биологически активными молекулами, участвующими в регуляции регенерации стенки сосуда, является основным вектором разработок эффективных сосудистых имплантатов.

**Участие авторов.** В.В.С., Е.О.К. — литературный поиск, анализ литературы, написание статьи, Л.В.А. — литературный поиск, анализ литературы, написание статьи, руководитель работы.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундамен-

тальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The tissue-engineered vascular graft — past, present, and future. *Tissue Eng. Part. B. Rev.* 2016; 22 (1): 68–100. DOI: 10.1089/ten.teb.2015.0100.
2. Nakamura K., Keating J.H., Edelman E.R. Pathology of endovascular stents. *Interv. Cardiol. Clin.* 2016; 5 (3): 391–403. DOI: 10.1016/j.iccl.2016.02.006.
3. Hiob M.A., She S., Muiznieks L.D., Weiss A.S. Biomaterials and modifications in the development of small-diameter vascular grafts. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2017; 3 (5): 712–723. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00220.
4. Shoji T., Shinoka T. Tissue engineered vascular grafts for pediatric cardiac surgery. *Transl. Pediatr.* 2018; 7 (2): 188–195. DOI: 10.21037/tp.2018.02.01.
5. Radke D., Jia W., Sharma D. et al. Tissue engineering at the blood-contacting surface: A review of challenges and strategies in vascular graft development. *Adv. Healthc. Mater.* 2018; 7 (15): 1701461. DOI: 10.1002/adhm.201701461.
6. Ren X., Feng Y., Guo J. et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem. Soc. Rev.* 2015; 44 (15): 5680–5742. DOI: 10.1039/c4cs00483c.
7. Maitz M.F., Martins M.C.L., Grabow N. et al. The blood compatibility challenge. Part 4: Surface modification for hemocompatible materials: Passive and active approaches to guide blood-material interactions. *Acta. Biomater.* 2019; 94: 33–43. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.019.
8. Linhardt R.J. 2003 Claude S. Hudson Award address in carbohydrate chemistry. Heparin: structure and activity. *J. Med. Chem.* 2003; 19: 2551–2554. DOI: 10.1021/jm030176m.
9. Sasisekharan R., Venkataraman G. Heparin and heparan sulfate: biosynthesis, structure and function. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000; 4 (6): 626–631. DOI: 10.1016/s1367-5931(00)00145-9.
10. Linhardt R.J., Murugesan S., Xie J. Immobilization of heparin: approaches and applications. *Curr. Top. Med. Chem.* 2008; 8 (2): 80–100. DOI: 10.2174/156802608783378891.
11. Sakiyama-Elbert S.E. Incorporation of heparin into biomaterials. *Acta. Biomater.* 2014; 10 (4): 1581–1587. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.08.045.
12. Cannon C.P., Tracy R. Clotting for the clinician: an overview of thrombosis and antithrombotic therapy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 1995; 2 (2): 95–106. DOI: 10.1007/bf01064376.
13. Wallén N.H., Ladjevardi M., Albert J., Bröijersén A. Influence of different anticoagulants on platelet aggregation in whole blood; a comparison between citrate, low molecular mass heparin and hirudin. *Thromb. Res.* 1997; 87 (1): 151–157. DOI: 10.1016/s0049-3848(97)00114-x.
14. Aronson J.K. *Side effects of drugs annual 26: A world-wide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions.* Elsevier. 2003; 662 p.

15. Hogg K., Weitz J.I. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In: *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill. 2017; 849–876.
16. Willard J.E., Lange R.A., Hillis L.D. The use of aspirin in ischemic heart disease. *New Engl. J. Med.* 1992; 327 (3): 175–181. DOI: 10.1056/NEJM199207163270308.
17. Topaz O. *Cardiovascular thrombus: From pathology and clinical presentations to imaging, pharmacotherapy and interventions*. Academic Press. 2018; 670 p.
18. Grant S.M., Goa K.L. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs*. 1992; 43 (6): 889–924. DOI: 10.2165/00003495-199243060-00008.
19. Shapiro J.R. Transient migratory osteoporosis in osteogenesis imperfecta. In: *Osteogenesis Imperfecta*. Academic Press. 2014; 359–370. DOI: 10.1016/B978-0-12-397165-4.00039-3.
20. Lin P.H., Bush R.L., Yao Q. et al. Evaluation of platelet deposition and neointimal hyperplasia of heparin-coated small-caliber ePTFE grafts in a canine femoral artery bypass model. *J. Surg. Res.* 2004; 118 (1): 45–52. DOI: 10.1016/j.jss.2003.12.026.
21. Freeman J., Chen A., Weinberg R.J. et al. Sustained thromboresistant bioactivity with reduced intimal hyperplasia of heparin-bonded polytetrafluoroethylene propaten graft in a chronic canine femoral artery bypass model. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 49: 295–303. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.09.017.
22. Al Meslmani B., Mahmoud G., Strehlow B. et al. Development of thrombus-resistant and cell compatible crimped polyethylene terephthalate cardiovascular grafts using surface co-immobilized heparin and collagen. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2014; 43: 538–546. DOI: 10.1016/j.msec.2014.07.059.
23. Zhu A.P., Ming Z., Jian S. Blood compatibility of chitosan/heparin complex surface modified ePTFE vascular graft. *Applied Surf. Sci.* 2005; 241 (3–4): 485–492. DOI: 10.1016/j.apsusc.2004.07.055.
24. Greco R.S., Kim H.C., Donetz A.P., Harvey R.A. Patency of a small vessel prosthesis bonded to tissue plasminogen activator and iloprost. *Ann. Vasc. Surg.* 1995; 9 (2): 140–145. DOI: 10.1007/BF02139655.
25. Heise M., Schmidmaier G., Husmann I. et al. PEG-hirudin/iloprost coating of small diameter ePTFE grafts effectively prevents pseudointima and intimal hyperplasia development. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32 (4): 418–424. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.03.002.
26. Biran R., Pond D. Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 112: 12–23. DOI: 10.1016/j.addr.2016.12.002.
27. Duan H.Y., Ye L., Wu X. et al. The *in vivo* characterization of electrospun heparin-bonded polycaprolactone in small-diameter vascular reconstruction. *Vascular.* 2015; 23 (4): 358–365. DOI: 10.1177/1708538114550737.
28. Norouzi S.K., Shamloo A. Bilayered heparinized vascular graft fabricated by combining electrospinning and freeze drying methods. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2019; 94: 1067–1076. DOI: 10.1016/j.msec.2018.10.016.
29. Yao Y., Wang J., Cui Y. et al. Effect of sustained heparin release from PCL/chitosan hybrid small-diameter vascular grafts on anti-thrombogenic property and endothelialization. *Acta. Biomater.* 2014; 10 (6): 2739–2749. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.02.042.
30. Aslani S., Kabiri M., Kehtari M., Hanaee-Ahvaz H. Vascular tissue engineering: Fabrication and characterization of acetylsalicylic acid-loaded electrospun scaffolds coated with amniotic membrane lysate. *J. Cell Physiol.* 2019; 234 (9): 16080–1609. DOI: 10.1002/jcp.28266.
31. Gao J., Jiang L., Liang Q. et al. The grafts modified by heparinization and catalytic nitric oxide generation used for vascular implantation in rats. *Regen. Biomater.* 2018; 5 (2): 105–114. DOI: 10.1093/rb/rby003.
32. Hu Y.T., Pan X.D., Zheng J. et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a small-caliber coaxial electrospun vascular graft loaded with heparin and VEGF. *Int. J. Surg.* 2017; 44: 244–249. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.06.077.
33. Wang W., Liu D., Li D. et al. Nanofibrous vascular scaffold prepared from miscible polymer blend with heparin/stromal cell-derived factor-1 alpha for enhancing anticoagulation and endothelialization. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2019; 181: 963–972. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.06.065.
34. Kuang H., Yang S., Wang Y. et al. Electrospun bilayer composite vascular graft with an inner layer modified by polyethylene glycol and heparin to regenerate the blood vessel. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15 (1): 77–84. DOI: 10.1166/jbn.2019.2666.
35. Mori H., Gupta A., Torii S. et al. Clinical implications of blood-material interaction and drug eluting stent polymers in review. *Expert Rev. Med. Devices.* 2017; 14 (9): 707–716. DOI: 10.1080/17434440.2017.1363646.
36. Van der Giessen W.J., Lincoff A.M., Schwartz R.S. et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996; 94: 1690–1697. DOI: 10.1161/01.cir.94.7.1690.
37. Alt E., Haehnel I., Beilharz C. et al. Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost. *Circulation.* 2000; 101 (12): 1453–1458. DOI: 10.1161/01.cir.101.12.1453.
38. Lee C.H., Lin Y., Cjhang S. et al. Local sustained delivery of acetylsalicylic acid via hybrid stent with biodegradable nanofibers reduces adhesion of blood cells and promotes reendothelialization of the denuded artery. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 311–326. DOI: 10.2147/IJN.S51258.
39. Choi D.H., Kang S.N., Kim S.M. et al. Growth factors-loaded stents modified with hyaluronic acid and heparin for induction of rapid and tight re-endothelialization. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2016; 141: 602–610. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.01.028.
40. Wang J., An Q., Li D. et al. Heparin and vascular endothelial growth factor loaded poly (L-lactide-co-caprolactone) nanofiber covered stent-graft for aneurysm treatment. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2015; 11 (11): 1947–1960. DOI: 10.1166/jbn.2015.2138.
41. Liu P., Liu Y., Li P. et al. Rosuvastatin and heparin-loaded poly (l-lactide-co-caprolactone) nanofiber aneurysm stent promotes endothelialization via vascular endothelial growth factor type A modulation. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018; 10 (48): 41012–41018. DOI: 10.1021/acsami.8b11714.
42. Janjic M., Pappa F., Karagkiozaki V. et al. Surface modification of endovascular stents with rosuvastatin and heparin-loaded biodegradable nanofibers by electrospinning. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 6343–6355. DOI: 10.2147/IJN.S138261.
43. Liu Z., Li G., Zheng Z. et al. Silk fibroin-based woven endovascular prosthesis with heparin surface modification. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018; 29 (4): 46. DOI: 10.1007/s10856-018-6055-3.

44. Liu Z., Zheng Z., Chen K. et al. A heparin-functionalized woven stent graft for endovascular exclusion. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2019; 180: 118–126. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.027.

45. Daenens K., Schepers S., Fourneau I. et al. Heparin-bonded ePTFE grafts compared with vein grafts in femoropopliteal and femorocrural bypasses: 1- and 2-year results. *J. Vasc. Surg.* 2009; 49 (5): 1210–1216. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.12.009.

46. Samson R.H., Morales R., Showalter D.P. et al. Heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene femoropopliteal bypass grafts outperform expanded polytetrafluoroethylene

grafts without heparin in a long-term comparison. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (3): 638–647. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.03.414.

47. Piffaretti G., Dorigo W., Castelli P. et al. Results from a multicenter registry of heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene graft for above-the-knee femoropopliteal bypass. *J. Vasc. Surg.* 2018; 67 (5): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.09.017.

48. Mehran R., Nikolsky E., Camenzind E. et al. An Internet-based registry examining the efficacy of heparin coating in patients undergoing coronary stent implantation. *Am. Heart J.* 2005; 150 (6): 1171–1176. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.027.

## Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства

Алексей Николаевич Сергеев, Артём Михайлович Морозов\*,  
Эльшад Магомедович Аскеров, Николай Александрович Сергеев,  
Алимжан Равельевич Армасов, Юрий Алексеевич Исаев

Тверской государственной медицинской университет,  
г. Тверь, Россия

### Реферат

В последнее время с целью профилактики инфекции области хирургического вмешательства разрабатывают и успешно внедряют новые методы локальной антимикробной профилактики, позволяющие создать высокие концентрации лекарственных препаратов в оперированных тканях и препятствовать миграции бактериальной флоры. В обзорной статье изложены основные методы, используемые для локального воздействия на микрофлору и направленные на профилактику инфекции области хирургического вмешательства. Последние включают пред-, интра- и послеоперационные мероприятия. Оптимизации предоперационных методов можно достичь путём совершенствования способов обработки операционного поля. Значительное внимание в обзоре уделено интраоперационным мероприятиям: использованию хирургических перчаток с антимикробными свойствами, сетчатых имплантатов с противомикробными свойствами для ненапряжной герниопластики, этапных орошений операционной раны антибактериальными препаратами в процессе ушивания последней, а также перспективам использования бактериофагов в абдоминальной хирургии. С целью повышения биологической герметичности кишечного шва некоторые авторы предлагают использовать биодеградируемые имплантаты, пропитанные антибиотиками. В обзоре отражены возможности применения биологически активных (антимикробных) шовных материалов, использование которых оказалось весьма эффективным на всех этапах операции: от наложения кишечных анастомозов до кожного шва. Широкий спектр антимикробных хирургических шовных материалов, содержащих антибактериальные препараты и изготовленных на основе нитей с разными сроками биодеградации, позволяет рекомендовать дифференцированный подход к выбору шовного материала в зависимости от этапа операции и регенеративных свойств сшиваемых тканей. Основные мероприятия, рекомендуемые в раннем послеоперационном периоде, заключаются в укрытии раны специальными раневыми покрытиями, предупреждающими вероятную контаминацию, и совершенствовании методов проточно-аспирационного дренирования.

**Ключевые слова:** инфекции области хирургического вмешательства, антимикробная профилактика.

**Для цитирования:** Сергеев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М. и др. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 243–248. DOI: 10.17816/KMJ2020-243.

### Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection

A.N. Sergeyev, A.M. Morozov, E.M. Askerov, N.A. Sergeev, A.R. Armasov, Y.A. Isaev  
Tver State Medical University, Tver, Russia

### Abstract

Recently, to prevent of surgical site infection, new methods of local antimicrobial prophylaxis have been developed and successfully introduced, which allow to creating high concentrations of antimicrobial drugs in operated tissues and preventing the migration of bacterial flora into the wound. The review describes the main methods used for local impact on microflora and aimed at prophylaxis of surgical site infection. The latter include pre-, intra- and

postoperative measures. Optimizing of preoperational methods could be achieved by improving the methods of processing of operating field. Review's considerable attention is paid to intraoperative measures: the use of surgical gloves with antimicrobial properties, reticulated to implants with antimicrobial properties for tension-free hernioplasty, stage-by-stage surgical wound irrigation with antibacterial drugs during suturing as well as the prospects for the use of bacteriophages in abdominal surgery. To increase the biological tightness of the intestinal suture, some authors propose the use of a biodegradable antibiotic-impregnated implant. The review reflects the possibilities of using biologically active (antimicrobial) sutures, the use of which was very effective at all stages of the operation: from the application of intestinal anastomosis to the skin suture. A wide range of antimicrobial surgical sutures containing antibacterial preparations and made by threads with different biodegradation abilities make, allow us to recommend a differentiated approach to the choice of suture material depending on the stage of surgery and regenerative properties of the sutured tissues. The main measures recommended in the early postoperative period are to cover the wound with special wound coatings preventing the possible contamination and to improve irrigation-aspiration drainage techniques of postoperative wounds.

**Keywords:** surgical site infection, antimicrobial prophylaxis.

**For citation:** Sergeyev A.N., Morozov A.M., Askerov E.M. et al. Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 243–248. DOI: 10.17816/KMJ2020-243.

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) до настоящего времени остаются одной из наиболее актуальных проблем абдоминальной хирургии [1–5]. Возникновению местных осложнений гнойно-воспалительного генеза способствует ряд факторов, среди которых ведущее значение имеет эндогенная микробная контаминация зоны операции [2, 6]. К сожалению, местное действие противомикробных препаратов весьма ограничено вследствие резистентности микробной флоры, выраженного посттравматического воспаления в зоне операции, формирования микробных биоплёнок на имплантатах и шовных материалах, других причин [7, 8]. Улучшить результаты хирургического лечения можно путём использования методов антибактериальной профилактики в области оперативного вмешательства [9, 10].

В первую очередь некоторые авторы предлагают уделять внимание подготовке и стерилизации операционного поля по общепринятым методикам [11]. Использование новых методов обработки кожных покровов в месте предстоящего разреза, в частности применение газового потока монооксида азота с помощью аппарата «Плазон», способствует купированию воспалительных явлений и снижению раневых осложнений инфекционного генеза [6].

Большинство исследователей предлагают использовать различные интраоперационные методы антимикробной профилактики. Так, в качестве профилактики ИОХВ предлагают использовать хирургические перчатки с нанесённым изнутри промышленным способом покрытием, содержащим хлоргексидина биглюконат (производство Gammex; Ansell Ltd.). При этом отмечают эффективное подавление роста

резистентной микрофлоры рук медицинского персонала по сравнению с контрольной группой [12].

Значительное внимание уделено совершенствованию методов герметизации швов полых органов. При наложении межкишечных анастомозов авторы предлагают использовать фибрин-коллагеновую субстанцию «ТахоКомб», насыщенную растворами антибактериальных препаратов, таких как ампициллин, гентамицин, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меропенем и метронидазол. В эксперименте *in vitro* изучена поглотительная способность пластин «ТахоКомба» при нанесении растворов пипеткой и их антибактериальные свойства в отношении часто высеваемой микробной флоры. Исследование у лабораторных животных бактериальной проницаемости межкишечного анастомоза, укрытого фибрин-коллагеновой субстанцией с противомикробными свойствами, свидетельствовало о повышении механической прочности и достоверном снижении бактериальной проницаемости сформированных соустьев [13]. Применение антимикробной субстанции «ТахоКомб» при хирургическом лечении заболеваний ободочной кишки позволило сократить частоту несостоятельности анастомоза с 3,5–12,5 до 0,5–0,6% и сократить количество ИОХВ с 10,5 до 5,3% [13, 14].

Учитывая вероятность отторжения сетчатых эндопротезов вследствие микробного инфицирования при осуществлении ненатяжной герниопластики [15], группа исследователей в эксперименте *in vitro* и *in vivo* изучала возможность профилактики адгезии и инфицирования монофиламентных хирургических сетчатых эндопротезов патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus spp.*) путём предварительного

погружения имплантатов в растворы антимикробных препаратов (амоксциллин + клавулановая кислота, ванкомицин) [16]. Фиксация нанокластеров серебра или химическое осаждение металла на поверхность имплантата придаёт последнему пролонгированные антисептические свойства и предупреждает образование микробных биоплёнок, благодаря чему снижается количество местных инфекционных осложнений при герниопластике [15].

Другой имплантат для ненапряжной герниопластики изготовлен из капрона, импрегнированного спиртовыми растворами антибиотиков (эритромицина, хлорамфеникола).

Экспозиция сеток составляет 22–24 ч, затем осуществляют фиксацию препаратов 7% ацетоновым раствором медицинского клея «Сульфакрилат». Экспериментальные исследования выявили эффективное и продолжительное антибактериальное действие имплантата после извлечения из мягких тканей лабораторных животных в отношении основных представителей грамположительной и грамотрицательной флоры, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Применение антимикробного сетчатого эндопротеза в клинической практике при оперативном лечении больных вентральными грыжами позволило сократить частоту нагноения ран с 17,5 до 3,0% [3].

В настоящее время весьма востребованы биологически активные хирургические нити. Одними из первых были разработаны шовные материалы «Капромед» [17], антибактериальные свойства которых обеспечены путём включения в их состав гидроксиметилхиноксалиндиоксида, хиноксидина, гентамицина, канамицина, цефазолина и йода.

Применение нитей «Капромед» в клинической практике при наложении кишечных швов, формировании анастомозов и пластике брюшной стенки способствовало снижению частоты раневых нагноений с 11,7 до 1,8% [18]. Разработанный позже шовный материал «Капроаг» содержит антисептик хлоргексидина биглюконат. Применение нитей «Капроаг» при хирургическом лечении больных гинекологической патологии позволило снизить частоту развития ИОХВ с 20 до 12% [19].

Широко известны антимикробные шовные материалы, в состав которых введён доксициклин («Никант») или ципрофлоксацин («Тверан»). В эксперименте доказана высокая и пролонгированная (до 10–14-х суток) антибактериальная активность опытных образцов шовных материалов, выявлено положительное влияние нитей на заживление толстокишечных

и лапаротомных ран, а также снижение выраженности спаечного процесса в брюшной полости [20]. Применение новых антимикробных нитей «Никант» и «Тверан» для выполнения операций у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями брюшной полости и передней брюшной стенки способствовало снижению количества местных послеоперационных осложнений благодаря уменьшению частоты развития ИОХВ с 14,8 до 5,2% [9, 21].

При операциях на ободочной кишке применение антимикробных шовных материалов представляется особенно актуальным с целью повышения биологической герметичности кишечного шва. Использование «Никанта» во время хирургических вмешательств по поводу осложнений рака толстой кишки позволило уменьшить количество больных с осложнённым течением послеоперационного периода с 62,0 до 32,4% [22].

Антибактериальный шовный материал «Абактолат», полученный путём импрегнации раствором эритромицина, при имплантации в ткани лабораторных животных сохраняет антибактериальное действие в течение 11–12 сут. По данным авторов, при использовании «Абактолата» в хирургическом лечении широкого спектра острой абдоминальной патологии произошло снижение частоты раневых осложнений (таких, как серома, лигатурный свищ, инфильтрат, нагноение, эвентрация) в 3,4–17,4 раза. Эффективность новой антибактериальной нити доказана и при выполнении «чистых» оперативных вмешательств: при грыжесечении частота раневых осложнений уменьшилась с 20,5 до 1,2% случаев, в кардиохирургии частота ИОХВ снизилась с 6,7–8,0 до 1,2% [3].

Разработаны шовные материалы, содержащие антисептик бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат и антибиотики (канамицин, доксициклин, клиндамицин, ампициллин, карбенициллин), а также образцы биологически активных шовных материалов с комбинированной (протеолитической и антимикробной) активностью. Экспериментальными исследованиями *in vitro* доказано пролонгированное антимикробное действие новых видов нитей: до 14-х суток — с бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидратом, до 14–21-х суток — у нитей с антибиотиками [23].

За рубежом разработана антимикробная хирургическая шовная нить из полиглактина 910 с антисептиком триклозаном (Vicryl Plus), обладающая достаточно пролонгированной (в течение 7 дней) и высокой антибактериальной

активностью [24, 25]. Многочисленные публикации свидетельствуют о высокой эффективности Vicryl Plus при хирургическом лечении широкого спектра заболеваний [26, 27]. В частности, при грыжесечении использование этой нити позволило снизить частоту развития ИОХВ с 11,9 до 6,1% [28], при ушивании лапаротомных ран — с 10,8–14,2 до 3,6–6,6% [29], в колоректальной хирургии — с 9,3 до 4,3% [24, 27, 30].

Триклозан введён в состав других биодеградируемых шовных материалов: на основе полидиоксана — PDS Plus (сроки рассасывания 182–238 сут), а также из полиглекапрона 25 — Monocryl Plus (период биодеструкции 14–21 сут). В зависимости от биодеструктивных свойств нитей с триклозаном при выполнении оперативного приёма на органах брюшной полости и в процессе послойного закрытия ран передней брюшной стенки производители и исследователи рекомендуют использовать дифференцированный подход к выбору шовного материала в зависимости от этапа операции и регенеративных свойств сшиваемых тканей [31–33].

PDS Plus следует применять для шва апоневроза и сухожилия, ушивания суставных капсул, сопоставления мягких тканей, в сердечно-сосудистой хирургии. Vicryl Plus рекомендуют для аппроксимации мягких тканей и лигирования, Monocryl Plus — для ушивании ран кишечника, брюшины, мочевого пузыря, мочеочника, внутрикожного косметического шва. Послойное применение данных нитей с целью профилактики ИОХВ позволяет снизить частоту развития послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 14,2–35,5 до 1,6–10,0% [34]. В то же время широкое использование антисептика триклозана в качестве составляющего компонента товаров для личной гигиены способствует снижению чувствительности бактериальной флоры к антисептику и развитию устойчивости в клинике [35].

В настоящее время отмечают рост интереса к научно-исследовательским работам, посвящённым созданию и внедрению новых биологически активных шовных материалов. Разработаны опытные образцы шовного материала с антисептиком широкого спектра действия октенидином [36], шёлковая нить с покрытием из сополиамида с левофлоксацином [37]. С целью придания антибактериальных свойств шовным материалам учёные предлагают использовать в качестве покрытия нитей амфифильные антимикробные пептиды [38], серебродержащее биостекло [39], акриловую кислоту или хитозан с тетрациклином и наносеребром [40], поли-L-лактид с тетра-

циклином или цефотаксимом [41]. Первые результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности разрабатываемых шовных материалов оказывать антибактериальное действие, что открывает новые перспективы для профилактики ИОХВ.

Для профилактики ИОХВ исследователями предложено интраоперационно вводить суспензии бактериофагов. Так, интраперитонеальное введение суспензии с пиобактериофагом секстафаг во время лапароскопических аппендэктомий позволяет не только достоверно снизить количество ИОХВ, но и улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [10]. При наложении швов хирурги прибегают к этапным орошениям раневой полости растворами антисептиков (0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата) или антибиотиков (гентамицина), а также к обработке краёв операционной раны порошком субстанции ванкомицина [42]. В то же время использование данных методик в случае возникновения ИОХВ способно повлечь за собой изменение характера микроорганизмов в гнойном очаге в сторону грамотрицательной флоры и последующее расширение этиотропной терапии [43].

Не менее важна профилактика микробного инфицирования в раннем послеоперационном периоде. Укрытие раны клеевой лечебно-профилактической композицией, состоящей из гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина, бензокаина, гидрокортизона, борной кислоты и фенолополивинилового клея, предупреждает вероятную контаминацию и способствует снижению частоты раневых гнойных осложнений с 4,7 до 3,5% [2]. Возрастает интерес к биологическим свойствам озонированного перфторана, недостаточно используемого в настоящее время в клинической практике [44]. Проточно-аспирационное дренирование полости микробно-контаминированной раны растворами антисептиков при восстановительных операциях на ободочной кишке позволило уменьшить количество нагноений лапаротомных ран на месте иссечённых колостом с 21,3 до 2,7% [7].

Таким образом, улучшения результатов оперативного лечения и снижения частоты развития ИОХВ можно достичь путём совершенствования методов профилактики эндогенного инфицирования [5, 45]. В последнее время с этой целью успешно внедряют методы локальной антимикробной профилактики ИОХВ, позволяющие создать высокие концентрации лекарственных препаратов в тканях раны и препятствовать миграции бактериальной флоры из оперированных полостей и органов [3, 13, 22]. Разработка

новых методов профилактики ИОХВ открывает перед исследователями возможность осуществления послышной антибактериальной профилактики ИОХВ, учитывающей вид и характеристики сшиваемых тканей [32, 33, 45].

**Участие авторов.** А.Н.С. — руководитель группы, А.Р.А., Ю.А.И. и Э.М.А. проводили исследования, А.М.М. и Н.А.С. отвечали за сбор и анализ результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Смекаленков О.А. Анализ ранних инфекционных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*. 2017; 14 (2): 82–87. [Smekalenkov O.A. Analysis of early infectious complications in patients after spinal surgery. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2017; 14 (2): 82–87. (In Russ.)] DOI: 10.14531/ss2017.2.82-87.
- Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Волков Д.Е. Профилактика раневых гнойно-воспалительных осложнений в urgentной хирургии. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2011; 4 (1): 143–144. [Dobrokvashin S.V., Izmailov A.G., Volkov D.E. Prevention of wound pyo-inflammatory complications in urgent abdominal surgery. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2011; 4 (1): 143–144. (In Russ.)] DOI: 10.18499/2070-478X-2011-4-1-143-144.
- Плечев В.В. *Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии*. М.: Триада-Х. 2003; 320 с. [Plechev V.V. *Profilaktika gnoino-septicheskikh oslozheniy v khirurgii*. М.: Triada-X. 2003; 320 p. (In Russ.)]
- Исаев Ю.А. Подвижная слепая кишка: способы оперативного лечения. *Верхневолжский мед. ж.* 2018; 17 (4): 25–28. [Isaev Yu.A. Mobile cecum: methods of surgical treatment. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 17 (4): 25–28. (In Russ.)]
- Гостищев В.К. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Ж. им. Н.Н. Пирогова*. 2011; (5): 56–60. [Gostischev V.K. The new possibilities of postoperative complication's prophylaxis in abdominal surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.N. Pirogova*. 2011; (5): 56–60. (In Russ.)]
- Ларичев А.Б. Профилактика раневой инфекции и морфологические аспекты заживления асептической раны. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2011; 4 (4): 728–733. [Larichev A.B. Wound infection prevention and morphological aspects of aseptic wound healing. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2011; 4 (4): 728–733. (In Russ.)]
- Щерба С.Н., Савченко Ю.П., Половинкин Ю.П. Способ снижения раневых гнойно-септических осложнений после закрытия кишечных стом. *Инфекции в хир.* 2014; 12 (4): 5–7. [Scherba S.N., Savchenko U.P., Polovinkin V.V. Way of decrease of the wound it is purulent-septic complications after closing intestinal stomas. *Infektsii v khirurgii*. 2014; 12 (4): 5–7. (In Russ.)]
- Edmiston C.E. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203 (4): 481–489. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.026.
- Мохов Е.Н., Сергеев А.Н., Великов П.Г. Возможности имплантационной антибиотикопрофилактики инфекции области хирургического вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии. *Инфекции в хир.* 2014; 12 (2): 29–34. [Mohov E.N., Sergeev A.N., Velikov P.G. Implantation antibiotics prophylaxis possibilities of the surgical-site infections in urgent abdominal surgery. *Infektsii v khirurgii*. 2014; 12 (2): 29–34. (In Russ.)]
- Мохов Е.М., Морозов А.М., Евстифеева Е.А. и др. Качество жизни больных, перенёвших лапароскопическую аппендэктомию с применением в послеоперационном периоде комбинированной противомикробной профилактики с использованием бактериофагов. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2018; (3): 76. [Mohov E.M., Morozov A.M., Evstifeeva E.A. et al. The life quality of the patients after laparoscopic appendectomy using combined antimicrobic prevention with use of bacteriophages in the post-operating period. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (3): 76. (In Russ.)]
- Al Maqbali M.A. Preoperative antiseptic skin preparations and reducing SSI. *Br. J. Nurs.* 2013; 22 (21): 1227–1233. DOI: 10.12968/bjon.2013.22.21.1227.
- Suchomel M. Chlorhexidine-coated surgical gloves influence the bacterial flora of hands over a period of 3 hours. *ВМС*. 2018; 7: 108. DOI: 10.1186/s13756-018-0395-0.
- Горский В.А. Опыт использования клеевой субстанции, насыщенной антибактериальными препаратами, в хирургии желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2012; (4): 48–54. [Gorsky V.A. The use antibiotics' enriched glue substance for the abdominal surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.N. Pirogova*. 2012; (4): 48–54. (In Russ.)]
- Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Соляников А.С. Анализ эффективности применения биополимера ТахоКомб для профилактики несостоятельности кишечных анастомозов. *Врач-аспирант*. 2013; (2.1): 130–134. [Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Solyanikov A.S. Application of biopolymer tachocomb for the prevention of intestinal anastomotic failures: efficiency evaluation. *Vrach-aspirant*. 2013; (2.1): 130–134. (In Russ.)]
- Жуковский В.А. *Полимерные эндопротезы для герниопластики*. СПб.: Эскулап. 2011; 104 с. [Zhukovsky V.A. *Polimernye endoprotezy dlya gernioplastiki*. Polymer endoprosthesis for hernioplasty. SPb.: Eskulap. 2011; 104 p. (In Russ.)]
- Кузнецова М.В. Ингибирование адгезии бактерий *Staphylococcus* на сетчатых имплантатах в комбинации с биоцидами (*in vitro*). *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; (11–12): 12–20. [Kuznetsova M.V. Inhibition of Adhesion of Staphylococcus Bacteria on Mesh Implants in Combination with Biocides (*in vitro*). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2017; (11–12): 12–20. (In Russ.)]
- Воленко А.В. Капромед — антибактериальный шовный материал. *Мед. техника*. 1994; (2): 32–34. [Volenko A.V. Kapromed is antibacterial suture material. *Meditsinskaya tekhnika*. 1994; (2): 32–34. (In Russ.)]
- Александров К.Р. Пролонгированное антибактериальное действие шовных материалов с полимерным покрытием. *Антибиотики и химиотерапия*. 1991; (11): 37–40. [Alexandrov K.R. Prolonged antibacterial effect of suture materials with polymer covering. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 1991; (11): 37–40. (In Russ.)]
- Краснопольский В.И. Опыт применения новых синтетических рассасывающихся шовных нитей Капрог в акушерстве и гинекологии. *Мед. техника*. 1994; (3):

38–40. [Krasnopolsky V.I. Experience of new synthetic absorbable suture thread Kaproag us ingin obstetrics and gynecology. *Meditsinskaya tekhnika*. 1994; (3): 38–40. (In Russ.)]

20. Мохов Е.М., Хомулло Г.В., Сергеев А.Н., Александров И.В. Экспериментальная разработка новых хирургических шовных материалов с комплексной биологической активностью. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2012; (3): 391–396. [Mokhov E.M., Homullo G.V., Sergeev A.N., Alexandrov I.V. Experimental development of new surgical suturing materials with complex biological activities. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012; (3): 409–413. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-012-1728-2.

21. Мохов Е.М., Евтушенко Н.Г., Сергеев А.Н. Применение биологически активного (антимикробного) шовного материала при хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки. *Вестн. эксперим. и клин. хир.* 2012; (4): 648–654. [Mokhov E.M., Evtushenko N.G., Sergeev A.N. Use of biological active suture (antimicrobial) material in surgical treatment of abdominal wall hernias. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2012; (4): 648–654. (In Russ.)]

22. Sergeev A.N., Mokhov E.M., Sergeev N.A., Morozov A.M. Antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection in emergency oncology. *Arch. Euromed*. 2019; 9 (3): 51–52. DOI: 10.35630/2199-885X/2019/9/3.17.

23. Жуковский В.А. Биологически активные шовные хирургические материалы. *Хим. волокна*. 2005; (5): 32–35. [Zhukovskii V.A. Current status and prospects for development and production of biologically active fibre materials for medical applications. *Fibre chemistry*. 2005; (5): 352–354. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10692-006-0007-2.

24. Zurita R., Puiggali J. Triclosan release from coated polyglycolide threads. *Marcomol. Biosci*. 2006; 6 (1): 58–69. DOI: 10.1002/mabi.200500147.

25. Arikanoglu Z. The effect of different suture materials on the safety of colon anastomosis in an experimental peritonitis model. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013; 17 (19): 2587–2593. PMID: 24142603.

26. Justinger C. Surgical-site infection after abdominal wall closure with triclosan-impregnated polydioxanone sutures: results of a randomized clinical pathway facilitated trial (NCT00998907). *Surgery*. 2013; 154 (3): 589–595. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.011.

27. Nakamura N. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the cost after colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surgery*. 2013; 153 (4): 576–583. DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.018.

28. Justinger C., Slotta J.E., Schilling M.K. Incisional hernia after abdominal closure with slowly absorbable versus fast absorbable, antibacterial coated sutures. *Surgery*. 2012; 151 (3): 398–403. DOI: 10.1016/j.surg.2011.08.004.

29. Hoshino S. A study of the efficacy of antibacterial sutures for surgical site infection: a retrospective controlled trial. *Int. Surg*. 2013; 98 (2): 129–132. DOI: 10.9738/CC179.

30. Дарвин В.В. Оценка эффективности применения шовного материала с покрытием из триклозана в экстренной хирургии. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2017; (3): 70–75. [Darvin V.V. Assessment of the effectiveness of the suture with triclosan coated in emergency surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.N. Pirogova*. 2017; (3): 70–75. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2017370-75.

31. Ming X., Rothenburger S., Nichols M. *In vivo* and *in vitro* antibacterial efficacy of PDS plus (polydioxanone with triclosan) suture. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2008; 9 (4): 451–457. DOI: 10.1089/sur.2007.061.

32. Baracs J. Surgical site infections after abdominal closure in colorectal surgery using triclosan-coated absorbable suture (PDS Plus) vs. uncoated sutures (PDS II): a randomized multicenter study. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2011; 12 (6): 483–489. DOI: 10.1089/sur.2011.001.

33. Meijer E.J. The principles of abdominal wound closure. *Acta. Chir. Belg.* 2013; 113 (4): 239–244. DOI: 10.1080/00015458.2013.11680920.

34. Ruiz-Tovar J. Association between Triclosan-coated sutures for abdominal wall closure and incisional surgical site infection after open surgery in patients presenting with fecal peritonitis: A randomized clinical trial. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2015; 16 (5): 588–594. DOI: 10.1089/sur.2014.072.

35. McBain A.J., Rickard A.H., Gilbert P. Possible implications of biocide accumulation in the environment on the prevalence of bacterial antibiotic resistance. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2002; 29 (6): 326–330. DOI: 10.1038/sj.jim.7000324.

36. Obermeier A. *In vitro* evaluation of novel antimicrobial coatings for surgical sutures using octenidine. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 186. DOI: 10.1186/s12866-015-0523-4.

37. Chen X. Antibacterial surgical silk sutures using a high-performance slow-release carrier coating system. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015; 7 (40): 22 394–22 403. DOI: 10.1021/acsami.5b06239.

38. Li Y. New bactericidal surgical suture coating. *Langmuir*. 2012; 28 (33): 12134–12139. DOI: 10.1021/acsami.5b06239.

39. Pratten J. *In vitro* attachment of *Staphylococcus epidermidis* to surgical sutures with and without Ag-containing bioactive glass coating. *J. Biomater. Appl.* 2004; 19 (1): 47–57. DOI: 10.1177/0885328204043200.

40. Ho C.H. Long-term active antimicrobial coatings for surgical sutures based on silver nanoparticles and hyper branched polylysine. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 2013; 24 (13): 1589–1600. DOI: 10.1080/09205063.2013.782803.

41. Hu W., Huang Z.M., Liu X.Y. Development of braided drug-loaded nanofiber sutures. *Nanotechnology*. 2010; 21 (31): 315104. DOI: 10.1088/0957-4484/21/31/315104.

42. Чумаков А.А., Фомин С.А. Двухэтапная профилактика гнойно-воспалительных осложнений при аппендэктомии из мини-доступа. *Инфекции в хир.* 2010; 8 (2): 36–38. [Chumakov A.A., Fomin S.A. Two-stages prophylaxis of purulent inflammatory complications in mini-laparotomy appendectomy. *Infekcii v khirurgii*. 2010; 8 (2): 36–38. (In Russ.)]

43. Базылев В.В. Профилактика раневой инфекции в кардиохирургии: насколько оправдано местное применение антибиотиков? *Ангиол. и сосудист. хир.* 2015; 21 (2): 107–113. [Bazilyev V.V. Prevention of wound infection in cardiac surgery: how much is topical use of antibiotics justified? *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2015; 21 (2): 107–113. (In Russ.)]

44. Мохов Е.М., Армасов А.Р., Амруллаев Г.А., Пажетнев А.Г. Использование биологических свойств перфторана при местном лечении гнойных ран. *Рос. мед. ж.* 2011; (3): 10–13. [Mokhov E.M., Armasov A.R., Amrullaev G.A., Pazhetnev A.G. The use of the biological properties of perfluorane in the local treatment of purulent wounds. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; (3): 10–13. (In Russ.)]

45. Pianka F., Mihaljevic A.L. Prevention of postoperative infections: Evidence-based principles. *Chirurg*. 2017; 88 (5): 401–407. DOI: 10.1007/s00104-017-0384-5.

## Анализ инвалидности детей вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге

Игорь Владимирович Горяйнов<sup>1</sup>, Оксана Николаевна Владимирова<sup>2</sup>,  
Марина Владимировна Горяйнова<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу,  
г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный научный центр реабилитации инвалидов  
им. Г.А. Альбрехта, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов,  
г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Цель.** Анализ особенностей первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге с 2001 по 2018 гг.

**Методы.** Проанализированы показатели первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге за 18 лет (2001–2018), с момента возникновения педиатрической службы медико-социальной экспертизы в городе: показатели численности, уровня и структуры. Для расчёта использованы статистические данные Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (отчётные формы №12 и №30), Федерального казённого учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Санкт-Петербургу» — форма 7-Д (собес), а также сведения Единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы. Применены статистические методы изучения инвалидности, сплошное наблюдение (показатели численности и уровня первичной инвалидности), гнездовая (серийная) выборка для изучения структуры инвалидности (910 детей, признанных инвалидами в бюро медико-социальной экспертизы города с момента возникновения).

**Результаты.** Уровень первичной инвалидности детей вследствие патологии уха и сосцевидного отростка за 18 лет колебался от 0,34 до 1,4 на 10 тыс. детского населения, составив в среднем за период 0,77 на 10 тыс. В структуре первичной инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка у детей мальчики составили 54,8%, девочки — 45,2%. Зафиксировано влияние на рост первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка увеличения доли охвата новорождённых аудиоскринингом, а также возрастания среднегодовой численности детского населения Санкт-Петербурга: увеличился уровень детей, впервые признанных инвалидами вследствие данной патологии, на 10 тыс. детей. Также показатели первичной детской инвалидности зависят от показателей первичной заболеваемости болезнями уха и сосцевидного отростка.

**Выводы.** Показатели численности и уровня детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге с 2001 по 2018 гг., возросли, что связано с увеличением показателей рождаемости, первичной заболеваемости и первичной выявляемости болезней уха и сосцевидного отростка у детей.

**Ключевые слова:** дети-инвалиды, инвалидность, болезни уха, патология слуха, реабилитация.

**Для цитирования:** Горяйнов И.В., Владимирова О.Н., Горяйнова М.В. Анализ инвалидности детей вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 249–255. DOI: 10.17816/KMJ2020-249.

## Analysis of disability of the children due to the ear diseases and mastoid process in St. Petersburg

I.V. Goryainov<sup>1</sup>, O.N. Vladimirova<sup>2</sup>, M.V. Goryainova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Main Bureau of Medico-social Examination across St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Institute of advanced education of medical experts, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To analyze the characteristics of primary childhood disability due to diseases of the ear and mastoid process in St. Petersburg from 2001 to 2018.

**Methods.** It was analyzed the indicators of primary childhood disability due to diseases of the ear and mastoid process in St. Petersburg over 18 years (2001–2018) since the beginning of the pediatric medical and social examination service appeared in the city: number, rate and structure. For the calculation we used the statistical data of the St. Petersburg Health Committee (reporting forms No. 12 and No. 30), the Federal Treasury Institution “The Main Bureau of Medical and Social Expertise across St. Petersburg” — form 7-D (social security), and data of a single automated vertically integrated information and analytical system for conducting. Statistical methods for studying disability were used: continuous observation (indicators of the number and rate of primary disability), nesting (serial) sampling to study the structure of disability (910 children recognized as disabled by the city’s Bureau of Medico-social Examination from the moment of their occurrence).

**Results.** The rate of primary disability of children due to pathology of the ear and mastoid process for 18 years ranged from 0.34 to 1.4 per 10 thousand children, the average over the entire period of 0.77 per 10 thousand. In the structure of primary disability due to diseases of the ear and mastoid process in children, was 54.8% boys and 45.2% girls. It was recorded, that increase of the number of children recognized as disabled for the first time due to this pathology was related with an increase in the share of coverage of newborns with hearing screening, as well as an increase in the average annual number of children in St. Petersburg. Also, indicators of primary childhood disability depend on indicators of the primary incidence of ear diseases and mastoid process.

**Conclusion.** Indicators of the number and rate of disability of the children who were first recognized as disabled due to ear and mastoid diseases in St. Petersburg increased from 2001 to 2018, which is associated with an increase in birth rates, primary morbidity and primary detection of ear and mastoid diseases in children.

**Keywords:** disabled children, disability, ear diseases, hearing pathology, rehabilitation.

**For citation:** Goryainov I.V., Vladimirova O.N., Goryainova M.V. Analysis of disability of the children due to the ear diseases and mastoid process in St. Petersburg. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 249–255. DOI: 10.17816/KMJ2020-249.

С 2012 г. в России происходит реформирование системы комплексной реабилитации и абилитации детей-инвалидов, а также развитие ранней помощи в соответствии с международными рекомендациями [1–3]. В стране 2018–2027 гг. объявлены Десятилетием детства [4]. Конвенцией о правах инвалидов, которую Российская Федерация ратифицировала в 2012 г., регламентировано, что государства-участники обеспечивают реализацию права получения детьми-инвалидами помощи, соответствующей инвалидности и возрасту [1]. Детская инвалидность — один из важнейших показателей здоровья населения [5, 6].

Болезни уха и сосцевидного отростка актуальны в силу своего медико-социального значения. Им подвержены все возрастные группы, однако врождённые формы заболеваний имеют особую значимость вследствие того, что они влекут за собой нарушения психического и речевого развития детей [7]. Частота нарушений слуха у новорождённых составляет 3 на 1000 детей, что в 2 раза больше, чем частота

синдрома Дауна и в 10 раз больше, чем частота фенилкетонурии [8].

В представленной работе изучены традиционными методами права и контент-анализа действующие международные и российские нормативные правовые документы, методические материалы. Состав генеральной совокупности определён, исходя из целей и задач исследования, — совокупность людей, в возрасте до 18 лет, первично признанных инвалидами вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в учреждениях медико-социальной экспертизы (МСЭ) Санкт-Петербурга с 2001 по 2018 гг.

Определена репрезентативная выборка из генеральной совокупности. Объём исследования и включённых в выборочную совокупность данных определён задачами исследования, степенью однородности генеральной совокупности, величиной доверительной вероятности, при которой гарантирована достоверность результата исследований, необходимой точностью результатов, то есть величиной допускаемой ошибки репрезентативности. Размер выбор-

**Таблица 1.** Медицинские обследования в целях проведения медико-социальной экспертизы у детей с кондуктивной и нейросенсорной потерей слуха (извлечение из приказа) [9]

Основные (обязательные) исследования	Дополнительные исследования
<p>Приём (осмотр, консультация) оториноларинголога и/или врача-сурдолога-оториноларинголога в целях определения характера и степени выраженности нарушения функции слуха левого и правого уха с указанием средних порогов слуха для каждого уха, формы и стадии течения заболевания, времени наступления слухового дефекта, степени адаптивности к нему, сочетания с нарушением речи, сенсорных функций (зрения), возможности моно- или бинаурального слухопротезирования и прогноза слухопротезирования (давностью не более 1 мес с даты проведения приёма).</p> <p>Медико-логопедическое исследование (давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>Тональная аудиометрия детям с 7 лет (давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>Импедансометрия — тимпанограмма, ипси- и контралатеральные рефлексы (давностью не более 1 мес с даты проведения).</p> <p>Исследование коротколатентных вызванных потенциалов для детей в возрасте до 6 лет включительно (давностью не более 1 года с даты проведения).</p> <p>Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR-тест) для детей в возрасте до 6 лет включительно (давностью не более 1 года с даты проведения).</p> <p>При генетической патологии — тест на определение мутаций в генах (бессрочно)</p>	<p>При невозможности проведения тональной аудиометрии у детей старше 7 лет — исследование коротколатентных вызванных потенциалов и регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR-тест; давностью не более 1 года с даты проведения).</p> <p>При нарушениях речевых функций любой степени выраженности — медико-логопедическое исследование (давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>При наличии признаков нарушений психических функций любой степени выраженности — приём (осмотр, консультация) врача-психиатра детского или врача-психиатра подросткового (давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>Приём (консультация, тестирование) медицинского психолога с проведением стандартизированной оценки уровня интеллектуального развития (IQ; давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>При наличии неврологических нарушений — приём (осмотр, консультация) врача-невролога, оказывающего медицинскую помощь детям (давностью не более 3 мес с даты проведения).</p> <p>При наличии сопутствующих соматических заболеваний, последствий травм или дефектов — приём (осмотр, консультация) врача-специалиста по профилю сопутствующего заболевания или врача-педиатра в целях определения нарушений функций организма, вызванных сопутствующими соматическими заболеваниями, последствиями травм или дефектами при их наличии (давностью не более 1 мес с даты проведения приёма)</p>

ки исчисляли по формуле:  $n=Z^2 \times p \times (1-p) / C^2$ , где  $Z$  — фактор (1,96 для 95% доверительного интервала);  $p$  — процент интересующих единиц наблюдения в десятичной форме (0,5 по умолчанию);  $C$  — доверительный интервал в десятичной форме (0,05 = ±5%).

Проанализированы показатели первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге за 18 лет (2001–2018), с момента возникновения педиатрической службы МСЭ в городе: показатели численности, уровня и структуры. Для расчёта использованы статистические данные Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (отчётные формы №12 и №30), Федерального казённого учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Санкт-Петербургу» — форма 7-Д (собес), а также сведения Единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы по проведению МСЭ. Применены статистические методы изучения инвалидности, сплошное наблюдение (показатели численности и уровня первичной инвалидности), гнездовая (серийная) выборка для изучения структуры инвалидности (910 детей, признан-

ных инвалидами в бюро МСЭ города с момента возникновения).

Современными нормативными правовыми документами урегулированы вопросы направления детей в учреждения МСЭ, их освидетельствования, разработки индивидуальной программы реабилитации и абилитации ребёнка-инвалида и организации деятельности МСЭ педиатрического профиля. С 2019 г. впервые регламентирован перечень медицинских обследований ребёнка перед направлением на МСЭ (табл. 1) [9].

Первичная детская инвалидность за 18 лет в Санкт-Петербурге была установлена 25,5 тыс. детей вследствие разных заболеваний. Общая численность детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней уха и сосцевидного отростка, за эти годы в Санкт-Петербурге составила 910 человек (3,6% общего числа впервые признанных инвалидами детей).

Условиями признания гражданина инвалидом определены следующие:

– нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;

**Таблица 2.** Количественная система оценки стойких нарушений функций, используемая для установления инвалидности (извлечение из приказа) [11]

№ пункта по документу	Клинико-функциональная характеристика основных стойких нарушений функций организма	Количественная оценка, %
9.1	Болезни уха и сосцевидного отростка [потеря слуха (глухота), тугоухость, за исключением профессионально обусловленных]	
9.1.1	Врождённая или приобретённая в детстве до 7 лет глухота или граничащая с глухотой тугоухость с речевыми нарушениями (тяжёлое нарушение овладения речью, как правило, на всю жизнь)	60
9.1.2	Приобретённая позже (от 8 до 18 лет) глухота с тяжёлыми речевыми нарушениями (тяжёлая для понимания громкая речь, незначительный словарный запас)	60
9.1.3	Тугоухость I–IV степени, односторонняя*	10
9.1.4	Тугоухость I–II степени, двусторонняя*	10–30
9.1.5	Тугоухость III степени, двусторонняя	40
9.1.6	Тугоухость IV степени, двусторонняя	50
9.1.7	Глухота двусторонняя	60
9.1.8	Глухонемота, сопровождающаяся психическими нарушениями	70

\*Примечание: инвалидность не устанавливают.

– ограничение жизнедеятельности;  
– необходимость в мерах социальной защиты, включая реабилитацию и абилитацию [10].

В зависимости от степени расстройства функций организма людям, признанным инвалидами, в возрасте до 18 лет устанавливают категорию «ребёнок-инвалид» при наличии у ребёнка II, III либо IV степени выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 100%).

С 2015 г. действуют классификации и критерии, используемые при осуществлении МСЭ, извлечение из которых приведено в табл. 2 [11]. С 1 января 2020 г. вступает в силу новый приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 №585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», в основу которого положены современные принципы и подходы для установления инвалидности, основанные на мировом опыте [12].

За 18 лет в Санкт-Петербурге отмечено, что из года в год увеличивается количество детей, которым впервые установлена инвалидность вследствие патологии уха и сосцевидного отростка: рост числа впервые признанных детей-инвалидов с указанной патологией произошёл на 104,3%, то есть в 2 раза. Исключение составили 2005–2009 гг., когда показатели численности были стабильны и темп роста — минимальным. Наибольший темп роста пер-

вичной детской инвалидности вследствие нарушений слуха отмечен в 2010 г., когда число детей-инвалидов стало больше на 36,6% по сравнению с 2009 г.

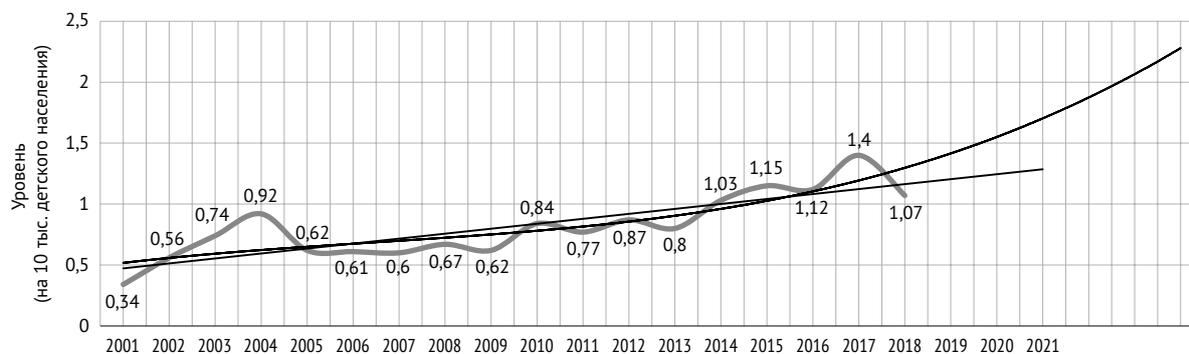
Уровень первичной инвалидности детей вследствие патологии уха и сосцевидного отростка за 18 лет колебался от 0,34 до 1,4 на 10 тыс. детского населения, составив в среднем за период 0,77 на 10 тыс. По сравнению с аналогичным показателем по Российской Федерации, равным 0,95 на 10 тыс. детского населения, уровень первичной инвалидности вследствие патологии слуха у детей в Санкт-Петербурге оказался ниже в 1,2 раза. Коэффициент тренда = 0,6301.

Выделено три периода динамики первичной детской инвалидности вследствие данной патологии в Санкт-Петербурге: возрастания уровня (2002–2004) с 0,56 до 0,92 на 10 тыс. детей; стабильности уровня с 0,60 до 0,67 на 10 тыс. детей (2005–2009) и постепенного роста (2010–2017) с 0,62 до 1,4 на 10 тыс. детей, с максимальными пиками в 2004 и 2017 гг. (рис. 1).

Зафиксировано влияние на рост первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка возрастания численности детского населения Санкт-Петербурга: при увеличении среднегодовой численности детского населения (по данным Управления федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербургского государственного унитарного предприятия «Санкт-Петербургский информационно-аналитический центр») уве-

**Таблица 3.** Половозрастная структура первичной инвалидности детей вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге за 2001–2018 гг.

Пол	Всего, %		Удельный вес детей-инвалидов в возрастной группе, %			
			0–3 лет	4–7 лет	8–14 лет	15–18 лет
Мальчики (n=499)	54,8	100,0	67,8	12,0	13,7	6,5
Девочки (n=411)	45,2	100,0	64,9	13,3	15,2	6,6
Итого (n=910)	100,0		66,4	12,6	14,4	6,6

**Рис. 1.** Уровень первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге за 2001–2018 гг. (на 10 тыс. детского населения)

личился уровень впервые признанных детей-инвалидов вследствие данной патологии на 10 тыс. детей (гху +0,97,  $p < 0,05$ ). Также показатели первичной детской инвалидности зависят от показателей первичной заболеваемости болезнями уха и сосцевидного отростка у детей (гху +0,82,  $p < 0,05$ ). Так, в Санкт-Петербурге за 11 лет (2006–2016) отмечено увеличение показателей уровня первичной заболеваемости болезнями уха и сосцевидного отростка у детей с 54,36 до 78,37 на 100 тыс. детей (в 1,44 раза). Динамика первичной заболеваемости детей болезнями уха и сосцевидного отростка во многом повторила динамику впервые признанных инвалидами детей: подъём заболеваемости отмечен в 2014–2018 гг., что соответствует аналогичному росту показателей первичной детской инвалидности.

Доля новорождённых, прошедших скрининговое исследование функции слуха, в Санкт-Петербурге с 2009 по 2018 гг. существенно увеличилась с 65,2% в 2009 г. до 99,0% в 2018 г., на фоне повышения показателей рождаемости. Численность детского населения увеличилась с 717 тыс. человек в 2007 г. до 781 тыс. человек в 2015 г. (увеличение за данный период составило 8,9%) [13]. Показатели первичной детской инвалидности вследствие патологии уха также возросли (гх.уз +0,94,  $p < 0,05$ ), что позволяет трактовать аудиоскрининг новорождённых как эффективную меру по выявлению

инвалидизирующей потери слуха, что способствует раннему направлению их на МСЭ и раннему началу реабилитационных и абилитационных мероприятий.

По данным Санкт-Петербургского государственного унитарного предприятия «Санкт-Петербургский информационно-аналитический центр», в Санкт-Петербурге с 2001 по 2018 гг. зарегистрировано увеличение показателей первичной заболеваемости патологией уха детей с 39 751 до 64 428 случаев (в 1,67 раза), увеличение показателей уровня первичной заболеваемости с 54,36 до 78,37 (в 1,44 раза) соответственно. Отмечено постепенное возрастание показателей первичной детской заболеваемости болезнями уха и сосцевидного отростка, резкий подъём заболеваемости зарегистрирован в 2014–2016 гг., что соответствует аналогичному росту показателей первичной детской инвалидности. Между первичной инвалидностью, первичной заболеваемостью и среднегодовой численностью детского населения существует высокая связь.

В структуре первичной инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка у детей мальчики составили 54,8%, девочки — 45,2% (табл. 3).

Наибольшего внимания врачей-педиатров с точки зрения выявления патологии слуха требуют дети от 0 до 3 лет. Именно на этот возраст пришлось 66,4% детей-инвалидов вследствие

**Таблица 4.** Структура первичной детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка по нозологиям в Санкт-Петербурге за 2001–2018 гг.

Наименование групп и отдельных заболеваний	Код по МКБ-10	Всего	
		абс.	%
Двусторонняя нейросенсорная тугоухость	H90.3	804	88,3
Двусторонняя глухота	H90.5	76	8,4
Поражения центральной нервной системы, сопровождающиеся патологией слуха	H94.8	8	0,9
Атрезия наружных слуховых проходов	Q16.1	11	1,2
В структуре иных врождённых пороков и аномалий развития	Q00–99	11	1,2
Итого	—	910	100

Примечание: МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

указанной патологии. Данную тенденцию регистрировали в динамике на протяжении 16 лет. Зависимость факта наличия нарушений слуха от степени недоношенности в данном исследовании не изучали.

Нейросенсорная тугоухость различных степеней тяжести выявлена у 88,3% детей-инвалидов вследствие болезней уха (табл. 4).

В Российской Федерации нормативными правовыми документами регламентированы общие и частные вопросы установления инвалидности детям вследствие болезней уха и сосцевидного отростка [9–12, 14]. В структуре первичной инвалидности детей с болезнями уха и сосцевидного отростка около 70% детей-инвалидов составили дети от 0 до 3 лет, преобладают мальчики, большинству детей инвалидность устанавливается вследствие нейросенсорной тугоухости разных степеней. Аудиоскрининг послужил эффективной мерой по выявлению инвалидизирующей потери слуха в раннем возрасте.

Врачи-педиатры и врачи-оториноларингологи должны своевременно инициировать направление детей с выраженным снижением слуха на МСЭ для оптимальных сроков начала эффективной реабилитации и абилитации. Рост детской инвалидности вследствие болезней уха и сосцевидного отростка необходимо учитывать при планировании развития реабилитационной инфраструктуры и системы ранней помощи в сфере здравоохранения, социальной защиты и образования.

## ВЫВОД

Показатели численности и уровня детей, впервые признанных инвалидами вследствие болезней уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге с 2001 по 2018 гг., возрос-

ли, что связано с увеличением показателей рождаемости, первичной заболеваемости и первичной выявляемости болезней уха и сосцевидного отростка у детей.

**Участие авторов.** И.В.Г. и М.В.Г. проводили исследование, отвечали за сбор и анализ результатов, оформление статьи, О.Н.В. — руководитель работы.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенция о правах инвалидов: резолюция 61/106 Генеральной Ассамблеи от 13 декабря 2006 г. <http://www.un.org/russian/disabilities/convention/disabilitiesconv.pdf> (дата обращения: 01.12.2018). [UN General Assembly, Convention on the Rights of Persons with Disabilities, 13 December 2006, A/RES/61/106. Annex I. <https://www.refworld.org/docid/4680cd212.html> (access date: 24.02.2020).]
2. Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья (с изменениями и дополнениями по состоянию на 2016 год). СПб.: Человек. 2017; 262 с. [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya (s izmeneniyami i dopolneniyami po sostoyaniyu na 2016 god). (International classification of functioning, disability and health (with changes and additions as of 2016)). SPb.: Chelovek. 2017; 262 p. (In Russ.)]
3. Распоряжение Правительства РФ от 31.08.2016 №1839-р «Об утверждении Концепции развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года». *Собрание законодательства РФ*. 12.09.2016; 37: 5510 с. [Order Of the government of the Russian Federation of 31.08.2016 No. 1839-r "About approval of the Concept of early aid development in the Russian Federation for the period up to 2020". (In Russ.)]
4. Указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017 №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». <http://kremlin.ru/acts/bank/41954> (дата обращения: 01.12.2018). [Decree of the President of the Russian Federation of 29.05.2017 №240]

“On the Announcement of the Decade of Childhood in the Russian Federation”. <http://kremlin.ru/acts/bank/41954> (access date: 01.12.2018). (In Russ.)]

5. *Статистика медико-социальной экспертизы*. Учебно-методическое пособие. Под ред. М.В. Коробова. СПб.: СПбИУВЭК. 2015; 116 с. [*Statistika mediko-sotsial'noy ekspertizy*. Uchebno-metodicheskoe posobie. (Statistics of medical and social expertise. Educational and methodical manual.) Ed. by M.V. Korobov. SPb.: SPbIUVEK. 2015; 116 p. (In Russ.)]

6. Владимирова О.Н., Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю. и др. *Стойкие нарушения слуха у взрослых и детей: вопросы диагностики, медико-социальной экспертизы, реабилитации и абилитации*. Под ред. В.Г. Помникова. СПб.: СПбИУВЭК Минтруда России. 2017; 72 с. [Vladimirova O.N., Golovanova L.E., Boboshko M.Yu. et al. *Stoykie narusheniya slukha u vzroslykh i detey: voprosy diagnostiki, mediko-sotsial'noy ekspertizy, reabilitatsii i abilitatsii*. (Persistent hearing disorders in adults and children: issues of diagnosis, medical and social expertise, rehabilitation and habilitation.) Ed. by V.G. Pomnikov. SPb.: SPbIUVEK Mintruda Rossii. 2017; 72 p. (In Russ.)]

7. Королёва И.В. *Диагностика и коррекция нарушений слуховой функции у детей раннего возраста*. Учебное пособие. СПб.: KARO. 2005; 280 с. [Koroleva I.V. *Diagnostika i korrektsiya narusheniy slukhovooy funktsii u detey rannego vozrasta*. Uchebnoe posobie. (Diagnosis and correction of hearing disorders in young children. Textbook.) SPb.: KARO. 2005; 280 p. (In Russ.)]

8. Махачева Х.Г., Асхабова Л.М. Результаты проведения комплексного аудиологического и генетического скрининга новорожденных в Республике Дагестан. *Рос. оториноларингол.* 2013; (6): 96–98. [Makhacheva Kh.G., Askhabova L.M. The results of the comprehensive audiological and genetic screening of newborns in the Republic of Dagestan. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2013; (6): 96–98. (In Russ.)]

9. Приказ Минтруда России №52н, Минздрава России №35н от 31.01.2019 «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы». <https://minjust.consultant.ru/documents/42281> (дата обращения: 08.04.2019). [Order of the Ministry of Labour and Social Affairs of the Russian Federation, Ministry of health of the Russian Federation of 31.01.2019 No. 52n/35n “About the approval of the list of medical examinations necessary for obtaining clinical and functional data depending on the disease for the purpose of carrying out medical and social examination”. <https://minjust.consultant.ru/documents/42281> (access date: 08.04.2019). (In Russ.)]

10. *Правила признания лица инвалидом: утверждены постановлением Правительства Российской Федерации от 20.02.2006 №95*. <http://ivo.garant.ru/#/document/12145177/paragraph/9314:1> (дата обращения: 01.12.2018). [Resolutions of the Government of the Russian Federation from 20.02.2006 No. 95 (as amended on 21.06.2018) “Rules for recognizing a person as a disabled person” (amended and suppl., in force with 03.07.2018). <http://ivo.garant.ru/#/document/12145177/paragraph/9314:1> (access date: 01.12.2018). (In Russ.)]

11. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 №1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». <http://base.garant.ru/71309914/#ixzz5kalz7N1m> (дата обращения: 09.01.2020). [Order of Ministry of Labour and Social Affairs of the Russian Federation of 17.12.2015 №1024n “About classifications and criteria used when carrying out medical and social examination of citizens by Federal state institutions of medical and social examination”. <http://base.garant.ru/71309914/#ixzz5kalz7N1m> (access date: 09.01.2020). (In Russ.)]

12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29.08.2019 №585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72921006/> (дата обращения: 10.01.2020). [Order of Ministry of Labour and Social Affairs of the Russian Federation of 29.08.2019. No. 585n “About classifications and criteria used when carrying out medical and social examination of citizens by Federal state institutions of medical and social examination”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72921006/> (access date: 10.01.2020). (In Russ.)]

13. *Основные показатели демографических процессов в Санкт-Петербурге в 2016 году*. Статистический сборник. СПб.: Петростат. 2017; 88 с. [*Osnovnye pokazateli demograficheskikh protsessov v Sankt-Peterburge v 2016 godu*. Statisticheskiy sbornik. (Main indicators of demographic processes in St. Petersburg in 2016. Statistical compendium.) SPb.: Petrostat. 2017; 88 p. (In Russ.)]

14. Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 №181-ФЗ. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_8559/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/) (дата обращения: 10.01.2020). [Federal law №181-FZ of 24.11.1995 (as amended on 02.12.2019) “On Social Protection of Persons with Disabilities in the Russian Federation” (amended and suppl., in force with 01.01.2020). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_8559/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/) (access date: 10.01.2020). (In Russ.)]

## Цены на лекарства в 2017 и 2018 гг. как отражение эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств

Чинара Маратовна Раззакова\*, Лилия Евгеньевна Зиганшина

Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Проведение сравнительного анализа цен на лекарства в 2017 и 2018 гг. в г. Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация) для оценки эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств.

**Методы.** Мы провели сравнительный анализ цен на лекарства с использованием методологии, разработанной международной организацией «Международная программа действий для здравоохранения» совместно с Всемирной организацией здравоохранения. Анализ включал 30 лекарств в заранее заданной форме и дозировке. Изучали наличие и цены оригинальных брендов и генериков по наименьшей цене в государственных и частных аптеках Казани в 2017 и 2018 гг., а также закупочные цены на эти же лекарства в стационарах. Цены на лекарства сравнивали с международными референтными ценами Международного указателя цен лекарств организации MSH (Management Sciences for Health) и выражали в медианах отношения цен к референтным.

**Результаты.** Цены на оригинальные бренды и генерические препараты в государственном и частном секторах имели тенденцию к снижению в 2018 г. по сравнению с 2017 г., но статистически значимое снижение цен произошло только на генерические препараты в частном секторе. Так, показатели медиан отношения цен к референтным оригинальных брендов изменились с 6,86 до 2,97 в государственном секторе и с 11,1 до 5,36 в частном секторе в 2018 г. относительно 2017 г., но анализ не показал статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ). Цены на генерические препараты в государственном секторе не претерпели изменений и оставались на уровне референтных цен (медиана отношения цен к референтным составляла 1,3 в 2017 г. и 1,27 в 2018 г.). Однако в частном секторе выявили двукратное снижение цен на генерические препараты в 2018 г. относительно 2017 г. [снижение медианы отношения цен к референтным от 3,25 до 1,44 ( $p < 0,05$ )]. Цены на генерические препараты, закупленные для стационаров в 2017 и 2018 гг., не претерпели статистически значимых изменений с показателями медиан отношения цен к референтным — 1,34 и 0,8 соответственно.

**Вывод.** Государственные меры по регулированию цен способствовали сохранению цен на генерические препараты на уровне референтных в государственном секторе и двукратному снижению цен на генерические препараты в частном секторе в 2018 г. относительно 2017 г.

**Ключевые слова:** цены на лекарства, доступность лекарств, закупочная цена, аптека, ВОЗ/НАИ.

**Для цитирования:** Раззакова Ч.Р., Зиганшина Л.Е. Цены на лекарства в 2017 и 2018 гг. как отражение эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 256–263. DOI: 10.17816/KMJ2020-256.

### Medicine prices in 2017 and 2018 as a reflection of the effectiveness of government measures to ensure access to medicines

C.M. Razzakova, L.E. Ziganshina  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Abstract**

**Aim.** To conduct a comparative analysis of medicine prices in 2017 and 2018 years in Kazan (The Republic of Tatarstan, The Russian Federation) to assess the effectiveness of government measures to ensure the accessibility of medicines.

**Methods.** We conducted a comparative analysis of medicine prices according to methodology developed by Health Action International and World Health Organization (WHO/HAI). The analysis included 30 medicines at a preselected dosage form. We studied the accessibility and prices of original brands and lowest priced generic of each medicine in the public and private pharmacies of Kazan in 2017 and 2018, and analyzed the procurement prices of the same medicines in inpatient hospitals. Medicine prices were compared with international reference prices (The Management Sciences for Health (MSH) reference prices) and expressed as median price ratio (MPR).

**Results.** Prices for originator and generic medicines in the public and private sectors tended to decrease in 2018 compared to 2017, but statistically significant price reduction occurred only for generic medicines in the private sector. For example, the median price ratio for originator products changed from 6.86 to 2.97 in the public sector and from 11.1 to 5.36 in the private sector in 2018 compared to 2017, but the changes were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Prices for generics medicines in the public sector did not change in the studied years and remained at the level of international reference prices (the median price ratio were 1.3 in 2017 and 1.27 in 2018). In the private sector, we found a twofold decrease in the prices of generics medicines in 2018 compared to 2017 [the median price ratio decreased from 3.25 to 1.44 ( $p < 0.05$ )]. Procurement prices for generics medicines in public hospitals in 2017 and 2018 years did not show statistically significant changes with the median price ratio equal to 1.34 and 0.8, respectively.

**Conclusion.** Government price control measures of medicines contributed to maintaining the price of generic medicines at the reference prices level in the public sector and to halving the price of generic medicines in the private sector in 2018 compared to 2017.

**Keywords:** medicine prices, Accessibility of Medicines, procurement prices, pharmacy, WHO/HAI.

**For citation:** Razzakova C.M., Ziganshina L.E. Medicine prices in 2017 and 2018 as a reflection of the effectiveness of government measures to ensure access to medicines. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 256–263. DOI: 10.17816/KMJ2020-256.

Обеспечение и сохранение доступности лекарств — сложная задача. Если правительство не принимает меры по сдерживанию цен, стоимость лекарств будет расти минимум на 10% каждый год [1]. На сегодняшний день не существует идеальной стратегии по обеспечению доступа к лекарственным средствам, но страны, оценив собственную ситуацию с лекарствами, используют различные комбинации следующих методов: референтное ценообразование, совершенствование медицинского страхования и рациональное использование лекарств, регулирование надбавок (оптовых, розничных) и развитие конкурентной политики [2]. Так, правительство Нидерландов добилось эффективного регулирования цен с использованием референтного ценообразования, достигнув снижения цен на 20% относительно соседних стран, после установления максимально допустимых цен на лекарства путём сравнения цен с четырьмя базовыми странами: Бельгией, Францией, Германией и Великобританией [1, 3].

В Российской Федерации первые меры по регулированию цен и стратегий по защите внутреннего фармацевтического рынка были приняты в 2009–2010 гг. [4]. Их реализация способствовала снижению цен на генерические препараты относительно референтных цен

в государственном и частном секторах в 2015 г. в сравнении с 2011 г. [5, 6].

Снижение цен отражает эффективность государственных мер, но правительство непрерывно совершенствует механизмы регулирования цен. Так, Федеральная антимонопольная служба в своих докладах сообщала, что метод расчёта оптовых и розничных надбавок к предельным ценам в процентах ведёт к исчезновению недорогих лекарственных препаратов и требует изменения. И в конце 2015 г. правительство внесло изменения в постановление правительства РФ от 29 октября 2010 г. №865, определяющее порядок установления оптовых и розничных надбавок [7].

Фармацевтический рынок нестабилен, требует постоянного изучения на фоне влияния меняющихся методов регулирования цен. Непрерывные исследования результативности государственных мер по регулированию цен способствуют расширению подходов по повышению доступности лекарств, принятию информированных решений, достижению прозрачной и справедливой системы ценообразования.

Для выявления фактических цен, анализа их доступности и качественного сравнения данных по ценам за разные периоды в различных стра-

нах Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная неправительственная организация «Программа действий за здоровье и здравоохранение» (НАИ — от англ. Health Action International,) разработали совместный проект ВОЗ/НАИ по изучению цен и ценообразования на основные лекарства ВОЗ [8].

Для обеспечения международной сопоставимости стандартная методология ВОЗ/НАИ использует эталонные референтные цены из международного справочника цены организации «Науки управления для здравоохранения» (MSH — от англ. Management Sciences for Health) [9]. MSH анализирует и предоставляет закупочные цены, полученные от некоммерческих поставщиков и из отчётов государственных тендеров. Это обеспечивает международную сопоставимость, они могут быть приняты в качестве соответствующего эталона цен на лекарства.

На сегодняшний день по всему миру в целях прояснения ситуации с ценами и разработки рекомендаций для проведения вмешательств по повышению доступности лекарственных средств специалисты используют методологию ВОЗ/НАИ [10–13]. Отчёты по исследованиям находятся в открытом доступе на официальном сайте организации НАИ ([www.haiweb.org](http://www.haiweb.org)) [14]. В Российской Федерации впервые исследование доступности лекарств с использованием методологии ВОЗ/НАИ мы провели в 2011 г., а затем в 2015 г. провели повторный сравнительный анализ [5, 6]. Наше исследование включало 30 лекарств из списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [5] и 71 лекарство, используемое для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Далее в 2017 г. международный коллектив авторов изучил доступность 25 наиболее часто назначаемых лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России. В соответствии с задачами этого исследования авторы использовали модифицированную ими методологию, подобную оригинальной методологии ВОЗ/НАИ [15].

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа цен на лекарства в 2017 и 2018 гг. в Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация) для оценки эффективности государственных мер по обеспечению доступности лекарственных средств.

*Выбор лекарственных средств.* Согласно оригинальной методологии ВОЗ/НАИ, в наше исследование мы включали 30 международных непатентованных наименований: 14 лекарственных средств международного

и 16 — национального (Российского) списка (табл. 1).

Глобальный и региональный списки разработаны экспертами ВОЗ для исследования цен на лекарства и сопоставлений результатов в разных странах и в разные годы. Все 30 лекарственных средств входили в Российский перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [16].

Каждое лекарство мы включили в исследование в заранее заданной форме и дозировке. При посещении аптек мы делали записи на специальной форме для сбора данных, в которой для каждого лекарственного средства мы регистрировали наличие и цены генерика по наименьшей цене (ГНЦ) и оригинального бренда (ОБ).

*Сбор и ввод информации.* Сбор и обработку информации проводили в соответствии с методологией ВОЗ/НАИ [8]. Собирали розничные цены на препараты в государственном и частном секторах (по пять аптек в каждом секторе) г. Казани в 2017 и 2018 гг. Также изучили закупочные цены государственного сектора, полученные от аптечной службы государственных учреждений здравоохранения по территории Республики Татарстан (стационарные лекарственные средства для больниц). Полученную информацию по ценам вводили в стандартизованную Рабочую книгу (Workbook) на базе программы MS Excel, представленной её разработчиком — координатором по вопросам ценообразования лекарств ВОЗ/НАИ, PhD, Маргарет Ювен.

*Алгоритм отбора аптек для исследования.* Согласно методологии ВОЗ/НАИ, в столице страны и в каждом исследуемом районе необходимо отобрать по пять аптек в государственном и частном секторах. Это позволяет анализировать доступность лекарств как в отдельном районе исследования, так и по всей стране или региону. Для настоящей статьи мы проанализировали материалы, полученные в 10 аптеках г. Казани: 5 частных и 5 государственных. Мы отбирали аптеки случайным образом с использованием метода случайных чисел, генерированных компьютером.

*Статистический анализ.* Согласно методологии ВОЗ/НАИ, регистрировали цены на лекарственные препараты в местных денежных единицах (рублях) и представляли в виде медиан отношения цен к референтным ценам (МОЦР). Международные референтные цены использовали за 2015 г. из Международного указателя цен лекарств организации MSH ([www.msh.org](http://www.msh.org)) [9].

Таблица 1. Перечень лекарственных средств, включённых в исследование

№	Лекарственное средство	Оригинальный бренд	Дозировка	Лекарственная форма	Перечень лекарственных средств
1	Амитриптилин	Триптизол	25 мг	кап/таб	Глобальный
2	Амоксициллин	Амоксил	500 мг	кап/таб	Глобальный
3	Амоксициллин + клавуновая кислота	Аугментин	25+6,25 мг/мл	суспензия	Региональный
4	Атенолол	Тенормин	50 мг	кап/таб	Глобальный
5	Беклометазон	Бекотид	250 мкг/доза	аэрозоль	Региональный
6	Глибенкламид	Даонил	5 мг	кап/таб	Глобальный
7	Диазепам	Валиум	5 мг	кап/таб	Глобальный
8	Диклофенак	Вольтарен	50 мг	кап/таб	Глобальный
9	Доксициклин	Вибрамицин	100 мг	кап/таб	Региональный
10	Ибупрофен	Бруфен	200 мг	кап/таб	Региональный
11	Ипратропия бромид	Атровент	20 мкг/доза	аэрозоль	Региональный
12	Каптоприл	Капотен	25 мг	кап/таб	Глобальный
13	Карбамазепин	Тегретол	200 мг	кап/таб	Региональный
14	Клотримазол	Канестен	1%	крем	Региональный
15	Ко-тримоксазол	Бактрим	80+400 мг	кап/таб	Региональный
16	Ко-тримоксазол	Бактрим	8+40 мг/мл	суспензия	Глобальный
17	Метформин	Глюкофаж	850 мг	кап/таб	Региональный
18	Метронидазол	Флагил	250 мг	кап/таб	Региональный
19	Омепразол	Лосек	20 мг	кап/таб	Глобальный
20	Парацетамол	Панадол	24 мг/мл	суспензия	Глобальный
21	Преднизолон*	—	5 мг	кап/таб	Региональный
22	Пропранолол	Индерал	40 мг	кап/таб	Региональный
23	Ранитидин	Тритаце	150 мг	кап/таб	Региональный
24	Сальбутамол ингаляционный	Вентолин	100 мкг/доза	аэрозоль	Глобальный
25	Симвастатин	Зокор	20 мг	кап/таб	Глобальный
26	Трифлуоперазин	Стелазин	5 мг	кап/таб	Региональный
27	Фуросемид	Лазикс	40 мг	кап/таб	Региональный
28	Цефтриаксон	Роцефин	1 г/фл	флакон	Глобальный
29	Ципрофлоксацин	Ципроксин	500 мг	кап/таб	Глобальный
30	Эналаприл	Ренитек	10 мг	кап/таб	Региональный

Примечание: \* включено в анализ без оригинального бренда; кап/таб — капсула или таблетка.

МОЦР — медиана отношения цен к референтным, или медиана частного от деления местных цен на международную референтную цену:

МОЦР = местная цена в рублях / международная референтная цена в рублях.

МОЦР для каждого препарата рассчитывали автоматически при помощи Рабочей книги, затем определяли медиану этого отношения и диапазон вариаций цен в виде межквартильного размаха — диапазон между 25-м и 75-м перцен-

тилями. Расчёт МОЦР проводили при условии, что лекарственное средство было обнаружено в четырёх и более аптеках.

Таким образом, если величина МОЦР=1, то местная цена эквивалентна референтной цене, а если МОЦР=2 — местная цена в 2 раза выше референтной цены. В соответствии с методологией ВОЗ/НАИ, цены считают приемлемыми, если в государственном секторе показатель МОЦР ≤1, а в частном секторе показатель МОЦР ≤3.

Статистическую значимость различий между медианными показателями выявляли при помощи  $h$  — критерий Краскела–Уоллиса, достоверными считали различия показателей при уровне  $p < 0,05$ . Для обработки данных использовали компьютерную программу Origin Pro 2016.

Цены на ОБ и генерические препараты в государственном и частном секторах имели тенденцию к снижению в 2018 г. по сравнению с 2017 г., но статистически значимое снижение цен произошло только на генерические препараты в частном секторе. Так, показатели МОЦР ОБ изменились с 6,86 до 2,97 в государственном секторе и с 11,1 до 5,36 в частном секторе в 2018 г. относительно 2017 г., но анализ не показал статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ).

Минимальные цены, зафиксированные на ОБ, были близки к референтным. В 2017 г. в государственном секторе наиболее низкую цену зафиксировали на ОБ парацетамола с показателем МОЦР 1,54. При этом в частном секторе самым дешёвым ОБ был ОБ ипратропия бромида, он был самым дешёвым ОБ и в 2018 г. в обоих секторах с превышением референтной цены в 1,5 раза.

Вместе с тем наиболее дорогими ОБ в 2017 г. были ОБ омепразола в государственном секторе и карбамазепина в частном секторе с превышением референтных цен в 21 и 56 раз соответственно. Цены на ОБ омепразола были самыми дорогими и в 2018 г., но только в частном секторе, в государственном секторе максимальную цену зафиксировали на ОБ эналаприла с показателем МОЦР 9,74.

Цены на генерические препараты в государственном секторе не претерпели изменений в исследуемые годы и оставались на уровне референтных цен (МОЦР составляла 1,3 в 2017 г. и 1,27 в 2018 г.). Однако в частном секторе мы выявили двукратное снижение цен на генерические препараты в 2018 г. относительно 2017 г. (снижение МОЦР с 3,25 до 1,44).

Минимальные цены на генерические препараты были в 2–3 раза ниже референтных цен. Цены на генерики амитриптилина были самыми низкими в оба года, но в разных секторах с показателями МОЦР 0,68 в частном секторе (2017) и 0,32 в государственном (2018). Интересно, что в 2017 г. самым дорогим генериком в государственном секторе был клотримазол с превышением референтных цен в 5 раз, в частном секторе он не был самым дорогим, но также превышал референтные цены в 6 раз. Однако после снижения цен в 2018 г. генерик клотримазола стал самым дешёвым генериком в частном секторе с показателем МОЦР 0,47.

Также максимальные цены зафиксированы на ГНЦ доксициклина и метронидазола: в 2017 г. в частном секторе ГНЦ доксициклина превышал референтные цены в 31 раз, а в 2018 г. ГНЦ метронидазола превышал референтные цены в 6 раз в обоих секторах (табл. 2, 3).

Таким образом, в 2018 г. в частном секторе наблюдали снижение показателей МОЦР всех исследуемых генерических препаратов в сравнении с 2017 г. В табл. 4 приведены лекарства, на генерические препараты которых произошло наибольшее снижение цен (в 3–18 раз). Цена на генерик доксициклина снизилась в 18 раз, также в 4 раза снизились цены на генерики каптоприла, карбамазепина, омепразола и симвастина. На ГНЦ ибупрофена, клотримазола, ципрофлоксацина цены снизились в 3 раза.

*Закупочные цены.* Мы также изучили цены на лекарственные средства, закупленные для стационаров. В 2017 г. мы собрали цены на 14 лекарств (из 30 отобранных лекарств), закупленных в виде генерических препаратов, их МОЦР составила 1,34 [0,88–1,85]. В 2018 г. собрали цены 9 лекарств, закупленных в виде ОБ, и 21 — в виде генериков: МОЦР ОБ составила 10,53 [5,3–16,2], ГНЦ — 0,8 [0,67–1,64]. Показатели МОЦР генерических препаратов были ниже в 2018 г. относительно 2017 г., однако между ними не выявлено статистической разницы.

Таким образом, закупочные цены на генерические препараты были на уровне референтных цен, следовательно, были приемлемыми, согласно методологии ВОЗ/НАИ. Одновременно с этим цены на ОБ, закупленные в 2018 г., были высокими, так как почти в 11 раз превышали референтные цены.

Настоящее исследование проведено согласно стандартизированной методологии ВОЗ/НАИ. Мы осуществили сравнительный анализ доступности 30 лекарств из списка ВОЗ, входящих в Российский перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [16], в г. Казани в 2017 и 2018 гг. Также провели анализ цен на эти лекарства, закупленные для государственных учреждений здравоохранения по территории Республики Татарстан (стационарные лекарственные средства для больниц).

В целом мы выявили, что в изучаемые годы цены на генерические препараты были на уровне референтных цен в государственном секторе и были доступными в соответствии с методологией ВОЗ/НАИ. Так, в государственном секторе мы не выявили значимых изменений показателей МОЦР генерических препаратов (МОЦР составляла 1,3 в 2017 г. и 1,27 в 2018 г.). Вместе

**Таблица 2.** Медиана отношения цен к референтным (МОЦР): сравнение конечных цен для потребителя в государственном секторе с международными референтными ценами

Государственный сектор	2017 г.		2018 г.	
	ОБ	ГНЦ	ОБ	ГНЦ
МОЦР, Ме [25–75%]	6,86 [2,03–10,88]	1,3 [0,99–1,86]	2,97 [1,94–8,04]	1,27 [1,03–2,23]
Минимум	1,54 парацетамол	0,31 пропранолол	1,43 ипратропия бромид	0,32 amitриптилин
Максимум	20,44 омепразол	4,72 клотримазол	9,74 эналаприл	5,94 метронидазол
Число включённых лекарств	11	27	6	29

Примечание: ГНЦ — генерик по наименьшей цене; ОБ — оригинальный бренд.

**Таблица 3.** Медиана отношения цен к референтным (МОЦР): сравнение конечных цен для потребителя в частном секторе с международными референтными ценами

Частный сектор	2017 г.		2018 г.	
	ОБ	ГНЦ	ОБ	ГНЦ
МОЦР, Ме [25–75%]	11,1 [2,6–18,98]	3,25 [1,65–5,09]	5,36 [1,99–10,99]	1,44 [1,14–2,58]
Минимум	1,4 ипратропия бромид	0,68 amitриптилин	1,28 ипратропия бромид	0,47 клотримазол
Максимум	56,05 карбамазепин	30,97 доксицилин	22,23 омепразол	6,04 метронидазол
Число включённых лекарств	14	29	12	29

Примечание: ГНЦ — генерик по наименьшей цене; ОБ — оригинальный бренд.

**Таблица 4.** Медианы отношения цен к референтным (МОЦР) для генериков по наименьшей цене, на которые произошло наибольшее снижение цен в 2018 г. в сравнении с 2017 г., с указанием кратности снижения цен

№	Название препарата	МОЦР 2017, n=5	МОЦР 2018, n=5	МОЦР 2017/МОЦР 2018
1	Доксицилин	30,97 [30,89–31,05]	1,74 [1,66–1,82]	18
2	Ибупрофен	4,03 [2,19–5,88]	1,67 [1,64–1,83]	3
3	Каптоприл	1,83 [0,96–1,83]	0,47 [0,42–0,58]	4
4	Карбамазепин	4,11 [3,82–4,39]	0,97 [0,97–1,02]	4
5	Клотримазол	6,33 [5,99–6,66]	2,00 [1,97–2,11]	3
6	Омепразол	5,09 [3,59–6,58]	1,36 [1,34–1,45]	4
7	Симвастатин	11,03 [11,03–11,03]	3,26 [3,2–3,42]	4
8	Ципрофлоксацин	6,80 [6,8–6,81]	2,14 [2,13–2,43]	3

с тем в частном секторе цены на лекарства снизились в 2 раза в 2018 г. в сравнении с 2017 г. с изменением МОЦР с 3,25 до 1,44 ( $p < 0,05$ ). Минимальные цены, зафиксированные на генерические препараты, были значительно ниже референтных цен. К примеру, генерик amitриптилина в изучаемые годы был самым дешёвым в разных секторах, при этом цены на него были в 2–3 раза ниже референтных цен. Это свидетельствует о том, что в аптеках г. Казани можно было приобрести дешёвые генерические препараты.

Средний показатель МОЦР ОБ был высоким независимо от сектора в исследуемые годы. Интересно, что самым дешёвым ОБ был ОБ ипратропия бромида, цены на него были близки к референтным в обоих секторах. При этом самую высокую цену зафиксировали на ОБ карбамазепина в 2017 г. в частном секторе с превышением референтных цен в 56 раз.

В исследовании, проведённом нами ранее [5], мы отметили снижение цен на генерические препараты в обоих секторах в 2015 г. в сравнении с 2011 г., при этом в государственном сек-

торе цены снизились до уровня референтных. Также настоящее исследование показывает, что цены на генерики находились на уровне референтных цен и в 2017–2018 гг. Эти результаты говорят об эффективности государственных мер по регулированию цен на лекарства. Возможно, сдерживанию цен на генерические препараты на уровне референтных цен также способствовало постоянное совершенствование механизмов ценообразования. Последние изменения коснулись правил государственной регистрации и перерегистрации предельных отпускных цен на лекарственные средства, устанавливаемых производителями [7]. Также в 2016 г. были изменены правила установления предельных размеров оптовых и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарств [7].

Цены на генерики, закупленные для стационаров, не превышали референтные и были адекватными в оба года. Однако цены на ОБ, закупленные в 2018 г., были высокими. Закупка лекарств в виде генерических препаратов ведёт к экономически эффективным закупкам и экономии бюджетных средств. В связи с этим правительство последовательно создаёт условия для повышения прозрачности закупок, вводит механизмы, ограничивающие закупку лекарств по торговым наименованиям [17], а также методы, предотвращающие закупки от конкретного производителя путём манипуляций терапевтически незначимыми характеристиками. Так, в 2017 г. введены единые правила описания лекарств при закупке для государственных и муниципальных нужд [18]. В том же году был утверждён порядок определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком, при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения [19]. Вместе с тем ведётся жёсткий контроль непосредственно самого процесса торгов, согласно отчёту Федеральной антимонопольной службы за 2017 г., выявлены нарушения и сговоры, в отношении которых принимаются административные наказания и уголовные расследования [20].

Изучение отпускных цен в государственном и частном секторах, а также анализ цен на лекарства, закупленные для стационаров, с помощью построения временных рядов позволяют оценить эффективность государственных мер, предпринимаемых для обеспечения доступности лекарств. При этом важной задачей является выявление в аптечных организациях настоящих — фактических цен на лекарства.

На сегодняшний день стандартизированная методология ВОЗ/НАИ служит одним из всемирно признанных инструментов для исследования фактической доступности лекарств [8, 14].

## ВЫВОДЫ

1. Государственные меры по регулированию цен способствовали сохранению цен на генерические препараты на уровне референтных цен в государственном секторе, а также снижению цен в частном секторе. В государственном секторе цены на генерические препараты из списка Всемирной организации здравоохранения не претерпели значимых изменений в 2017 и 2018 гг. с показателями медиан отношения цен к референтным — 1,3 и 1,27 соответственно. В частном секторе произошло двукратное снижение цен на генерические препараты в 2018 г. по сравнению с 2017 г. со снижением показателя медианы отношения цен к референтным от 3,25 до 1,44 ( $p < 0,05$ ).

2. Цены на генерические препараты, закупленные для стационаров, не претерпели изменений в изучаемые годы и были приемлемыми, согласно методологии Всемирной организации здравоохранения / Management Sciences for Health.

3. Цены на оригинальные бренды превышали референтные цены. Показатели медиан отношения цен к референтным оригинальных брендов изменились с 6,86 до 2,97 в государственном секторе и с 11,1 до 5,36 в частном секторе в 2018 г. в сравнении с 2017 г., но анализ не показал статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ).

**Участие авторов.** Ч.М.Р. проводила исследование, собирала и анализировала данные, писала первоначальную версию рукописи; Л.Е.З. выдвинула концепцию работы, осуществляла администрирование проекта и руководство работой, принимала участие в анализе, валидации данных и редактировании рукописи.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Government of the Netherlands. *Keeping medicines affordable*. <https://www.government.nl/topics/medicines/keeping-medicines-affordable> (access date: 28.01.2020).
2. Health Action International. *Pricing & related policies*. <https://haiweb.org/what-we-do/price-availability-affordability/resources-for-pricing-policies/> (access date: 28.01.2020).

3. Health Action International. *New and affordable medicines in the Netherlands: Tracing the Dutch Government's Policy Commitments and Actions*. <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2019/06/NL-Government-Commitments-on-New-Affordable-Medicines-1.pdf> (access date: 28.01.2020).

4. Постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 г. №865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7459-postanovlenie-pravitelstva-rf-865-ot-29-oktyabrya-2010-g> (дата обращения: 28.01.2020). [Resolutions of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 No. 865 "State regulation of prices for drugs included in the list of vital and essential medicines". (In Russ.)]

5. Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Изменение ценовой доступности лекарственных препаратов в Казани в 2010 и 2015 годах как отражение государственных мер по регулированию цен на лекарства. *Казанский мед. ж.* 2017; (5): 822–826. [Razzakova Ch.M., Ziganshina L.E. Change in affordability of medications in Kazan in 2011 and 2015 as a reflection of state initiatives to regulate drug prices. *Kazan medical journal*. 2017; (5): 822–826. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-822.

6. Раззакова Ч.М., Зиганшина Л.Е. Цены на сердечно-сосудистые лекарственные препараты как показатель доступности лекарств для их рационального использования. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2019; 15 (2): 215–223. [Razzakova Ch.M., Ziganshina L.E. Cardiovascular medicine prices as an indicator of access to medicines and their rational use. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019; 15 (2): 215–223. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-215-223.

7. Постановление правительства РФ от 3 февраля 2016 г. №58 «О внесении изменений в Постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 г. №865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов»». [Resolutions of the Government of the Russian Federation of February 3, 2016 No. 58 "On amendments to the Decree of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 No. 865 "On state regulation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines"». (In Russ.)]

8. Health Action International. *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components*. 2nd ed. <https://haiweb.org/price-availability-affordability/collecting-evidence-on-medicine-prices-availability/> (access date: 28.01.2020).

9. *Management Sciences for Health. International drug price indicator guide*. <http://mshpriceguide.org/en/home/> (access date: 28.01.2020).

10. Cameron A.M., Ewen M., Ross-Degnan D. et al. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet*. 2009; 373 (9659): 240–249. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61762-6.

11. Babar Z.U., Ibrahim M.I., Singh H. et al. Evaluating drug prices, availability, affordability, and price components: Implications for access to drugs in Malaysia. *PLoS Med*. 2007; 4 (3): e82. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040082.

12. Khuluza F., Haefele-Abah C. The availability, prices and affordability of essential medicines in Malawi: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2019; 14 (2): e0212125. DOI: 10.1371/journal.pone.0212125.

13. Dabare P., Wanigatunge C., Beneragama B. A national survey on availability, price and affordability of se-

lected essential medicines for non communicable diseases in Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2014; 14 (1): 817–831. DOI: 10.1186/1471-2458-14-817.

14. Health Action International. *Medicine prices, availability, affordability & price components database*. <https://haiweb.org/survey-related-reports/> (access date: 28.01.2020).

15. Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В. и др. Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2018; 14 (6): 804–815. [Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kontsevaya A.V. et al. Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Pharmacies in Six Regions of the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (6): 804–815. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815.

16. Распоряжение от 23 октября 2017 г. №2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год». <http://government.ru/docs/29758/> (дата обращения: 28.01.2020). [Order Of the government of the Russian Federation of October 23, 2017 No. 2323-r "On approval of the list of vital and essential medicines for medical use for 2018". (In Russ.)]

17. Постановление Правительства РФ от 28 ноября 2013 г. №1086 «Об утверждении Правил формирования перечня лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями». <http://minfin.tatarstan.ru/normativno-pravovye-dokumenty-v-sfere-zakupok.htm?page=2> (дата обращения: 28.01.2020). [Resolutions of the Government of the Russian Federation of November 28, 2013 No. 1086 "On approval of the Rules for the formation of the list of medicines, the purchase of which is carried out in accordance with their trade names". (In Russ.)]

18. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 ноября 2017 г. №1380 «Об особенностях описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд». <http://government.ru/docs/30157/> (дата обращения: 28.01.2020). [Resolutions of the Government of the Russian Federation of November 15, 2017 No. 1380 "On the specifics of the description of drugs for medical use, which are the subject of procurement to meet state and municipal needs". (In Russ.)]

19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 №871н «Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201711280009> (дата обращения: 28.01.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 10.26.2017 No. 871n "On approval of the Procedure for determining the initial (maximum) price of a contract, the price of a contract concluded with a single supplier (contractor) when purchasing medicines for medical use". (In Russ.)]

20. Федеральная антимонопольная служба России. *Доклад о состоянии конкуренции в Российской Федерации за 2017 г.* <https://fas.gov.ru/documents/658027> (дата обращения: 28.01.2020). [Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. "Report on the state of competition in the Russian Federation for 2017". (In Russ.)]

## Индикаторы потенциально предотвратимых госпитализаций как инструмент улучшения качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях

Рофия Хафизьяновна Хафизьянова<sup>1\*</sup>, Игорь Михайлович Бурыкин<sup>1</sup>,  
Гузэль Нуровна Алеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Автономное объединение «ШТАДА ФармДевелопмент»,  
г. Москва, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценка возможностей использования индикаторов потенциально предотвратимых госпитализаций сердечно-сосудистых заболеваний для оценки качества медицинской помощи.

**Методы.** На основе анализа литературы, действующих клинических рекомендаций и структуры госпитализации в районах и городах Республики Татарстан были сформированы индикаторы качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе потенциально предотвратимых госпитализаций. Показатели предложенных индикаторов были изучены во всех муниципальных районах и городах Республики Татарстан на этапе специализированной медицинской помощи за период 2011–2015 гг.

**Результаты.** Выявлено, что распределение значений индикаторов в районах Республики Татарстан отличается от нормального и характеризуется высокой вариабельностью. Медиана, минимальный и максимальный уровни госпитализации по поводу болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, в 2015 г. составили 8,4; 1,3 и 26,8%; нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда — 2,2; 0,02 и 8,6%. Показатели для госпитализации по причине стабильной стенокардии, хронической ишемической болезни сердца также имели высокий уровень вариации и составили 6,3; 0,2 и 17,4%. В качестве критериев качества и оптимального использования ресурсов предложено использовать непараметрические оценки, одной из которых служит верхний квартиль. По данным настоящего исследования, в 2015 г. для болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, данный показатель составил 11,2%, для нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда — 3,4%, для стабильной стенокардии, хронической ишемической болезни сердца — 8,6%.

**Вывод.** Результаты настоящего исследования обосновывают перспективность внедрения индикаторов потенциально предотвратимых госпитализаций в состав комплексной оценки качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, потенциально предотвратимые госпитализации, индикаторы качества.

**Для цитирования:** Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Индикаторы потенциально предотвратимых госпитализаций как инструмент улучшения качества медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 264–270. DOI: 10.17816/KMJ2020-264.

### Indicators of potentially preventable hospitalizations as a tool for improving the quality of care in cardiovascular diseases

R.Kh. Khafisianova<sup>1</sup>, I.M. Burykin<sup>1</sup>, G.N. Aleeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>STADA FarmDevelopment, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess the possibility of using indicators of potentially preventable hospitalizations of cardiovascular diseases to assess the quality of medical care.

**Methods.** Indicators of quality of cardiovascular disease treatment were formed based on the analysis of literature, current clinical recommendations and the structure of potentially preventable hospitalizations in the districts and cities of the Republic of Tatarstan. The proposed indicators were studied in the districts of the Republic of Tatarstan in 2011–2015.

**Results.** It is revealed that the distribution of indicator values in the regions of the Republic of Tatarstan differs from normal and is characterized by high variation. Median, minimum and maximum of hospitalization levels for hypertension in 2015 were 8.4, 1.3 and 26.8% respectively; unstable angina, myocardial infarction — 2.2, 0.02 and 8.6%. Indicators for hospitalization due to stable angina, chronic ischemic heart disease also had a high level of variation (6.3, 0.2 and 17.4%). As criteria for quality and optimal use of resources, it is proposed to use nonparametric estimates, one of which is the upper quartile. According to this study, in 2015, upper quartile for hypertension was 11.2%; for unstable stenocardia, myocardial infarction — 3.4%; for stable angina, chronic ischemic heart disease — 8.6%.

**Conclusion.** The results of this study prove that indicators of potentially preventable hospitalizations may be part of a comprehensive assessment of the quality of care.

**Keywords:** quality of care, potentially preventable hospitalization, quality indicators.

**For citation:** Khafisyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Indicators of potentially preventable hospitalizations as a tool for improving the quality of care in cardiovascular diseases. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 264–270. DOI: 10.17816/KMJ2020-264.

Качество медицинской помощи остаётся одной из актуальных проблем здравоохранения Российской Федерации (РФ). Дефекты медицинской помощи связаны с низким уровнем приверженности к стандартам и нарушением преемственности лечения. Ведущей причиной смертности населения Республики Татарстан (РТ) и РФ в целом становятся сердечно-сосудистые заболевания. С целью повышения качества кардиологической помощи утверждены стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации [1]. Ежегодно проводят медицинские конференции для повышения уровня образования врачей, действует трёхуровневая система контроля качества медицинской помощи.

К сожалению, качество лечения сердечно-сосудистых заболеваний остаётся нерешённой проблемой. Результаты исследований свидетельствуют о несоответствии оказываемой медицинской помощи клиническим рекомендациям. Нередки ошибки в постановке диагнозов, фармакотерапия не соответствует современному уровню развития медицинской науки [2]. Всё это снижает эффективность медицинской помощи. При анализе суррогатных точек клинических исследований выявлено, что значительная доля пациентов не достигают целевых показателей массы тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня липидов сыворотки крови. Недостаточная эффективность лечения ухудшает отдалённые исходы, увеличивает нагрузку на стационарное звено и скорую медицинскую помощь [3]. Вышеизложенное обосновывает необходимость рассмотрения качества медицинской помощи, особенно на ам-

булаторно-поликлиническом этапе, как основного направления повышения продолжительности и качества жизни населения РФ.

Несоответствие затраченных ресурсов на систему здравоохранения и роста ожидаемой продолжительности жизни населения свидетельствует о необходимости повышения эффективности медицинской помощи и пересмотра существующей методологии оценки её качества. На настоящий момент основными показателями эффективности работы медицинских организаций служат выполнение плана посещений и госпитализаций и статистические показатели заболеваемости и смертности. Для создания стимула медицинских организаций к повышению эффективности деятельности необходим переход от объёмных показателей медицинской организации к качественным. Экспертный подход в рамках ведомственного и вневедомственного контроля имеет многочисленные недостатки: субъективизм, несоответствие фактическому качеству медицинской помощи, смещение статистической оценки. Кроме того, финансовые санкции за дефекты медицинской помощи побуждают медицинские организации к сокрытию дефектов, страховые компании манипулируют критериями качества с целью повышения суммы штрафных санкций [1].

Одно из направлений решения данной проблемы — переход на количественную оценку различных детерминант качества медицинской помощи. В литературе они получили обозначение индикаторов качества. Среди различных индикаторов качества важное место занимают индикаторы потенциально предотвратимых госпитализаций. Согласно данным индикаторам

уровень госпитализаций зависит от эффективности и качества медицинской помощи на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Общепринято разделять госпитализации на три кластера [4]:

– предотвратимые госпитализации (preventable hospitalizations): госпитализации при состояниях, предотвратимых с помощью популяционной стратегии устранения факторов риска (ограничение курения посредством акцизов, законы об ограничении оборота алкоголя, снижение потребления поваренной соли, профилактика дефицита йода);

– потенциально предотвратимые госпитализации (амбулаторно значимые госпитализации — ambulatory sensitive hospitalizations): госпитализации при заболеваниях, которых можно избежать за счёт профилактических и лечебных мероприятий на этапе амбулаторно-поликлинической помощи (вакцинация, скрининг, контроль артериального давления и уровня глюкозы в плазме крови);

– госпитализации, предотвратимые в результате профилактики травматизма (hospitalizations avoidable through injury prevention).

Потенциально предотвратимые госпитализации в большинстве случаев обусловлены хроническими заболеваниями и состояниями. Их количество можно уменьшить за счёт эффективной профилактики [5, 6]. К хроническим заболеваниям, связанным с амбулаторно значимыми госпитализациями, относят стенокардию напряжения, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, бронхиальную астму, обострения хронической обструктивной болезни лёгких, осложнения сахарного диабета 2-го типа. Страховые компании в европейских странах и США используют показатели госпитализации для мониторинга эффективности работы учреждений первичного звена и офисов врачей общей практики [7].

В РФ данный подход не получил широкого распространения и крайне мало исследован [8]. Целью настоящего исследования была оценка возможностей использования индикаторов потенциально предотвратимых госпитализаций сердечно-сосудистых заболеваний для оценки качества медицинской помощи.

За основу исследования были взяты медико-статистические данные ГАУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» РТ по госпитализациям в круглосуточный стационар медицинских организаций всех 45 районов и городов РТ на этапе специализированной медицинской помощи за период 2011–2015 гг. Данные по численности

районов получены из официальных данных Росстата (<https://tatstat.gks.ru/>). Расчёт индикаторов, измеряемых в промилле (‰), проводили по формуле:

$$\frac{\text{число госпитализаций}}{\text{численность населения района}} \times 1000.$$

Полученные результаты индикаторов по каждому району визуализировали с использованием гистограмм. Для расчёта была использована система OLAP на основе пакета Excel (2016). Подход для анализа комплексных данных был представлен нами ранее [1, 9]. Была сформирована база данных, на основе которой проведены статистический анализ (динамические ряды, построение гистограммы распределения) и расчёт статистических показателей (медиана, минимум, максимум, нижний квартиль, верхний квартиль, размах, квартильный размах). Для анализа достоверности тренда использован критерий тренда Mann–Kendall. При  $p < 0,1$  изменения и различия рассматривали как наличие тенденции. Значимость изменений определяли при  $p < 0,05$ .

Индикаторы потенциально предотвратимых госпитализаций при болезнях системы кровообращения были сформулированы на основе анализа данных литературы [7, 10]. Связь между качеством лечения на амбулаторном этапе и риском госпитализаций устанавливали на основе действующих клинических рекомендаций (ВНОК. Национальные клинические рекомендации, 2008).

– Индикатор №1: болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (МКБ-10<sup>1</sup>: I10–I15).

– Индикатор №2: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (МКБ-10: I20–I26).

– Индикатор №3: стабильная стенокардия, хроническая ишемическая болезнь сердца (МКБ-10: I20–I26).

Учитывали трудоёмкость сбора данных для использования в реальной практике. При выборе кодов МКБ-10 для индикаторов минимизировали вероятность манипуляции диагнозами для снижения субъективного влияния.

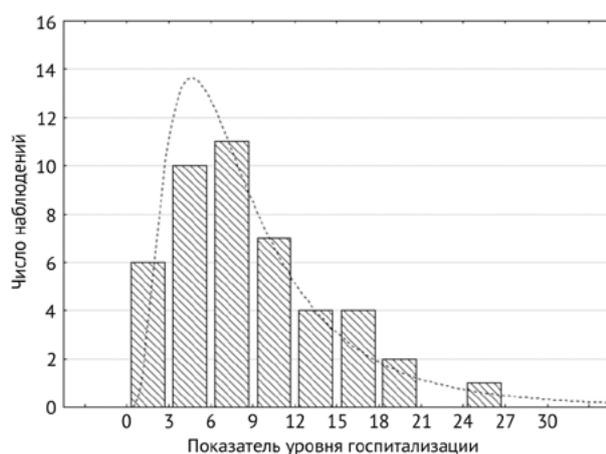
Гистограмма распределения показателя госпитализации по поводу болезней с повышенным артериальным давлением в районах и городах РТ в 2015 г. представлена на рис 1.

Анализ гистограммы на рис. 1 свидетельствует о несоответствии распределения показателя индикатора нормальному закону. В слу-

<sup>1</sup>МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

**Таблица 1.** Характеристики распределения уровня госпитализации по поводу болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, в районах и городах Республики Татарстан за период 2011–2015 гг. (%)

Год	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Размах	Квартильный размах
2011	9,01	2,43	19,29	6,31	11,83	16,85	5,51
2012	9,35	2,69	21,59	6,45	11,38	18,90	4,93
2013	8,24	1,98	24,54	5,99	10,79	22,56	4,80
2014	7,52	1,37	23,47	5,15	11,00	22,09	5,85
2015	8,35	1,26	26,83	4,70	11,29	25,58	6,58
%	-7,33	-48,15	39,09	-25,52	-4,56	51,81	19,42
Mann-Kendall, p	0,483	0,083	0,083	0,083	0,483	0,083	0,483

**Рис. 1.** Гистограмма распределения показателя госпитализации (болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением) в районах и городах Республики Татарстан в 2015 г. (%)

чае отклонения распределения от нормального закона параметрические оценки (стандартное отклонение, дисперсия) некорректно отражают характеристику изучаемой величины. Более точные данные можно получить с помощью непараметрических показателей распределения (медиана, квартили, размах вариации). Результаты анализа показателя уровня госпитализации по поводу болезней с повышенным артериальным давлением за различные годы представлены в табл. 1.

Анализ показателей распределения свидетельствует, что между районами есть существенные различия, которые нельзя объяснить различиями в возрастной структуре населения. За исследуемый период отмечено, что дисперсия показателя увеличилась на 51% ( $p < 0,1$ ), квартильный размах возрос на 19%. Анализ динамики показателя с использованием теста Mann-Kendall выявил тренд снижения величины минимума и увеличения максимума

( $p < 0,1$ ). По нашему мнению, это можно интерпретировать как разнонаправленные процессы в обеспечении качества медицинской помощи больным в различных районах. В одних районах медицинская помощь улучшилась, в других ухудшилась.

Гистограмма распределения показателя госпитализации больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда за 2015 г. представлена на рис. 2, показатели распределения за период 2011–2015 гг. приведены в табл. 2.

Как показано на рис. 2, кривая имеет логнормальное распределение. За исследуемый период отмечена тенденция к снижению минимального показателя на 92%. Динамика остальных показателей была статистически незначима (см. табл. 2). В целом закономерности распределения для данной группы заболеваний сходны с закономерностями, полученными для индикатора «заболевания, характеризующиеся повышенным кровяным давлением».

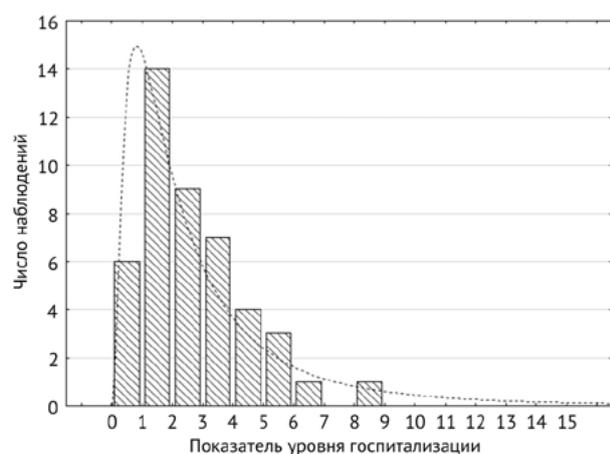
Гистограмма распределения показателя госпитализации по причине стабильной стенокардии и хронической ишемической болезни сердца представлена на рис. 3, показатели распределения отражены в табл. 3.

Анализ гистограммы распределения показателей показал, что распределение величин индикатора №3 также отличается от нормального. На основании анализа табл. 3 можно сделать заключение об отсутствии изменений показателей за период 2011–2015 гг. Квартильный размах показателя индикатора №3 в 2015 г. (5,16%) сопоставим с размахом для индикатора №1 (6,58%), но существенно выше показателя индикатора №2 (1,93%).

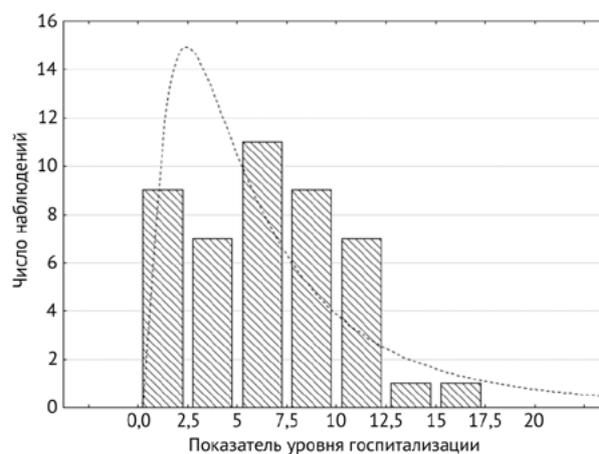
На настоящий момент основным инструментом оценки качества служит оценка соответствия оказываемой медицинской помощи установленным стандартам. Однако количество

**Таблица 2.** Характеристики распределения величины уровня госпитализации по причине нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда в районах и городах Республики Татарстан за период 2011–2015 гг. (%) на основе непараметрических оценок

Год	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Размах	Квартильный размах
2011	2,47	0,32	8,16	1,60	3,56	7,84	1,95
2012	2,12	0,09	6,66	1,70	2,79	6,57	1,09
2013	2,15	0,03	8,45	1,33	3,23	8,42	1,90
2014	2,26	0,05	9,71	1,00	3,33	9,66	2,34
2015	2,16	0,02	8,55	1,51	3,44	8,53	1,93
%	-12,43	-92,32	4,80	-5,95	-3,34	8,78	-1,20
Mann–Kendall, p	0,817	0,083	0,233	0,483	0,817	0,233	0,817



**Рис. 2.** Гистограмма распределения показателя госпитализации (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) в районах и городах Республики Татарстан в 2015 г. (%)



**Рис. 3.** Гистограмма распределения показателя госпитализации (стабильная стенокардия, хроническая ишемическая болезнь сердца) в районах и городах Республики Татарстан в 2015 г. (%)

**Таблица 3.** Характеристики распределения величины уровня госпитализации по причине стабильной стенокардии, хронической ишемической болезни сердца в районах и городах Республики Татарстан за период 2011–2015 гг. (%)

Год	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Размах	Квартильный размах
2011	6,97	0,92	19,29	4,48	9,27	18,37	4,79
2012	6,61	0,65	17,70	4,56	8,68	17,06	4,12
2013	7,13	1,07	20,31	5,02	9,33	19,25	4,31
2014	6,63	0,88	22,58	4,38	8,79	21,70	4,41
2015	6,25	0,23	17,37	3,48	8,64	17,15	5,16
%	-10,30	-75,46	-9,91	-22,28	-6,79	-6,64	7,70
Mann–Kendall, p	0,483	0,483	0,817	0,483	0,483	0,817	0,483

стандартов менее необходимого, проводимые в медицинских организациях лечебные мероприятия отличаются от требований стандартов, а результаты экспертизы соответствия стандарту не могут быть адекватно интерпретированы [11–13]. Реальная клиническая практика не соответствует требованиям клинических рекомендаций [14, 15]. В последние годы пристальное внимание уделяют низкой приверженности врачей соблюдению клинических рекомендаций. Специалисты здравоохранения видят дальнейший рост результативности медицинской помощи в повышении качества медицинской помощи, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях [14, 16].

Сами по себе разработка и доведение клинических рекомендаций до практикующих врачей не повышают эффективность и качество медицинской помощи [17]. Соответственно, необходимый этап внедрения клинических рекомендаций в практику — разработка критериев экспертизы и индикаторов качества [1].

Анализ полученных данных за период 2011–2015 гг. обосновывает необходимость разработки перечня индикаторов потенциально предотвратимых госпитализаций как инструмента оценки качества первичной медико-санитарной помощи. Следует учитывать, что распределение показателей качества отличается от нормального, поэтому необходимо использовать непараметрические оценки при разработке оптимальных критериев. В качестве стандартов качества, которые представляют собой пределы показателей уровня госпитализации, необходимо оценивать верхний квартиль. По данным настоящего исследования, в 2015 г. для болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, этот показатель составил 11,2%; для нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда — 3,4%; для стабильной стенокардии, хронической ишемической болезни сердца — 8,6%. Для районов и городов РТ с более высоким показателем госпитализации необходимо разработать мероприятия, направленные на совершенствование качества медицинской помощи. В районах и городах с показателями ниже нижнего квартиля организаторы здравоохранения должны изучать опыт организации медицинской помощи с целью тиражирования лучших практик и подходов.

## ВЫВОД

Результаты настоящего исследования обосновывают перспективность внедрения индикаторов потенциально предотвратимых гос-

питализаций в состав комплексной оценки качества медицинской помощи. За счёт построения системы непрерывного мониторинга органы управления получают возможность анализа и повышения эффективности реализуемой политики в сфере охраны здоровья граждан.

**Участие авторов.** Р.Х.Х. — руководитель работы, И.М.Б. и Г.Н.А. проводили исследования.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурькин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. *Индикативная оценка качества фармакотерапии и медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.* Методические рекомендации. Казань: Медицина. 2016; 68 с. [Burykin I.M., Aleeva G.N., Hafizyanova R.Kh. *Indikativnaya otsenka kachestva farmakoterapii i meditsinskoj pomoshchi bol'nym s serdechno-sosudistymi zabollevaniami.* Metodicheskie rekomendatsii. Kazan: Medicina. 2016; 68 p. (In Russ.)]
2. Singh H., Graber M.L. Improving diagnosis in health care — the next imperative for patient safety. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2493–2495. DOI: 10.1056/NEJMp1512241.
3. Пайков В.Л., Ишметов Р.П. Анализ обращаемости населения за скорой медицинской помощью по кардиологическим причинам. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 680–682. [Paikov V.L., Ishmetov R.P. Analysis of population appealability for emergent medical care for cardiac reasons. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2012; 93 (4): 680–682. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ1572.
4. Jackson G., Tobias M. Potentially avoidable hospitalisations in New Zealand, 1989–98. *Aust. NZ J. Public Health.* 2001; 25 (3): 212–221. DOI: 10.1111/j.1467-842x.2001.tb00565.x.
5. Schiøtz M., Price M., Frølich A. et al. Something is amiss in Denmark: A comparison of preventable hospitalisations and readmissions for chronic medical conditions in the Danish Healthcare system and Kaiser Permanente. *BMC Health Serv. Res.* 2011; 11: 347. DOI: 10.1186/1472-6963-11-347.
6. Tran B., Falster M.O., Douglas K. et al. Health behaviours and potentially preventable hospitalisation: A prospective study of older Australian adults. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93111. DOI: 10.1371/journal.pone.0093111.
7. Scollan-Koliopoulos M. *OECD. Health at a Glance 2011: OECD Indicators.* Paris: OECD Publishing. 2011; 190 p.
8. Плавинский С.Л., Кузнецова О.Ю., Андреева М.Р., Жолобов В.Е. Индикаторы качества амбулаторно-поликлинической помощи, основанные на данных о госпитализации. *Рос. семейный врач.* 2009; 13 (4): 17–25. [Plavinski S.L., Kuznetsova O.Yu., Andreeva M.R., Zholobov V.E. Outpatient care quality indicators based on hospitalization data. *Rossijskij semejnyj vrach.* 2009; 13 (4): 17–25. (In Russ.)]
9. Бурькин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Перспективность методов анализа больших данных

(BIG DATA) для оценки качества и эффективности фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией. *Соврем. технол. в мед.* 2017; 9 (4): 194–200. [Burykin I.M., Aleyeva G.N., Hafizyanova R.H. Prospective value of Big Data analysis method for assessment of pharmacotherapy quality and efficacy in patients with arterial hypertension. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9 (4): 194–200. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2017.9.4.24.

10. Jorm L.R., Leyland A.H., Blyth F.M. et al. Assessing Preventable Hospitalisation In Dicators (APHID): protocol for a data-linkage study using cohort study and administrative data. *BMJ Open.* 2012; 2 (6): e002344. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002344.

11. Воробьев П.А. Нестандартные стандарты и беспорядочные порядки. *Пробл. стандартизации в здравоохран.* 2017; (1–2): 3–10. [Vorob'ev P.A. Non-standard standards and disorderly orders. *Problemy standartizacii v zdavoohranenii.* 2017; (1–2): 3–10. (In Russ.)]

12. Орлов А.Е. Современные проблемы качества медицинской помощи. *Вестн. новых мед. технол.* 2015; (1): 4-1. [Orlov A.E. Modern problems of medical care quality. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2015; (1): 4-1. (In Russ.)] DOI: 10.12737/8114.

13. Позднякова О.Ю., Шишкина И.Б. Экспертиза сложившейся практики лечения бронхиальной астмы в условиях поликлиники. *Вестн. Росздравнадзора.* 2013; (3): 74–77. [Pozdnyakova O.Y., Shikina I.B. Evalu-

ation of bronchial asthma treatment in a polyclinic. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2013; (3): 74–77. (In Russ.)]

14. Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и её соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2016; 12 (3): 260–264. [Martsevich S.Yu., Zakharova N.A., Kutishenko N.P. et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Racionalnaia farmakoterapiia v kardiologii.* 2016; 12 (3): 260–264. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264.

15. Kemps H.M., van Engen-Verheul M.M., Kraaijenhagen R.A. et al. Improving guideline adherence for cardiac rehabilitation in the Netherlands. *Neth. Heart J.* 2011; 19 (6): 285–289. DOI: 10.1007/s12471-011-0104-6.

16. Sidorenkov G., Voorham J., Zeeuw D. et al. Treatment quality indicators predict short-term outcomes in patients with diabetes: a prospective cohort study using the GIANTT database. *BMJ Qual. Saf.* 2013; 22: 339–347. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001203.

17. Grimshaw J.M., Russell I.T. Achieving health gain through clinical guidelines II: Ensuring guidelines change medical practice. *Qual. Health Care.* 1994; 3 (1): 45–52. DOI: 10.1136/qshc.3.1.45.

## Клинический случай применения имплантируемой спинальной порт-системы

Сергей Юрьевич Бондаренко<sup>1\*</sup>, Антон Дмитриевич Гуреев<sup>1,2</sup>,  
Инна Георгиевна Труханова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиники Самарского государственного медицинского университета, г. Самара, Россия;

<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

### Реферат

В данной работе представлен наш опыт имплантации и эксплуатации спинальной порт-системы на примере пациентки Р. 78 лет. Диагноз при поступлении: «Злокачественное новообразование поджелудочной железы T4M1N1». Оперативное лечение противопоказано в связи с множественными метастазами в органы брюшной полости и лимфатические узлы. При поступлении в стационар жалобы на постоянные боли в области живота (6–8 баллов по визуально-аналоговой шкале боли), не купируемые инъекционными формами нестероидных противовоспалительных средств и наркотических анальгетиков (морфина). Принято решение об имплантации пациентке спинальной порт-системы с целью проведения сеансов нейроаксиальных методик анальгезии. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежедневно от онкологических болей страдают около 3,5 млн человек. Трудности, связанные с неэффективностью традиционных фармакологических методов обезболивания, приводят к необходимости поиска альтернативных способов лечения болевого синдрома. Освещение данной проблемы, в том числе, направленно на привлечение внимания лечащих врачей, хирургов, врачей-анестезиологов к данной методике, так как её применение позволяет уменьшить либо купировать болевой синдром у данной группы пациентов и повысить качество их жизни.

**Ключевые слова:** спинальная порт-система, злокачественное образование поджелудочной железы, купирование болевого синдрома.

**Для цитирования:** Бондаренко С.Ю., Гуреев А.Д., Труханова И.Г. Клинический случай применения имплантируемой спинальной порт-системы. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 271–274. DOI: 10.17816/KMJ2020-271.

### Clinical case of using of implantable spinal access port system

S.Yu. Bondarenko<sup>1</sup>, A.D. Gureev<sup>1,2</sup>, I.G. Trukhanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinics of Samara state medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

### Abstract

This paper presents our experience of implantation and operation of the spinal access port system on the example of patient P, 78 years old. The admission diagnosis: malignant neoplasm of pancreas. Surgical treatment is contraindicated due to multiple metastases to the abdominal organs and lymph nodes. On admission to the hospital, the patient complained of persistent abdominal pain [6–8 points on Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain)] was not relieved by the injection of NSAIDs and narcotic analgesics (morphine hydrochloride). We have decided to implant the spinal access port system to the patient aimed at neuraxial analgesia techniques. According to the World Health Organization (WHO), about 3.5 million people every day around the world suffer from cancer-related pain every day. The difficulties associated with the ineffectiveness of traditional pharmacological interventions for pain management lead to search alternative pain management. One of the aims of the paper is

to attract the attention of treating doctors, surgeons, anesthesiologists to this technique because since it allows to reduce or relief of pain in this group of patients and improve their quality of life.

**Keywords:** spinal access port system, malignancy of pancreas, relief of pain.

**For citation:** Bondarenko S.Yu., Gureev A.D., Trukhanov I.G. Clinical case of using of implantable spinal access port system. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 271–274. DOI: 10.17816/KMJ2020-271.

Современный подход к лечению болевых синдромов построен на так называемой «лестнице Всемирной организации здравоохранения». Суть метода заключается в пошаговой стратегии назначения препаратов различных фармакологических групп и методов лечения в зависимости от степени выраженности болевого синдрома [1, 2].

Регионарные методы обезбоживания нашли широкое применение в хирургической практике как компоненты анестезии, а в дальнейшем — как эффективные методики послеоперационной аналгезии пациентов. Использование катетеров для введения местных анестетиков позволяет длительно блокировать болевую импульсацию, идущую от периферии к центральным нервным структурам. Однако есть один недостаток этих методов: невозможность использования их вне стационара, так как выведенный наружу катетер становится входными воротами инфекции даже при самом тщательном уходе за ним.

Имплантируемые порт-системы служат прекрасной альтернативой для частого и длительного введения лекарственных средств пациентам вне стационара. Использование порт-систем особенно целесообразно у пациентов с incurable онкологическими заболеваниями, сопровождающимися тяжёлым болевым синдромом, который плохо купируется традиционными лекарственными средствами [3]. В условиях современной медицины далеко не всегда пациенты информированы о наличии показаний и возможности установки им имплантируемой спинальной порт-системы, а это в первую очередь онкологические больные [4, 5].

*Описание клинического случая.* Пациентка Р. 78 лет поступила в отделение госпитальной хирургии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 21.10.2019 в плановом порядке с диагнозом «Злокачественное новообразование поджелудочной железы T4M1N1» и жалобами на интенсивные, не купируемые приёмом наркотических анальгетиков боли в области живота. Из анамнеза: болеет на протяжении 2 лет, обезбоживание — неконтролируемое применение нестероидных противовоспалительных средств, в последующем парентерально трамадол на протяжении последних 6 мес, трансдермальные формы фентанила и морфина

подкожно. Эффективность обезбоживания низкая, на момент осмотра интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале 7 баллов. Оперативное лечение основного заболевания противопоказано.

Аллергологический анамнез не отягощён. Операций и трансфузий компонентов крови не было. Объективный статус на момент осмотра анестезиологом-реаниматологом: рост 168 см, масса тела 98 кг, индекс массы тела 34,7 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние средней степени тяжести.

*Status praesens*, данные лабораторных методов исследования — без особенностей, кроме показателей общего анализа крови: хроническая анемия лёгкой степени тяжести, гемоглобин 105 г/л.

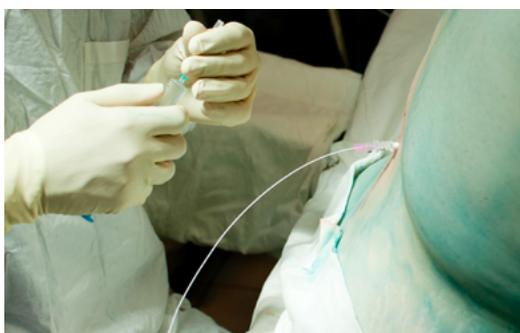
Пациентке назначено проведение имплантации спинальной порт-системы на 23.10.2019. Противопоказаний не выявлено, согласие получено.

Выбор анестезиологического обеспечения: внутривенная седация пропофолом 2 мг/кг в час с мониторингом витальных функций организма: непрямо артериальное давление, частота сердечных сокращений, электрокардиография, пульсоксиметрия.

В условиях операционной, в положении пациентки лёжа на боку, с соблюдением правил асептики и антисептики, после изоляции операционного поля стерильным материалом выполнена пункция эпидурального пространства иглой Tuohy 18 G, входящей в набор порт-системы, на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub>.

Эпидуральное пространство идентифицировано путём пробы «потери сопротивления». Далее игла проведена глубже, до момента появления ликвора в павильоне иглы. Срез иглы Tuohy при этом ориентирован краниально. Через иглу заведён полиуретановый катетер, продвигаемый до тех пор, пока не достигнет конца иглы. Далее катетер заведён субарахноидально на глубину 5 см. Верификация положения катетера в спинальном пространстве обеспечена ликвореей из его проксимального конца (рис. 1).

Иглу Tuohy извлекли, придерживая катетер в исходном положении. К месту выхода катетера из кожи имплантировали фиксатор — устройство, предотвращающее перегиб катетера и обеспечивающее его неподвижность относи-



**Рис. 1.** Катетер заведён в субарахноидальное пространство через иглу Tuohy



**Рис. 2.** Подготовка к имплантации фиксатора



**Рис. 3.** В ране фрагмент уже подшитого фиксатора, часть катетера проходит в подкожной жировой клетчатке



**Рис. 4.** Подготовленная камера порт-системы перед погружением в сформированный «карман»

тельно близлежащих тканей. Фиксатор погружали в сформированный «карман» и пришили за «ушко» к фасции при помощи двух узловых швов (рис. 2 и 3).

Далее в зоне пересечения XII ребра и задней аксиллярной линии под местной анестезией посредством разреза кожи и подкожной жировой клетчатки выполнено формирование «кармана» для камеры порт-системы. Проведена инфильтрационная анестезия кожи от места выхода катетера на поверхность до места стояния камеры порт-системы. Катетер насажен на металлический проводник-туннелизатор, которым в несколько приёмов осуществлено проведение катетера через кожу к камере порт-системы. Проксимальный конец катетера обрезан до необходимой длины и затем с помощью соединительной муфты прочно фиксирован к выходной канюле камеры порта (рис. 4).

Камера погружена в «карман», подшита к окружающим тканям. Наложены узловы швы на кожу в области порта и в месте расположения фиксатора катетера на спине, сверху — асептическая повязка.

Введена тест-доза для идентификации положения дистального конца катетера в субарахноидальном пространстве: иглой Губера интратекально — 2 мл 1% раствора лидокаина.

Отмечены уменьшение интенсивности болевого синдрома и признаки вегетативной блокады: ощущение тепла в нижних конечностях и снижение систолического артериального давления на 10–20% по сравнению с исходным. Пациентка переведена в палату.

Послеоперационный период протекал без особенностей. В условиях перевязочной через 2 ч с соблюдением правил асептики и антисептики через кожу и силиконовую мембрану порта проведена заранее подготовленная Г-образная игла Губера с инфузионной линией. Через неё интратекально введено 50 мкг морфина, разведённого до 4 мл 0,9% раствором натрия хлорида.

Пациентка оставлена под наблюдение лечащего врача, осуществлён динамический мониторинг витальных функций прикроватным монитором (непрямое артериальное давление, частота сердечных сокращений, электрокардиография, пульсоксиметрия). Контроль эффективности обезболивания через 2, 4, 8, 12 и 24 ч от момента введения лекарственного средства. За время наблюдения интенсивность боли уменьшилась до 3 баллов по визуально-аналоговой шкале боли. Осложнений и побочных эффектов не было.

Использование имплантируемой спинальной порт-системы позволяет быстро и эффек-

тивно проводить лечение болевого синдрома с применением растворов местных анестетиков и/или наркотических анальгетиков, методом болюсных введений или с применением эластомерной помпы, как в условиях стационара, так и вне его. Это способствует улучшению качества жизни за счёт снижения болевого синдрома и отсутствия ограничений на проведение водных процедур, посещение бассейна и пр. Обучение эксплуатации порт-системы не занимает много времени и не вызывает затруднений даже у немедицинского персонала, но требует строжайшего соблюдения правил асептики и антисептики, периодического контроля и индивидуального подбора дозы лекарственных средств с участием лечащего врача [6, 7].

**Участие авторов.** С.Ю.Б. и А.Д.Г. — проведение исследования, сбор и анализ результатов, И.Г.Т. — научный руководитель.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Г.Н. Физиологическая и патологическая боль. *Патогенез*. 2005; 3 (1): 14. [Kryzhanovsky G.N. Physiological and pathological pain. *Pathogenesis*. 2005; 3 (1): 14. (In Russ.)]
2. Новиков Г.А., Чиссов В.И. *Паллиативная по-*

*мощь онкологическим больным*. М.: Медицина за качество жизни. 2006; 192 с. [Novikov G.A., Chissov V.I. *Palliativnaya pomoshch' onkologicheskim bol'nym*. (Palliative care for cancer patients.) M.: Medicine for quality of life. 2006; 192 p. (In Russ.)]

3. Гарбузов Е.Ю., Копцов С.В. *Имплантация спинальных (эпидуральных) порт-систем*. Сестрорецк. 2016. <https://www.gb40.ru/services/centr/article/imp-port-sistem/> (дата обращения: 15.01.2020). [Garbuzov E.Yu., Kapstov S.V. *Implantation of spinal (epidural) access port systems*. Sestroretsk. 2016. <https://www.gb40.ru/services/centr/article/imp-port-sistem/> (access date: 15.01.2020). (In Russ.)]

4. *Рациональная фармакоанестезиология*. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. А.А. Бунаत्याна, В.М. Мизикова. М.: Литтера. 2006; 800 с. [*Rational'naya farmakoanesteziologiya*. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. (Rational pharmacoepidemiology. Hands. for medical practitioners.) Ed. by A.A. Bunatyanyan, V.M. Mizikova. M.: Littera. 2006; 800 p. (In Russ.)]

5. Merskey H. Taxonomy and classification of chronic pain syndromes. In: Benzon H.T., Rathmell J.P., Wu C.L. et al. *Raj's practical management of pain*. Philadelphia: Elsevier. 2008; 13–18. DOI: 10.1016/b978-0-323-08340-9.00002-5.

6. Калви Т.Н. *Фармакология для анестезиолога*. Кн. 1. Фармакокинетика. Фармакодинамика. Анестетик. Миорелаксанты. Антикаогулянты. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Мизикова, А.М. Цейтлина. М.: Бином. 2007; 178 с. [Principles and practice of pharmacology for anaesthetists. Fourth edition. Ed. by T.N. Calvey, N.E. Williams. Wiley, John & Sons, Inc. 2007; 352 p. (Russ. ed.: *Farmakologiya dlya anesteziologa*. Кн. 1. Farmakokinetika. Farmakodinamika. Anestetik. Miorelaksanty. Antikaogulyanty. Ed. by V.N. Mizikova, A.M. Tseytlina. M.: Binom. 2007; 178 p.]

7. Wong C.A. *Spinal and epidural anesthesia*. New York: McGraw-Hill Medical. 2007; 374 p.

## Чрескожная пункционная нефростомия в положении на спине у пациентки с аппаратом внешней фиксации на костях таза после дорожно-транспортного происшествия

Рустам Абдуселимович Абдурахманов

Городская больница №5, г. Набережные Челны, Россия

### Реферат

В статье представлен редкий клинический случай почечной колики с камнем нижней трети мочеточника у пациентки после дорожно-транспортного происшествия с аппаратом внешней фиксации на костях таза. Пациентка Г. 41 года госпитализирована в 2019 г. в отделение неотложной урологии Городской больницы №5 г. Набережные Челны с почечной коликой справа. При ультразвуковом исследовании выявлена уретеропиелокаликоэктазия справа. На обзорной урограмме: тень, подозрительная на конкремент, в проекции нижней трети правого мочеточника — 9 мм. Болевой синдром не купировался анальгетиками. Произведена попытка стентирования правого мочеточника — безуспешно, непреодолимое препятствие на расстоянии 4 см от устья. Ввиду технических сложностей (невозможность укладки пациентки в литотомическое положение и на живот или бок из-за возможной поломки аппарата внешней фиксации на костях таза) произведена чрескожная пункционная нефростомия под ультразвуковым контролем в положении на спине по экстренным показаниям. Болевой синдром купирован. Пациентка выписана домой. Через 1 мес удалён аппарат внешней фиксации костей таза. Пациентка вновь госпитализирована. Произведены уретероскопия и контактная уретеролитотрипсия справа в плановом порядке. Нефростома удалена. Выздоровление. Описанный случай представляет клинический интерес как редкое сочетание почечной колики и наличия аппарата внешней фиксации на костях таза, что вызывает дополнительные трудности для дренирования мочевых путей. Чрескожная пункционная нефростомия в положении на спине с валиком в области ипсилатеральной почки служит хорошей альтернативой в арсенале врача-уролога при невозможности уложить пациента на живот или бок.

**Ключевые слова:** почечная колика, аппарат внешней фиксации, чрескожная пункционная нефростомия.

**Для цитирования:** Абдурахманов Р.А. Чрескожная пункционная нефростомия в положении на спине у пациентки с аппаратом внешней фиксации на костях таза после дорожно-транспортного происшествия. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 275–278. DOI: 10.17816/KMJ2020-275.

### Percutaneous puncture nephrostomy on the back of a patient with an external fixation apparatus on the bones of the pelvis following a road traffic accident

R.A. Abdurakhmanov

Municipal Hospital №5, Naberezhnye Chelny, Russia

### Abstract

The article presents a rare clinical case of renal colic with a stone in the lower third of the ureter in the patient after a traffic accident with an external fixation device on the pelvic bones. A 41-year-old patient was hospitalized to the emergency urology department of the City Hospital No. 5 of Naberezhnye Chelny in 2019 with renal colic on the right. An ultrasound revealed right pelvocaliectasis of kidney. Pelvic survey (urogram) shows the shadow (9 mm in diameter) suspicious for renal calculus in the projection of the lower third of the right ureter. The pain was not relieved by analgesics. It was unsuccessfully attempted to stent the right ureter due to insurmountable obstacle at a distance of 4 cm from the ureteral orifice. Due to technical complexity (laying the patient in a lithotomy position and on the stomach or side was impossible due to a possible breakdown of the external fixation apparatus on the

pelvic bones) percutaneous puncture nephrostomy was performed under ultrasound control in the supine position according to emergency indications. The pain was relieved. The patient was discharged home. After one month, the external fixation device for the pelvic bones was removed. The patient was hospitalized again. Ureteroscopy and contact ureterolithotripsy on the right ureter were performed routinely. Nephrostomy was removed. The patient recovered. The described case is of clinical interest as a rare combination of renal colic and the presence of an external fixation apparatus on the bones of the pelvis, which causes additional difficulties for the drainage of the urinary tract. Percutaneous puncture nephrostomy on the back with a roller in the ipsilateral kidney is a good alternative for urologists when to lay the patient on the stomach or side is impossible.

**Keywords:** renal colic, external fixation apparatus, percutaneous puncture nephrostomy.

**For citation:** Abdurakhmanov R.A. Percutaneous puncture nephrostomy on the back of a patient with an external fixation apparatus on the bones of the pelvis following a road traffic accident. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 275–278. DOI: 10.17816/KMJ2020-275.

При чрескожном доступе к почке основным способом укладки на операционном столе служит положение пациента на животе или боку [1, 2]. К причинам предпочтения такого положения относят низкую частоту повреждений близлежащих внутренних органов, а также большую свободу для манипуляций инструментами в чашечно-лоханочной системе почки. Осложнения в виде кровотечения во время оперативного вмешательства или в ближайшем послеоперационном периоде, требующие гемотрансфузии, встречаются в 3–12% случаев. Отдалённые кровотечения отмечены менее чем в 1% случаев, а перфорация близлежащих внутренних органов происходит у 0,2–0,5% пациентов [3].

Впрочем, часто в связи с позицией пациента на животе проведение чрескожной нефростомии становится проблематичным у пациентов с повышенной массой тела, хроническими сопутствующими респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Расположение пациента на животе вызвано рядом недостатков «шаблонной укладки», таких как вентиляционно-перфузионные нарушения, связанные с ограничением дыхательной экскурсии грудной клетки [4], и нередкая неосуществимость самой укладки больного на животе в связи с выраженными деформациями позвоночника. В связи с этим появилась необходимость найти новый способ укладки больных на операционном столе, лишённый вышеуказанных недостатков [5, 6].

Родоначальниками проведения чрескожных операций на почке в позиции пациента на спине стали испанский уролог G. Valdivia-Uria и соавт. в 1987 г. [7, 8]. Данный способ оперативного вмешательства состоит в том, что пункцию чашечно-лоханочной системы почки осуществляют в позиции пациента на спине с подложенным под поясничную область со стороны оперируемой почки трёхлитровым мешком

с жидкостью. Среди преимуществ данной укладки пациента на спине Valdivia-Uria и соавт. отметили следующие [9–11]:

- физиологичное и удобное положение для пациента, что позволяет выполнять оперативное вмешательство больным с повышенной массой тела и сопутствующими хроническими заболеваниями;

- достаточно простой и лёгкий доступ к почке в связи с близким её расположением к брюшной стенке;

- уменьшение времени оперативного вмешательства, что связано с отсутствием необходимости перекалывания пациента на операционном столе.

Данный пример отражает достаточно высокую эффективность и безопасность метода, что даёт основание продолжать изучение метода чрескожной нефростомии на спине, внедряя её в широкий арсенал урологических пособий [12, 13].

Пациентка Г. 41 года доставлена в урологическое отделение городской больницы №5 г. Набережные Челны каретой скорой помощи в 6:15 с приступом почечной колики справа.

*Анамнез.* Пациентка в 5:05 проснулась от острой приступообразной боли в правом боку с иррадиацией в паховую область, рвота трёхкратно, тошнота, озноб. У пациентки 2 мес назад произошёл перелом костей таза в дорожно-транспортном происшествии. Установлен аппарат внешней фиксации костей таза.

*Status praesens.* Состояние средней степени тяжести. Артериальное давление 130/90 мм рт.ст., пульс 92 в минуту. Температура тела 37,2 °С. Кожные покровы бледноваты.

*Общий анализ крови:* лейкоциты  $11,5 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 118 г/л, тромбоциты  $359 \times 10^9/\text{л}$ .

*Общий анализ мочи:* лейкоциты 2–3 в поле зрения, эритроциты сплошь в поле зрения, белок 0,1 г/л, удельный вес 1020.



**Рис. 1.** Обзорная урограмма. Камень нижней трети правого мочеточника. Нефростома справа. Аппарат Илизарова

*Биохимический анализ крови:* креатинин 122 ммоль/л, мочевина 9,2 ммоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, общий белок 69 г/л.

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.* Заключение: умеренная уретеропиелокаликотектазия справа.

*Обзорная урография.* Заключение: тень, подозрительная на конкремент, в проекции нижней трети правого мочеточника — 9 мм (рис. 1).

*Локальный статус.* Живот мягкий, не вздут, болезненный в правых отделах, больше в правой паховой области. Симптом поколачивания по поясничной области справа резко положительный. На костях таза — аппарат внешней фиксации костей таза.

*Клинический диагноз.* Мочекаменная болезнь. Камень нижней трети правого мочеточника. Почечная колика справа. Состояние после перелома костей таза. Аппарат внешней фиксации костей таза.

Болевой синдром не купировался анальгетиками. Пациентка взята в эндоскопический кабинет для установки внутреннего мочеточникового катетера и стента справа. Ввиду наличия у пациентки аппарата Илизарова на костях таза укладка в литотомическое положение невозможна. С большими техническими трудностями удалось провести цистоскоп в полулежащем положении (уложить в урогинекологическое кресло пациентку невозможно, поэтому нижние конечности пациентки были фиксированы медицинским персоналом в приподнятом положении) без анестезиологического пособия (пациентка категорически отказалась от анестезии ввиду боязни смещения костей таза при расслаблении мышц конечностей). В устье мочеточника введён стент №5СН, который на уровне 4 см от устья встретил непреодолимое препятствие. Ввиду вышеуказанных техниче-



**Рис. 2.** Перевязка пациентки после чрескожной пункционной нефростомии

ских сложностей проведение контактной уретеролитотрипсии нецелесообразно (высокий риск смещения костей таза).

На врачебном консилиуме принято решение провести оперативное вмешательство.

Чрескожная пункционная нефростома под ультразвуковым контролем в положении на спине, по методике Сельдингера. Премедикация: тримеперидин (промедол) 2% 1,0 мл внутримышечно, дифенгидрамин (димедрол) 1,0 мл внутримышечно. Пациентка была взята в операционную. Уложена на спину с небольшим валиком под правым боком.

На теле пациентки отмечены ориентиры: XII ребро, гребень подвздошной кости и задняя и средняя подмышечные линии. Далее после обработки операционного поля произведена местная анестезия 40,0 мл 0,5% прокаина (новокаина) кожи, подкожной жировой клетчатки, мышц и паранефрия справа. После чего пункционной иглой с наконечником типа Chiba произведена пункция средней чашечки «методом свободной руки». Мандрен удалён, получена мутная моча. Моча взята на бактериологический посев. Далее проведён жёсткий проводник Лундерквиста с наконечником J-типа в лоханку. По проводнику без предварительного бужирования установлена нефростома №9СН. Контрольное УЗИ — pig-tail в лоханке. Нефростома функционирует адекватно.

После данной операции (рис. 2) болевой синдром купирован мгновенно. Послеоперационный период протекал без осложнений. В бактериальном посеве мочи из нефростомы высеяна мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae* в титре  $10^7$  КОЕ/мл, чувствительная к карбапенемам и фосфомицину. В послеоперационном периоде пациентке был назначен фосфомицин в дозе 3 г каждые 10 дней на 3 мес.

Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана домой с последующей рекомендацией — явка для выполнения контактной уретеролитотрипсии после удаления аппарата Илизарова с костей таза.

Через 1 мес пациентке удалили аппарат Илизарова в травматологическом отделении Больницы скорой медицинской помощи г. Набережные Челны. После этого пациентка повторно госпитализирована в урологическое отделение.

Проведена электроимпульсная контактная уретеролитотрипсия камня нижней трети правого мочеточника. Камень фрагментирован на четыре части. Все фрагменты удалены щипцами. Установлен мочеточниковый катетер №5СН. Нефростома удалена. Через 3 дня мочеточниковый катетер удалён. При контрольном УЗИ почек — чашечно-лоханочная система не расширена. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

## ВЫВОД

Чрескожная пункционная нефростомия в положении на спине имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной укладкой пациента на животе: даёт возможность лёгкой пункции почки, снижает риск повреждения ободочной кишки, обеспечивает комфортное сидячее положение оперирующего хирурга. Данный факт отражает достаточно высокую эффективность и безопасность метода, что даёт основание продолжать изучение техники чрескожной нефростомии на спине, внедряя её в широкую клиническую практику.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов А.Г., Андронов А.С., Ергаков Д.В., Дуто С.В. Чрескожная нефролитотрипсия на спине. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2011; 7 (S2): 52–56. [Martov A.G., Andronov A.S., Ergakov D.V., Duto S.V. Percutaneous nephrolithotripsy on the back. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2011; 7 (S2): 52–56. (In Russ.)]
2. Яницкая М.Ю., Проклова Л.В., Кыркалова Т.И. и др. Чрескожная пункционная нефростомия под контролем ультразвука у детей. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2007; 3 (2): 81. [Yanitskaya M.Yu., Proklova L.V., Kyrkalova T.I. et al. Percutaneous puncture nephrostomy under the control of ultrasound in children. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2007; 3 (2): 81. (In Russ.)]
3. Возианов С.А., Ладнюк Р.В., Мазурец В.А., Валерко Д.А. Чрескожная пункционная нефростомия

в комплексе лечебных мероприятий у больных с осложнённым уретеролитиазом. *Мед. новости.* 2013; (5): 76–78. [Vozianov S.A., Ladnyuk R.V., Mazurets V.A., Valerko D.A. Percutaneous nephrostomy in the complex of curative measures for patients with complicated ureterolithiasis. *Meditsinskie novosti.* 2013; (5): 76–78. (In Russ.)]

4. Конюшкин А.Э. Жёлчный перитонит после чрескожной нефролитотомии: анализ клинических случаев и тактика лечения. *Вестн. урол.* 2019; (2): 112–116. [Konyushkin A.E. Postoperative bile peritonitis after percutaneous nephrolithotomy: case analysis and treatment strategy. *Vestnik urologii.* 2019; (2): 112–116. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-2-112-116.

5. Возианов С.А., Горзов А.А., Кравченко Н.И. и др. Чрескожная пункционная нефростомия — метод выбора в лечении больных с полной обструкцией верхних мочевых путей и почечной недостаточностью. *Почки.* 2013; (4): 7–10. [Vozianov S.A., Gorzov A.A., Kravchenko N.I. et al. Percutaneous puncture nephrostomy — method of choice in the treatment of patients with full obstruction in upper urinary tracts and renal failure. *Pochki.* 2013; (4): 7–10. (In Russ.)]

6. Дёмин Д.А. Чрескожная пункционная нефростомия в лечении осложнений мочекаменной болезни. *Бюлл. мед. интернет-конференций.* 2015; 5 (5): 424. [Demina D.A. Percutaneous puncture nephrostomy in the treatment of complications of urolithiasis. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2015; 5 (5): 424. (In Russ.)]

7. Мартов А.Г., Джафарзаде М.Ф., Дутов С.В. Особенности чрескожной пункционной нефролитотрипсии у больных с подковообразной почкой. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2012; (12-1): 19. [Martov A.G., Dzhabarzade M.F., Dutov S.V. Features of percutaneous puncture nephrolithotripsy in patients with horseshoe kidney. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2012; (12-1): 19. (In Russ.)]

8. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Уренков С.Б. и др. Чрескожная нефролитотрипсия у больных преклонного возраста. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2011; 7 (S2): S253–S256. [Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Urenkov S.B. et al. Percutaneous nephrolithotripsy in elderly patients. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2011; 7 (S2): S253–S256. (In Russ.)]

9. Amon Sesmero J.H., Del Valle Gonzalez N., Conde Redondo C. et al. Comparison between Valdivia position and prone position in percutaneous nephrolithotomy. *Actas. Urol. Esp.* 2008; (32): 424–429. DOI: 10.4321/S0210-48062008000400007.

10. De Sio M., Autorino R., Quarto G. et al. Modified supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for renal stones treatable with a single percutaneous access: a prospective randomized trial. *Eur. Urol.* 2008; (54): 196–202. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.01.067.

11. Egilmez H., Oztoprak I., Atalar M. et al. The place of computed tomography as a guidance modality in percutaneous nephrostomy: Analysis of a 10-year single-center experience. *Acta. Radiol.* 2007; 48: 806–813. DOI: 10.1080/02841850701416528.

12. Kim S.C., Lingeman J.E. Percutaneous access to the urinary tract. In: Nakada S.Y., Pearle M.S. eds. *Advanced endourology. The complete clinical guide.* Totowa, NJ: Humana Press. 2006; 43–60.

13. LeMaitre L., Mestdagh P., Marecaux-Delomez J. et al. Percutaneous nephrostomy: Placement under laser guidance and realtime CT fluoroscopy. *Eur. Radiol.* 2000; 10: 892–895. DOI: 10.1007/s003300051030.

## Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных

Вячеслав Иванович Корнев\*, Наталия Михайловна Калинина,  
Ольга Николаевна Старцева

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова Министерства чрезвычайных ситуаций России,  
г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить динамику нарушений показателей эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических пациентов при искусственном кровообращении с мини-инвазивным экстракорпоральным контуром.

**Методы.** В исследование включены 50 пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Пациенты разделены на две группы: первая группа — 15 пациентов, оперированных с использованием мини-инвазивного искусственного кровообращения, вторая группа — 35 пациентов с использованием стандартного экстракорпорального контура. Оценку динамики лабораторных показателей проводили до операции, через 5 мин после внутривенного введения протамина сульфата, через 12 ч после окончания операции, на 7-е сутки после операции, при выписке пациента из стационара и через 1 мес после операции. У всех пациентов в венозной крови исследовали активность фактора Виллебранда, фактора VIII, количество активированных тромбоцитов.

**Результаты.** После введения протамина сульфата отмечен рост активности фактора Виллебранда до 164% в первой группе и до 193% во второй группе, с тенденцией к росту этого показателя через 12 ч. Пик эндотелиальной дисфункции с ростом фактора Виллебранда и фактора VIII приходится на 7-е сутки после операции. Снижение активности фактора Виллебранда зарегистрировано к выписке пациента, её нормализация — через 1 мес в группе с использованием мини-инвазивного искусственного кровообращения. Количество активированных тромбоцитов росло преимущественно во второй группе (6% против 4% в первой группе,  $p=0,29$ ). Экспрессия Р-селектина значимо выше во второй группе к выписке пациента из стационара (5,5% против 3,1% в первой группе,  $p < 0,001$ ) и через 1 мес (4,5% против 2,3% в первой группе,  $p < 0,001$ ).

**Вывод.** При использовании мини-инвазивного искусственного кровообращения снижается активация тромбоцитов; эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся повышением активности факторов Виллебранда и VIII, менее выражена при мини-инвазивном искусственном кровообращении; 7-е сутки после операции — период высокого риска тромбогенных осложнений.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, активированные тромбоциты, искусственное кровообращение, MiECC, Р-селектин.

**Для цитирования:** Корнев В.И., Калинина Н.М., Старцева О.Н. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 279–283. DOI: 10.17816/KMJ2020-279.

### Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients

V.I. Kornev, N.M. Kalinina, O.N. Startseva

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia,  
Saint Petersburg, Russia

**Abstract**

**Aim.** To assess the changes in endothelial dysfunction in patients undergoing cardiac surgery with minimally invasive extracorporeal circulation (MiECC).

**Methods.** The study included 50 patients who were undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). The patients were divided assigned to either a minimally invasive cardiopulmonary bypass system (group 1, n=15) or standard extracorporeal circuit (group 2, n=35). Changes in the laboratory parameters were assessed 5 times: before the operation, 5 minutes after protamine sulfate administration, 12 hours after the operation, 7 days after the patient's discharged from the hospital and one month after the operation. The activity of von Willebrand factor, factor VIII, and the number of activated platelets were examined in all patients in venous blood.

**Results.** After protamine sulfate administration, the activity of von Willebrand factor was increased to 164% in the group 1, and up to 193% in the group 2, with a tendency to increase the indicator after 12 hours. The peak of endothelial dysfunction, with the growth of von Willebrand factor and factor VIII, occurs on the 7th day after the operation. In patients of the group with MiECC, von Willebrand factor activity was decreased at the hospital discharge and returned to normal in 1 month. The number of activated platelets increases mainly in group 2 (6% versus 4% in group 1,  $p=0.29$ ). The expression of P-selectin was significantly higher in group 2 at the hospital discharge (5.5% versus 3.1% in group 1,  $p<0.001$ ), and in 1 month (4.5% versus 2.3% in group 1,  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** In patients with minimally invasive cardiopulmonary bypass, platelet activation decreases, endothelial dysfunction, accompanied by an increase in the von Willebrand factor and factor VIII activity, is less pronounced; the seventh day after surgery is a period of the high risk of thrombogenic complications.

**Keywords:** endothelial dysfunction, platelet activation, cardiopulmonary bypass, MiECC, P-selectin.

**For citation:** Kornev V.I., Kalinina N.M., Startseva O.N. Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 279–283. DOI: 10.17816/KMJ2020-279.

Согласно современной «клеточной» модели свёртывания крови, система гемостаза по Hoffman требует чёткого взаимодействия клеток эндотелия, белков плазмы крови и тромбоцитов [1]. Фаза инициации (initiation) напрямую зависит от участия тромбоцитов, циркулирующих в кровотоке и продолжающих взаимодействие с фактором VIII (FVIII) и фактором Виллебранда (vWF) в стадию амплификации (amplification). vWF — белок адгезии, высокомолекулярные мультимеры которого играют важную роль в первичном (сосудисто-тромбоцитарном) гемостазе, влияя на адгезию и агрегацию тромбоцитов. Он транспортирует FVIII к месту повреждения стенки сосуда. При стимуляции эндотелия повышается уровень vWF и P-селектина [2].

Известно, что FVIII в избыточном количестве повышает риск тромботических осложнений, в связи с этим образование комплекса FVIII и vWF позволяет снизить количество циркулирующего FVIII и минимизировать этот риск. По данным M.E. Elci и соавт. (2019) [3], контакт крови с искусственной поверхностью экстракорпорального контура вызывает активацию тромбоцитов. Одним из маркёров активации тромбоцитов служит экспрессия P-селектина.

Важность исследования данного вопроса продиктована высоким риском развития тромботических осложнений в условиях массивного

выброса тканевого фактора при хирургическом вмешательстве у пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Цель исследования — оценить динамику нарушений показателей эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических пациентов при ИК с мини-инвазивным экстракорпоральным контуром.

Исследование проспективное, одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1/17 заседания независимого этического комитета при ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России от 09.02.2017). Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В основную группу (первая группа) были включены 15 пациентов со средним возрастом  $65\pm 5,6$  года, в контрольную группу (вторая группа) — 35 пациентов со средним возрастом  $61,6\pm 9,5$  года ( $p=0,27$ ). Пациентам основной группы выполняли аортокоронарное шунтирование в условиях мини-инвазивного ИК (MiECC). В контрольной группе ИК выполняли с использованием обычного экстракорпорального контура. Взятие образцов крови осуществляли до начала операции, через 15 мин после введения протамина сульфата (ООО «Эллара», Россия), через 12 ч после операции, при выписке пациента из стационара, на 7-е и 30-е сутки после операции.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатель	Первая группа (основная), n=15	Вторая группа (контрольная), n=35	p
Возраст, годы	65 [62; 68]	61 [55; 69]	0,27
Пол: мужской/женский, n (%)	13 (86,7)/2 (13,3)	24 (68,6)/11 (31,4)	0,29
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1 [25,9; 30,6]	27,5 [26,3; 28,8]	0,63
Продолжительность анестезии, мин	360 [340; 430]	385 [340; 465]	0,48
Продолжительность операции, мин	310 [290; 360]	307 [270; 360]	0,75
Искусственное кровообращение, мин	128 [119; 136]	123 [108; 150]	0,38
Прайм в аппарат искусственного кровообращения, мл	575 [575; 575]	1500 [1500; 1700]	0,000
Интраоперационная кровопотеря, мл	400 [350; 500]	550 [450; 600]	0,01
Кровопотеря после операции за 12 ч, мл	220 [200; 350]	300 [200; 445]	0,19
Температурный режим искусственного кровообращения, °С	35,2 [35; 35,5]	35,1 [35; 35,3]	0,21

Критериями включения в исследование были: оперативные вмешательства у пациентов с аортокоронарным шунтированием в условиях ИК, в режиме умеренной гипотермии (35 °С), с периоперационным приёмом ингибиторов циклооксигеназы 1 (ацетилсалициловой кислоты), с отсутствием наследственных нарушений системы гемостаза, прошедших первичный скрининг гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, активированное время свёртывания, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбина III).

Критериями исключения из исследования были: наличие наследственных нарушений гемостаза, приём антагонистов P2Y<sub>12</sub>, низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов, тромболитиков, антагонистов витамина К и новых пероральных антикоагулянтов.

Стандартное коагулологическое исследование включало определение количества тромбоцитов. Активность FVIII и vWF определяли на автоматическом анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Италия) иммунотурбидиметрическим методом. Тромбоцитарное звено гемостаза оценивали путём определения относительного количества тромбоцитов CD41<sup>+</sup>, экспрессирующих CD62P<sup>+</sup> (P-селектин), с использованием проточной цитометрии на аппарате CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). За меру центральной тенденции принимали медиану (Me) с интерквартиль-

ной шириной Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub>. Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповое сравнение количественных признаков независимых выборок проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U-критерия). Сравнение показателей, полученных на разных этапах исследования, выполняли с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности анестезии, операции и продолжительности ИК.

В табл. 2 представлены медианы и интерквартильная ширина значений параметров в различные сроки наблюдения с данными межгрупповых различий при использовании критерия Манна–Уитни.

При межгрупповом сравнении активности vWF дооперационные показатели в обеих группах находились в пределах референтных значений. В период нейтрализации гепарина натрия (B. Braun, Германия) отмечен рост активности vWF до 164% в группе с использованием MiECC и до 193% при использовании стандартного контура (p < 0,01). Однако уже через 12 ч после оперативного вмешательства показатель активности vWF в обеих группах был практически одинаков, но с продолжающейся тенденцией к росту (232% в первой группе, 238% во второй группе). Пик эндотелиальной дисфункции по результатам нашего исследования приходится на 7-е сутки, с ростом

Таблица 2. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатели (норма)	До операции		После введения протамина сульфата		Через 12 ч	
	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35
Фактор VIII (50–150), %	124 [87; 142]	179 [106; 239]	115 [92; 190]	168 [112; 260]*	201 [172; 232]	171 [110; 222]
Фактор Виллебранда (61–158), %	147 [84; 174]	154 [123; 202]	164 [127; 185]	193 [175; 238]**	232 [210; 258]	238 [192; 328]
Количество тромбоцитов CD41+CD62P+, (1–4), %	4,1 [2,9; 4,3]	4,0 [3,2; 4,8]	4,0 [3,6; 6,6]	6,0 [4,2; 8,0]	3,7 [2,5; 5,8]	4,4 [3,4; 6,7]
Показатели (норма)	7-е сутки после операции		Выписка		Через 1 мес	
	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35
Фактор VIII (50–150), %	216 [199; 221]	264 [226; 315]*	210 [198; 257]	208 [169; 293]	182 [176; 221]	181 [167; 221]
Фактор Виллебранда (61–158), %	253 [204; 276]	248 [209; 279]	206 [186; 223]	213 [190; 238]	158 [146; 173]	179 [147; 213]
Количество тромбоцитов CD41+CD62P+, (1–4), %	4,1 [2,9; 4,3]	4,0 [3,2; 4,8]	3,1 [2,5; 3,5]	5,5 [4,0; 8,5]***	2,3 [1,7; 2,8]	4,5 [3,7; 5,8]***

Примечание: различия статистически значимы между первой и второй группами (критерий Манна–Уитни) — \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001.

активности vWF в первой группе на 72% от показателя исходной активности и ростом на 61% во второй группе, без межгрупповой статистической значимости различий на данном этапе исследования. Снижение активности vWF зарегистрировано к моменту выписки пациентов из стационара, более выраженное — в группе с MiECC (206% против 213% в группе с обычным контуром). Через 1 мес активность vWF нормализовалась в группе с использованием мини-инвазивного контура на фоне повышенной активности (179%) при использовании обычного контура.

Сохранение эндотелиальной дисфункции через 1 мес после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК во второй группе связано, по нашему мнению, с повышенным уровнем vWF и FVIII, влияющих на функцию эндотелиоцитов и обладающих протромбогенной активностью. Кроме того, на дисфункцию эндотелиоцитов может оказывать влияние снижение синтеза либо ускоренный распад оксида азота у пациентов при ИК с использованием стандартного экстракорпорального контура.

Полученные нами результаты продемонстрировали в целом более выраженную эндотели-

альную дисфункцию в группе с использованием стандартного экстракорпорального контура. Эти данные подтверждены исследованиями M. Ranussi и соавт. (2019) [4] и J. Wipperfmann и соавт. (2005) [5].

С ростом активности vWF растёт активность FVIII, с пиком активности этого показателя, как и активности vWF, на 7-е сутки после операции (216% в первой группе против 264% во второй группе, p < 0,05).

Количество активированных тромбоцитов растёт в период нейтрализации гепарина натрия протамина сульфата: 4% в первой группе и 6% во второй. Данный факт, на наш взгляд, связан с контактом крови с неэндотелиальной поверхностью экстракорпорального контура, использованием во второй группе роликового насоса, а также более высоких доз гепарина натрия и протамина сульфата, что подтверждается исследованиями M.D. Linden (2003) [6] и M. Perthel и соавт. (2007) [7]. Однако, по данным работы M. Johnell и соавт. (2002) [8], экспрессия Р-селектина не зависит от протокола гепаринизации. Количество активированных тромбоцитов остаётся значимо выше в группе с обычным контуром к моменту выписки

пациентов (3,1% в группе с МиЕСС против 5,5% в группе с обычным контуром,  $p < 0,001$ ) и через 1 мес после операции (2,3% в группе с МиЕСС против 4,5% в группе с обычным контуром,  $p < 0,001$ ). Сохранению повышенной активации тромбоцитов через месяц наблюдения во второй группе в отличие от первой группы способствует сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция.

Учитывая, что поверхность активированного тромбоцита служит хорошим субстратом для протекания реакций не только сосудисто-тромбоцитарного, но и плазменного (коагуляционного) гемостаза, пациенты после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК имеют смещение баланса системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, менее выраженную при использовании МиЕСС. Наиболее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции (рост активности vWF и FVIII) в условиях большого количества активированных тромбоцитов обнаружены нами на 7-е сутки после операции. Полученные результаты указывают на необходимость возможного усиления антиагрегантной терапии у пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК, особенно при наличии дополнительных факторов тромбогенного риска.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов, оперированных в условиях мини-инвазивного искусственного кровообращения, отмечена меньшая активация тромбоцитов, в оценке которой большое значение имеет мониторинг уровня экспрессии Р-селектина.

2. Повышение активности фактора Виллебранда и фактора VIII при искусственном кровообращении свидетельствует о развитии в периоперационном периоде эндотелиальной дисфункции, повышающей риск тромбогенных осложнений, преимущественно в первую неделю после операции.

3. Устранение агрессивных для эндотелия факторов при использовании мини-инвазивных систем (снижение хирургической агрессии, использование сниженных доз лекарств, индуцирующих эндотелиальную дисфункцию, и т.д.) приводит к снижению эндотелиальной дисфункции.

4. Лабораторное исследование активности фактора Виллебранда и экспрессии Р-селектина в клинической практике может служить важным инструментом объективного контроля изменений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

**Участие авторов.** В.И.К. отвечал за сбор и анализ результатов, Н.М.К. была руководителем исследования, О.Н.С. проводила лабораторные исследования.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958–965. PMID: 11434702.
- Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Мед. совет.* 2019; (6): 154–159. [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet.* 2019; (6): 154–159. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
- Elci M.E., Kahraman A., Mutlu E., Ispir C.S. Effects of minimal extracorporeal circulation on the systemic inflammatory response and the need for transfusion after coronary bypass grafting surgery. *Cardiol. Res. Pract.* 2019; 2019: 1726150. DOI: 10.1155/2019/1726150.
- Ranucci M., Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (suppl. 10): S1480–S1488. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.27.
- Wippermann J., Albes J.M., Hartrumpf M. et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (1): 127–132. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.03.032.
- Linden M.D. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2003; 16 (3): 129–147. DOI: 10.1023/b:thro.0000024051.12177.e9.
- Perthel M., El-Ayoubi L., Bendisch A. et al. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an *in vivo* clinical perspective. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (6): 1070–1075. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.01.065.
- Johnell M., Elgue G., Larsson R. et al. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124 (2): 321–332. DOI: 10.1067/mtc.2002.122551.

## Влияние преддилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST*

Григорий Вячеславович Сазанов\*, Олег Сергеевич Белоконь

Ставропольская краевая клиническая больница, г. Ставрополь, Россия;  
Ставропольский государственный медицинский университет,  
г. Ставрополь, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить влияние баллонной преддилатации на частоту возникновения осложнения no/slow-reflow при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у пациентов, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром с подъёмом сегмента *ST*».

**Методы.** Авторы проанализировали опыт работы отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Ставропольской краевой клинической больницы по эндоваскулярному хирургическому лечению пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST*, в том числе после проведения тромболитической терапии в 2019 г. В исследование был включён 721 пациент, поступивший в стационар в течение первых 12 ч от момента первого контакта с медицинским работником. Для проведения исследования пациенты были разделены на две группы согласно градации по шкале TIMI (от англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction), сопоставимых по полу, возрасту пациентов и иным характеристикам. Каждая из групп в свою очередь была разделена на две подгруппы по принципу выполнения преддилатации. В исследовании также была проанализирована зависимость между смертностью и наличием у пациента феномена no/slow-reflow.

**Результаты.** Наименьшая частота возникновения феномена no/slow-reflow была в тех группах, в которых преддилатацию перед имплантацией стента не выполняли. В группе, где уровень кровотока был выше TIMI 0, частота возникновения феномена no/slow-reflow оказалась в 7,2 раза выше при выполнении преддилатации, в группе, где артерия была окклюзирована, риск феномена при выполнении преддилатации был в 3,6 раза выше в сравнении с методикой «трекинг». Риск смерти у пациентов с no/slow-reflow был выше в 3,9 раза.

**Вывод.** При выполнении чрескожного коронарного вмешательства наиболее предпочтителен отказ от выполнения преддилатации при наличии соответствующей технической возможности; пациентам с уровнем кровотока TIMI 0 рекомендовано выполнять протяжку баллонным катетером за место окклюзии, которая может позволить добиться антеградного кровотока.

**Ключевые слова:** ангиография, коронарное стентирование, no/slow-reflow, преддилатация.

**Для цитирования:** Сазанов Г.В., Белоконь О.С. Влияние преддилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST*. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 284–288. DOI: 10.17816/KMJ2020-284.

### The effect of predilatation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with *ST* segment elevation

G.V. Sazanov, O.S. Belokon'

Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia;  
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

**Abstract**

**Aim.** To assess the effect of balloon predilation on the incidence of no/slow-reflow complication during percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with *ST*-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Methods.** We analyzed the experience of the department of endovascular diagnostic and treatment methods of the Stavropol Regional Clinical Hospital for endovascular surgical treatment of patients with STEMI, including after thrombolytic therapy (TLT). The study included 721 patients admitted to the hospital within the first 12 hours from the moment of the first contact with a medical staff. For the study, patients were divided into 2 comparable groups according to the gradation scale TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction), comparable the patients' gender, age and other characteristics. Each of the groups also was divided into 2 subgroups according to performing predilation. The study also analyzed the correlation between patients' mortality and existence of the no/slow-reflow phenomenon.

**Results.** The lowest incidence of the no/slow-reflow phenomenon was in groups in which predilation before stent implantation was not performed. In the group where the blood flow was higher than TIMI 0, the occurrence rate of the no/slow-reflow phenomenon was 7.2 times higher in group with predilation. In the group where the artery was occluded, the risk of the phenomenon during predilation was 3.6 times higher than in group with the “tracking” method. The risk of mortality in patients with no/slow-reflow phenomenon was 3.9 times higher.

**Conclusion.** In carrying out the percutaneous coronary intervention, the most preferable is the refusal to perform predilation if there is an appropriate technical feasibility; it is recommended for patients with a blood flow level TIMI 0 to draw a balloon catheter for an occlusion site, which may allow antegrade blood flow to be achieved.

**Keywords:** angiography, coronary stenting, no/slow-reflow, predilation, tracking.

**For citation:** Sazanov G.V., Belokon' O.S. The effect of predilation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 284–288. DOI: 10.17816/KMJ2020-284.

Эндоваскулярное восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) — одна из самых необходимых процедур, применяемых в лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST* [1]. Нельзя забывать, что существует вероятность развития различных осложнений, среди которых одним из прогностически неблагоприятных бывает феномен no/slow-reflow. Этот феномен характеризуется нарушением перфузии миокарда в зоне кровоснабжения артерии, что ангиографически проявляется отсутствием или замедленным заполнением дистального русла венечной артерии [2, 3].

Патогенез развития осложнения no/slow-reflow до конца полностью не изучен [3]. В настоящее время основной причиной развития этого феномена считают нарушение нормального функционирования микроциркуляторного русла [4]. Это нарушение может быть обусловлено различными факторами, такими как длительная ишемия, отёк ткани, воспалительная реакция [1, 5]. Однако наиболее важным фактором считают дистальную эмболию микроциркуляторного русла тромботическими и атероматозными компонентами [5, 6].

Существуют исследования, показывающие, что вероятность возникновения данного осложнения в разы выше при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом

сегмента *ST* и при плановых вмешательствах составляет до 2%, тогда как при лечении пациента с острым инфарктом миокарда может достигать порядка 40% [7–9]. Эти исследования показывают зависимость между фактом возникновения феномена no/slow-reflow и возможностью дистальной эмболии компонентами разорвавшейся нестабильной атеросклеротической бляшки.

Следует сказать, что интервенция и манипуляции на ИСКА — провоцирующие факторы, увеличивающие вероятность дистальной эмболизации сосуда [10, 11]. В этой связи представляется целесообразным максимально уменьшить время вмешательства и объём манипуляций. К некоторым из способов относят транскатетерную тромбаспирацию, цель которой — профилактика развития осложнения no/slow-reflow, однако её рутинное выполнение не показано [12–14]. Также хирурги часто применяют баллонную предилатацию перед имплантацией стента с целью уменьшения степени стеноза.

Существует некоторое количество исследований, показывающих лучшие клинические и ангиографические результаты прямого стентирования у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента *ST* [15, 16]. Доподлинно известно, что у пациентов с no/slow-reflow чаще регистрируют снижение фракции сердечного выброса, дилатацию полостей сердца, желудочковые аритмии, аневризму левого

Таблица 1. Характеристики исследуемых подгрупп

Группа	Подгруппа	Количество больных	Кровоток по шкале ТИМІ	Выполнение преддилатации	Тромболитическая терапия, %	Длина поражённого сегмента, см	Время с момента дебюта, ч
Первая	1А	154	1–3	Да	53,1±4,7	2,5±0,4	6,7±2,8
	1Б	300	1–3	Нет	57,0±5,2	2,2±0,3	5,9±2,7
Вторая	2А	187	0	Да	36,2±3,1	2,5±0,3	4,2±1,2
	2Б	80	0	Нет	27,1±2,8	2,3±0,3	3,6±1,0

Примечание: ТИМІ — от англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Таблица 2. Результаты выполнения эндоваскулярных вмешательств в исследуемых группах

Группа	Подгруппа	Преддилатация	Количество больных	Феномен no/slow-reflow		Соотношение подгрупп А и Б
				Абс.	%	
Первая	1А	Да	154	40	26,0	7,2/1
	1Б	Нет	300	11	3,6	
Вторая	2А	Да	187	76	40,6	3,6/1

желудочка [17]. Влияние прямого стентирования на морбидность пациентов в отдалённом периоде после коронарного события остаётся неясной [18], однако феномен no/slow-reflow сам по себе увеличивает риск смерти [17, 19, 20]. Тем не менее, по мнению авторов, значимость разбираемого осложнения всё равно недооценивают.

Мы проанализировали опыт работы отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Ставропольской краевой клинической больницы по эндоваскулярному хирургическому лечению пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента *ST*, в том числе после проведения тромболитической терапии, в 2019 г. В исследование был включён 721 пациент, поступивший в стационар в течение первых 12 ч от момента первого контакта с медицинским работником.

Все пациенты были разделены на две группы, исходя из шкалы кровотока по ИСКА согласно градации по шкале ТИМІ (от англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction). В каждой группе пациенты были разделены на две подгруппы на основании наличия или отсутствия преддилатации. Наиболее важные характеристики исследуемых подгрупп отражены в табл. 1.

В основном вмешательства проводили на передней межжелудочковой артерии — 50% случаев (361 человек), в 39% случаев (281 человек) — на правой венечной артерии, в 11% случаев (79 человек) — на огибающей артерии. Выраженный кальциноз ИСКА был отмечен в 10% случаев (72 пациента).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стан-

дартного пакета прикладных программ SPSS Statistics V21.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Значимость различий между группами оценивали с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Влияние независимой переменной на одну зависимую переменную изучали с помощью дисперсионного анализа по методу общей линейной модели. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В результате исследования получены данные о частоте феномена no/slow-reflow в каждой из исследуемых групп, которые отражены в табл. 2.

В 1А подгруппе пациентам перед имплантацией стента была выполнена преддилатация, в 1Б подгруппе пациентам выполняли прямое стентирование ИСКА.

Для выбора адекватного диаметра и длины стента необходимо восстановить кровоток в окклюзированной ИСКА. С этой целью всем пациентам 2А подгруппы выполняли преддилатацию. В 2Б подгруппе восстановление антеградного кровотока выполняли следующим методом. Через установленный в устье артерии гайд-катетер протягивали проводник через место окклюзии. Далее под контролем рентгеноскопии выполняли протягивание проводника дистальнее места закупорки артерии, а затем — непосредственно реканализацию артерии с помощью нераздутого баллонного катетера. Затем осуществляли контрольную ангиографию для оценки уровня кровотока в артерии.

При наличии кровотока выше уровня TIMI 0 появляется возможность выполнить имплантацию стента, прижав атеротромбоз к стенке артерии. Таким образом, существует большая вероятность восстановить антеградный кровоток в артерии и имплантировать стент, нивелируя риск дислокации большого количества атероматозных масс, тем самым, по мнению авторов, значительно уменьшая риск возникновения феномена no-reflow или slow-reflow, — в отличие от стандартной методики, когда выполняют инфляцию баллона в месте окклюзии артерии. Подробное описание данной методики в литературе найдено не было, мы используем название данной методики «трекинг».

Методика протяжки баллонным катетером эффективна в большинстве случаев. В нашем исследовании была проанализирована вероятность успеха данной методики (табл. 3).

У 15 пациентов восстановление антеградного кровотока указанным методом не было достигнуто. Эти пациенты в исследование включены не были.

Таким образом, частота возникновения феномена no/slow-reflow при выполнении преддилатации в 3,6 раза выше в сравнении с протяжкой баллонным катетером.

Представлялось интересным изучить влияние выполнения преддилатации на развитие феномена no/slow-reflow. С этой целью нами был проведён одномерный дисперсионный анализ с использованием метода обобщённой линейной модели. Расчёт критерия Ливиня показал, что дисперсии сравниваемых групп статистически значимо не различаются, что позволяет

**Таблица 3.** Эффективность протяжки баллонным катетером

Количество больных	Восстановление антеградного кровотока			
	достигнуто		не достигнуто	
95	Абс.	%	Абс.	%
		80	84,2	15

использовать результаты анализа. Выявлено, что частота развития no/slow-reflow в группах, где выполняли преддилатацию, значимо выше в сравнении с группами, где преддилатацию не выполняли (табл. 4).

В данной работе также была проанализирована смертность пациентов в зависимости от наличия или отсутствия феномена no/slow-reflow (табл. 5).

Анализ данных позволяет сказать, что риск смерти у пациентов с no/slow-reflow выше в 3,9 раза.

Анализ полученных данных позволяет утверждать, что проведение преддилатации ассоциировано с высоким риском развития феномена no/slow-reflow, как в группе с показателями кровотока по шкале TIMI 1–3, так и у пациентов с уровнем кровотока TIMI 0.

## ВЫВОДЫ

1. При выполнении чрескожного коронарного вмешательства наиболее предпочтителен отказ от выполнения преддилатации при наличии соответствующей технической возможности.

2. Пациентам с уровнем кровотока TIMI 0 рекомендовано выполнять протяжку баллонным

**Таблица 4.** Оценка эффектов межгрупповых факторов (зависимая переменная: no/slow-reflow)

Источник	Сумма квадратов типа III	df	Средний квадрат	F	p
Скорректированная модель	14,860	1	14,860	111,892	<0,001
Свободный член	27,731	1	27,731	208,808	<0,001
Преддилатация	14,860	1	14,860	111,892	<0,001
Ошибка	95,487	719	0,133	—	—
Всего	136,000	721	—	—	—
Скорректированный итог	110,347	720	—	—	—

**Таблица 5.** Анализ смертности пациентов

Группа	Количество пациентов	Смертность		Соотношение числа случаев смерти в группах с и без no/slow-reflow	F	p
		Абс.	%			
No/slow-reflow	140	12	8,6	3,9/1	14,6	<0,001
Отсутствие no/slow-reflow	581	13	2,2			

катетером за место окклюзии, которая может позволить добиться антеградного кровотока.

**Участие авторов.** Г.В.С. и О.С.Б. проводили исследования, Г.В.С. отвечал за сбор и анализ результатов, О.С.Б. — руководитель работы.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность канд. мед. наук, доценту кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Алесе Александровне Хрипуновой за ценные советы по статистическому анализу, применённому в исследовании.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство. В 4 т. Под ред. Б.Г. Алекяна. Т. 2. М.: Литтерра. 2017; 399–426. [*Rentgenendovaskulyarnaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo. V 4 t. (X-ray endovascular surgery. National leadership. In 4 Vol.). Ed. by B.G. Alekyana. Vol. 2. M.: Litterra. 2017; 399–426. (In Russ.)*]
2. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 729–739. DOI: 10.1053/euhj.2000.2172.
3. Yip H.K., Chen M.C., Chang H.W. et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest.* 2002; 122 (4): 1322–1332. DOI: 10.1378/chest.122.4.1322.
4. Коваль М. Феномен «no-reflow» — ложка дёгтя в бочке мёда реваскуляризации. *Med. Review.* 2008; (5): 32–36. [Koval' M. "No-reflow" phenomenon — a fly in the ointment of revascularization. *Medicine Review.* 2008; (5): 32–36. (In Russ.)]
5. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 281–292. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
6. Исхаков М.М., Тагиров Д.Р., Газизов Н.В. и др. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (3): 391–396. [Iskhakov M.M., Tagirov D.R., Gazizov N.V. et al. "No-reflow" phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 96 (3): 391–396. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-391.
7. Fischell T.A. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow. *J. Invasive Cardiol.* 2008; 20 (7): 374–379. PMID: 18599901.
8. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 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: 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Cath. Cardiovasc. Interv.* 2008; 72 (7): 950–957. DOI: 10.1002/ccd.21715.
10. Henriques J., Zijlstra F., Ottervanger J. et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1112–1117. DOI: 10.1053/euhj.2001.3035.
11. Neumann F.-J., Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardial infarction: convenient, but not improving outcomes. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (26): 2480–2483. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy353.
12. Jolly S., Cairns J., Yusuf S. et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1389–1398. DOI: 10.1056/NEJMoal415098.
13. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K. et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1587–1597. DOI: 10.1056/NEJMoal308789.
14. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
15. Dziewierz A., Siudak Z., Rakowski T. et al. Impact of direct stenting on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER registry). *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014; 84 (6): 925–931. DOI: 10.1002/ccd.25266.
16. Isik T., Ayhan E., Uyarel H. et al. A comparison of direct versus conventional stenting in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2012; 23: 348–353. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283548862.
17. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2006; 3: 499–506. DOI: 10.1038/nccpcardio0632.
18. Lorenzo A., Xavier V., Hung Q. et al. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J. Interv. Cardiol.* 2015; 28 (2): 119–131. DOI: 10.1111/joic.12190.
19. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. Five year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2383–2389. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
20. Choo E., Kim P., Chang K.Y. et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron. Artery Dis.* 2014; 25 (5): 392–398. DOI: 10.1097/MCA.000000000000108.

## Лазерные технологии в ведении больных с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём

Альбина Гарифовна Мисбахова<sup>1</sup>, Азат Расимович Абдрахманов<sup>1,2\*</sup>,  
Айрат Раисович Беляев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

<sup>3</sup>Медико-санитарная часть Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Изучить и оценить клиническую эффективность медицинских лазерных технологий в комплексном лечении осложнённых форм инфекций, передаваемых половым путём.

**Методы.** Для этиологической диагностики возбудителей применяли современные технологии молекулярно-биологической лабораторной диагностики в режиме реального времени с амплификатором Real-time CFX96 Bio-Rad Laboratorias (USA). Определение инфекционно-воспалительных поражений тканей органов половой системы осуществляли с помощью ультразвукового исследования на аппарате ALOKA CCL-680 (Япония) с применением полостных датчиков с рабочей частотой 5 МГц. Лекарственную терапию проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология» (Москва, 2015). Для оценки эффективности лазерных технологий в комплексном лечении пациенты с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём, случайным образом были разделены на две группы — контрольную (32 пациента), где применяли только традиционную терапию, и основную (108 пациентов), в которой, кроме традиционной терапии, лечение дополняли методикой лазерной терапии.

**Результаты.** Эффективность антибактериальной терапии в основной группе оказалась на 14,0%, а лечения с использованием лазерных технологий — на 33,1% выше эффективности лечения в контрольной группе. Это показывает эффективность применения лазерных технологий при лечении инфекционно-воспалительных структурных изменений тканей органов репродуктивной системы.

**Вывод.** Применение медицинских лазерных технологий в лечении осложнённых форм с изменением параметров воздействия в зависимости от выявленных воспалительно-структурных изменений тканей поражённых органов показало высокую эффективность (79,6%); данную технологию можно рекомендовать к применению в практическом здравоохранении для лечения осложнённых форм инфекций, передаваемых половым путём.

**Ключевые слова:** осложнённые формы инфекций, передаваемых половым путём, лазерные технологии, оценка эффективности лечения.

**Для цитирования:** Мисбахова А.Г., Абдрахманов А.Р., Беляев А.Р. Лазерные технологии в ведении больных с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 289–295. DOI: 10.17816/KMJ2020-289.

### Laser technologies in the management of patients with complicated forms of sexually transmitted infections

A.G. Misbakhova<sup>1</sup>, A.R. Abdrakhmanov<sup>1,2</sup>, A.R. Belyaev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>University Clinic of Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

**Abstract**

**Aim.** To study and assess the clinical effectiveness of medical laser technologies in the complex treatment of complicated forms of sexually transmitted infections (STIs).

**Methods.** Modern technologies of molecular biological laboratory diagnostics in real time with Real-time amplifier CFX96 Bio-Rad Laboratorias (USA), were used for etiological diagnostics of pathogens. Determination of infectious and inflammatory lesions of tissues of the genital system was carried out using ultrasound on ALOKA CCL-680 device (Japan) using cavity sensors with an operating frequency of 5 MHz. Drug therapy was carried out in accordance with the Federal clinical recommendations of the Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists “Dermatovenerology” (Moscow, 2015). To assess the effectiveness of laser technologies in complex treatment, patients with complicated forms of STIs were randomly divided into 2 groups: the control group (32 patients), where only traditional therapy was used, and the main group (108 patients), in which, in addition to traditional therapy, treatment was supplemented with laser therapy.

**Results.** The effectiveness of antibiotic therapy in the main group was 14.0%, and treatment using laser technology was 33.1% higher than the effectiveness of treatment in the control group. This shows the effectiveness of laser technologies in the treatment of infectious and inflammatory structural changes in the tissues of the organs of the reproductive system.

**Conclusion.** The use of medical laser technologies in the treatment of complicated forms of STIs with a change in exposure parameters depending on the revealed inflammatory-structural changes in the tissues of the affected organs showed high efficiency (79.6%); this technology can be recommended for use in practical health care for the treatment of complicated forms of STIs.

**Keywords:** complicated forms of sexually transmitted infections (STIs), laser technology, evaluation of treatment effectiveness.

**For citation:** Misbakhova A.G., Abdrakhmanov A.R., Belyaev A.R. Laser technologies in the management of patients with complicated forms of sexually transmitted infections. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 289–295. DOI: 10.17816/KMJ2020-289.

В настоящее время ежегодно происходит рост уровня заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП), и вызванных ими воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, что остаётся одной из наиболее важных и не до конца решённых проблем современного здравоохранения. Так, например, в РФ общее количество вновь выявленных случаев ИППП в 2018 г., по официальным зарегистрированным статистическим данным, составило 185 227 случаев [1].

В настоящее время инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной системы занимают ведущее место в структуре заболеваний органов малого таза как у мужчин, так и у женщин [2, 3]. Смешанные инфекции при этом могут достигать 70–80% [4, 5]. Необходимо отметить, что существенное увеличение заболеваемости урогенитального тракта определяется инфицированием двумя и более возбудителями ИППП [6].

Инфекционно-воспалительные структурные изменения органов репродуктивной системы, вызываемые ИППП, — одна из основных причин супружеского бесплодия [7]. Установлено, что одним из ведущих факторов, ухудшающих репродуктивную функцию человека, бывают осложнённые формы урогенитальных инфекций [8]. Кроме того, в современном мире

увеличивается уровень заболеваемости воспалительными заболеваниями репродуктивной системы, ассоциированными с ИППП. По этой причине сейчас всё большее внимание исследователи уделяют поиску новых и оптимальных путей решения вопросов, связанных с воспалительной реакцией [9].

В настоящее время важность такого клинического подхода вызвана всё более возрастающей тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов половой системы с последующим развитием различных патоморфологических, а затем и патофизиологических изменений в поражённых органах. Именно поэтому качественная диагностика и адекватная компетентная терапия подобных состояний позволяют сохранить детородную функцию сексуальных пар, поражённых ИППП, что представляется чрезвычайно важным в связи со сложившейся демографической ситуацией в стране [10].

По данным ряда проведённых исследований, доказана ведущая роль ИППП в формировании бесплодия сексуальных пар, невынашивания беременности, самопроизвольных выкидышей, появления отдалённых осложнений у детей [11].

Вопрос репродуктивных потерь чрезвычайно актуален в современном мире. Так, например, по статистическим данным уровень

самопроизвольных аборт в Российской Федерации составляет почти 23% всех зарегистрированных случаев, а доля привычного невынашивания беременности — около половины случаев всех выкидышей. В соответствии с общепринятой мировым врачебным сообществом современной научной платформой случаи с патологическим развитием беременности принято ассоциировать с возникновением хронического эндометрита, который в подавляющем большинстве случаев связан с ИППП. По этой причине в настоящее время необходимы и весьма востребованы разработка и апробация новых медицинских технологий в лечении ИППП.

Научно-исследовательская работа была проведена на кафедрах дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета, фундаментальных основ клинической медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, в лечебно-профилактических подразделениях Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Республики Татарстан.

Для определения возбудителей ИППП использовали методы молекулярно-биологической лабораторной диагностики в режиме реального времени с применением аналитической системы с амплификатором Real-time CFX96 Bio-Rad Laboratorias (USA) с паспортной чувствительностью и специфичностью 97%, позволяющей определять не только острые, но и латентные инфекции.

Выявление инфекционно-воспалительных изменений тканей органов репродуктивной системы осуществляли с помощью ультразвукового исследования на аппарате АЛОКА ССL-680 (Япония) с использованием полостных датчиков с рабочей частотой 5 МГц. Близкое расположение мочеполовых органов от сканирующей поверхности и использование высокочастотного датчика давали возможность с высокой точностью определить структурные изменения тканей этих органов.

Принимая во внимание, что заболевания органов мочеполовой системы влияют на качество жизни, нами был изучен в динамике индекс качества жизни QOL (от англ. Quality Of Life) у обследованных пациентов.

Лекарственную терапию проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология» (Москва, 2015) [12]. При хламидийной и микоуреаплазменной инфекциях внутрь назначали доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, при трихомонозе — ме-

тронидазол по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней, при вирусных инфекциях — ацикловир по 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Для достоверности исследования согласно принципам доказательной медицины пациенты случайным образом были разделены на две группы: основную в количестве 108 человек и контрольную — 32 пациента. Исследуемые группы сравнимы по возрасту, полу, тяжести заболевания.

Кроме лекарственной терапии, в основной группе применяли физиотерапию аппаратом МИЛТА-01 с использованием накожного излучателя М2 с лазерным излучателем мощностью 8 Вт, магнитной индукцией 35 мТл, площадью выходного отверстия 4 см<sup>2</sup>. Курс состоял из 10 сеансов по разработанной нами методике. При этом придерживались общего правила: частота излучения должна быть тем ниже, чем глубже находятся облучаемые ткани. Применяемую дозу вычисляли по формуле:

$$E = \frac{P_{\text{имп}} \times t \times f}{S_{\text{кв.см}}} \text{ (мВт/см}^2 \text{ или мкВт/см}^2\text{)},$$

где  $P_{\text{имп}}$  — паспортная мощность импульсного лазерного инфракрасного излучения;  $t$  — паспортное время одного импульса;  $f$  — частота импульсов;  $S_{\text{кв.см}}$  — площадь облучения (при контактной методике равна площади выходного отверстия излучателя).

Величина  $E$  определяет облучённость за 1 с.

Далее для аппарата квантовой терапии подсчитали  $H$  (энергетическую экспозицию):

$$H = E \times t \text{ (Дж/см}^2\text{)},$$

где  $t$  — время отпускаемой процедуры на данной частоте [13].

Исходя из указанного, была разработана методика лечения осложнённых форм ИППП в зависимости от характера структурных изменений тканей поражённых органов. Длительность лазерного воздействия меняется в зависимости от воспалительно-структурных изменений тканей поражённых органов, которые определяли по результатам ультразвукового исследования. Так, например, при наличии гипохогенных зон (очаги отёка, экссудации) при частоте лазерного импульса 5 Гц экспозиция составила 2 мин, что соответствует суммарной дозе 0,12 мДж/см<sup>2</sup>. На гиперхогенные зоны (очаги инфильтрации, склерозирования) лазерное воздействие составило 10 мин с суммарной дозой 0,6 мДж/см<sup>2</sup>.

Из 209 пациентов с выявленными ИППП у 140 выявлены различные осложнения, затра-

**Таблица 1.** Ранговый состав возбудителей у пациентов с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём ( $t=2,0$ ,  $p \leq 0,05$ )

Возбудитель	Основная группа (n=108)				Контрольная группа (n=32)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	14,8	—	—	5	15,6	3	9,3
<i>Ureaplasma parvum</i>	15	13,9	—	—	4	12,5	2	6,25
<i>Mycoplasma hominis</i>	12	11,1	—	—	4	12,5	1	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	11	10,2	—	—	3	9,3	—	—
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	10,2	1	—	3	9,3	—	—
<i>Gardnerella vaginalis</i>	9	8,3	1	—	4	12,5	1	—
Вирус простого герпеса 1, 2	8	7,4	6	5,5	3	9,3	2	6,25
<i>Trichomonas vaginalis</i>	6	5,5	3	2,8	1	—	—	—
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6	5,5	5	4,6	1	—	1	—
Смешанные инфекции	14	13,1	6	5,5	4	12,5	1	—
Всего	108	100	22	20,4	32	100	11	34,4

гивающие органы репродуктивной системы, что составило 67,0%. Возраст пациентов варьировал от 18 до 55 лет, составляя в среднем  $30,1 \pm 2,1$  года. Наибольшее количество пациентов зарегистрировано в возрасте 20–30 лет (39,3%) и 31–40 лет (35,0%). Реже были пациенты в возрасте более 50 лет (3,6%) и до 19 лет (5,7%).

При анализе семейного положения выяснилось, что наиболее часто встречались разведённые (42,9%), затем — пациенты до брака (37,1%). Меньше всего пациентов, состоящих в браке (20,0%).

Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в группе со стажем болезни до 12 мес (51,4%), то есть более половины всех больных; далее — со стажем от 13 до 20 мес (20,0%). Наименьшее количество больных было со стажем болезни более 50 мес (2,9%).

Среди больных основной группы наиболее часто встречались такие возбудители инфекций, как *Ureaplasma urealyticum* (14,8%), *Ureaplasma parvum* (13,9%), *Mycoplasma hominis* (11,1%), *Mycoplasma genitalium* (10,2%), *Chlamydia trachomatis* (10,2%), *Gardnerella vaginalis* (8,3%). В общей сложности они составили 68,5%. Наименее часто встречались так называемые «классические венерические» инфекции — гонорея и трихомоноз, определяя в общей сумме всего 11,0%. Микст-инфекция выявлена в 13,1% случаев. После проведённого лечения в 22 случаях определены возбудители ИППП. Таким образом, эффективность этиотропного лечения в основной группе составила 79,6%.

В контрольной группе вышеуказанные инфекции также были доминирующими, определяя 23 случая из 32, что составило 71,9%. Микст-инфекции составили 12,5%. Эффективность этиотропного лечения оказалась 65,6%, что на 14,0% ниже эффективности лечения в основной группе (табл. 1). Полученные показатели достоверны ( $t=2,0$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Динамика состояния тканей органов репродуктивной системы при ультразвуковом исследовании показала следующее.

В основной группе чаще всего определяли гиперэхогенные зоны (25,0%), гипозоногенные зоны (24,1%), анэхогенные зоны и изоэхогенные зоны составили по 4,6%. Ткани без определяемой патологии выявлены только в 16,6% случаев. После проведённого лечения в основной группе ткани без патологии определены уже в 64,8% случаев. Таким образом, эффективность патогенетического лечения составила 48,2% при достоверности полученных данных ( $t=2,0$ ;  $p \leq 0,05$ ).

В контрольной группе также преимущественно встречались гиперэхогенные зоны (18,8%), гипозоногенные зоны (18,8%), анэхогенные зоны (12,5%). Эффективность патогенетического лечения в контрольной группе составила 15,1%, что на 33,1% ниже, чем в основной группе, что доказывает эффективность применения лазерных технологий при лечении инфекционно-воспалительных структурных изменений тканей органов репродуктивной системы (табл. 2).

Обследованные больные в основной группе в 70,4% случаев и в контрольной группе

**Таблица 2.** Изменения состояния тканей репродуктивной системы в процессе терапии ( $p \leq 0,05$ )

Состояние структуры тканей	Группа пациентов							
	Основная группа (n=108)				Контрольная группа (n=32)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гиперэхогенные зоны	27	25,0	16	14,8	6	18,8	6	18,8
Гипоэхогенные зоны	26	24,1	4	3,7	6	18,8	5	15,7
Анэхогенные зоны	5	4,6	2	1,9	4	12,5	2	6,3
Изоэхогенные зоны	5	4,6	1	—	3	9,9	3	9,4
Гиперэхогенные зоны с акустической тенью	4	3,7	3	2,8	2	6,2	2	6,3
Изменение размеров органов	5	4,6	—	—	2	6,2	3	9,4
Изменения в системе кровообращения	6	5,6	5	4,6	2	6,2	2	6,3
Кальцинаты	4	3,7	4	3,7	1	—	1	—
Кисты	2	1,9	1	—	1	—	1	—
Смешанные изменения	6	5,6	4	3,7	1	—	1	—
Без патологии	18	16,6	40	64,8	4	3,7	6	18,8

**Таблица 3.** Динамика болевого синдрома у пациентов с осложнёнными формами инфекций, передаваемых половым путём, после проведённого лечения ( $p \leq 0,05$ )

Группа	Болевой синдром									
	Усилился		Прекратился		Уменьшился		Без изменений		Отсутствует	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная (n=108)	1	—	38	35,2	9	8,3	3	2,8	67	53,7
Контрольная (n=32)	—	—	8	25,0	6	18,8	2	6,3	16	49,9

в 78,2% случаев предъявляли жалобы на различные дизурические расстройства в виде учащённого мочеиспускания, режущих болей в мочеиспускательном канале, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. После проведённого лечения в основной группе в 60,2% случаев дизурический синдром прекратился, в 74,0% случаев уменьшился, в 2,8% случаев этот синдром сохранился. К сожалению, в контрольной группе только в 28,1% случаев дизурический синдром прекратился, что на 45,9% меньше, чем в основной группе; в 43,8% случаев он уменьшился, а в 6,3% случаев сохранился ( $t=2,0$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Несмотря на серьёзные инфекционно-воспалительные структурные изменения тканей органов мочеполовой системы, болевой синдром различной локализации встречался только примерно в половине процентов случаев — 46,3% в основной группе и 50,1% в контрольной. После лечения болевой синдром исчез у 38 пациентов из 108 в основной группе, что составило 35,2%,

**Таблица 4.** Индексы качества жизни QOL в группах пациентов в процессе лечения ( $M \pm m$ ,  $p \leq 0,05$ )

Группа пациентов	До начала лечения	Сразу после лечения	Через 1 мес после окончания лечения
Основная (n=108)	7,8±0,1	7,8±0,2	7,2±0,1
Контрольная (n=32)	7,6±0,2	7,6±0,1	7,4±0,2

и у 8 пациентов из 32 в контрольной группе, определив 25,0%. Болевой синдром уменьшился у 8,3% пациентов основной группы и 18,8% больных контрольной группы при достоверности полученных данных ( $t=2,0$ ;  $p \leq 0,05$ ) (табл. 3).

Необходимо отметить, что в 1 случае у пациента основной группы болевой синдром усилился сразу после окончания лечения. Однако при очередном контрольном посещении через 1 мес после окончания лечения этот пациент отметил прекращение болей.

Учитывая, что заболевания мочеполовой системы значительно влияют на качество жизни, мы изучили в динамике индекс качества жизни QOL у обследованных пациентов. Анализ изменения качества жизни в обследованных группах пациентов показал следующие результаты.

Сумма баллов до начала терапии в основной группе составила  $7,8 \pm 0,1$ , в контрольной —  $7,6 \pm 0,2$ . Оценка индекса качества жизни сразу после окончания лечения в обеих группах практически не изменилась, составляя  $7,8 \pm 0,2$  и  $7,6 \pm 0,1$  балла соответственно. А через 1 мес после окончания терапии в основной группе показатель значительно уменьшился (с  $7,8 \pm 0,2$  до  $7,2 \pm 0,1$  балла), в то время как в контрольной группе снизился с  $7,6 \pm 0,1$  до  $7,4 \pm 0,2$  балла (табл. 4).

## ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая частота осложнений у пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путём, составившая 67,0%. В структуре этих инфекций наиболее значимыми были *Ureaplasma urealyticum* (14,8%), *Ureaplasma parvum* (13,9%), *Mycoplasma hominis* (11,1%), *Mycoplasma genitalium* (10,2%), *Chlamydia trachomatis* (10,2%), *Gardnerella vaginalis* (8,3%), составляя в общей сложности 68,5%.

2. Эффективность этиотропного лечения в основной группе составила 79,6%, что оказалось на 14,0% выше, чем в контрольной группе. Эффективность патогенетического лечения в основной группе на 33,1% выше эффективности лечения в контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ). Применение лазерных технологий в лечении осложнённых форм инфекций, передаваемых половым путём, с изменением параметров воздействия в зависимости от выявленных воспалительно-структурных изменений тканей поражённых органов показало высокую эффективность.

**Участие авторов.** А.Г.М., А.Р.А. и А.Р.Б. проводили исследование, А.Р.А. отвечал за сбор и анализ результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Мелехина П.Е., Кубанов А.А. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году.

*Вестн. дерматол. и венерол.* 2018; 94 (5): 9–25. [Kubanova A.A., Melekhina P.E., Kubanov A.A. Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018; 94 (5): 9–25. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-9-25.

2. Летяева О.И., Гизингер О.А. Нерешённые вопросы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов в репродуктивном возрасте. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2012; (6): 12–18. [Letyaeva O.I., Gizinger O.A. The unsolved problems of therapy of inflammatory diseases of the female sex organs in the reproductive age. 2012; (6): 12–18. (In Russ.)]

3. Кузьмин В.Н. Современные подходы в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Consil. med.* 2009; 11 (6): 21–23. [Kuz'min V.N. Modern approaches in the treatment of pelvic inflammatory diseases in women. *Consil. med.* 2009; 11 (6): 21–23. (In Russ.)]

4. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Рос. вестн. акушерства и гинекол.* 2004; (5): 26–29. [Krasnopolsky V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. et al. Impact of infections on the female reproductive system. *Rossiyskiy vestnik akusherstva i ginekologii.* 2004; (5): 26–29. (In Russ.)]

5. Рюмин Д.В., Савельева Е.М. Особенности иммунного статуса у больных смешанными урогенитальными инфекциями и возможности его коррекции. *Практич. мед.* 2013; (1–4): 42–45. [Ryumin D.V., Savelyeva E.M. Features of the immune status of patients with mixed urogenital infections and possibilities of its correction. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; (1–4): 42–45. (In Russ.)]

6. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Возможности совершенствования терапии урогенитальной бактериально-вирусной инфекции. *Клин. дерматол. и венерол.* 2016; 15 (1): 28–33. [Perlamutrov Yu.N., Chernova N.I. The potential of improving the treatment of bacterial and viral urogenital infections. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016; 15 (1): 28–33. (In Russ.)] DOI: 10.17116/klinderma201615128-33.

7. Абдрахманов Р.М., Петрова А.С., Абдрахманов А.Р. Клинико-лабораторная оценка роли условно-патогенной флоры, передаваемой половым путём, в формировании патологических состояний шейки матки и цервикального канала у женщин репродуктивного возраста. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2018; (1): 72. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27413> (дата обращения: 27.11.2019). [Abdrakhmanov R.M., Petrova A.S., Abdrakhmanov A.R. Clinical and laboratory assessment of the role of opportunistic pathogenic sexually transmitted flora in the formation of pathological conditions of cervix and cervical canal in women of reproductive age. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; (1): 72. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27413> (access date: 27.11.2019). (In Russ.)]

8. Фёдорова В.А., Султанакмедов Э.С., Салтыков Ю.В. и др. Совершенствование лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции у пациентов с нарушением репродуктивной системы, инфицированных *Chlamydia trachomatis*. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2017; (2): 34–44. [Fedorova V.A., Sultanakhmedov E.S., Saltykov Yu.V. et al. Improvement of laboratory diagnostics of urogenital chlamydial infection in patients with impaired reproductive functions found to

be infected with *Chlamydia trachomatis*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017; (2): 34–44. (In Russ.) DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-2-34-44.

9. Прилепская В.Н. *Воспалительные заболевания органов малого таза*. М: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 128 с. [Prilepskaya V.N. *Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza*. (Pelvic inflammatory disease.) М: GEOTAR-Media. 2010; 128 p. (In Russ.)]

10. Прилепская В.Н. *Инфекции, передающиеся половым путём. Клинические лекции*. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 160 с. [Prilepskaya V.N. *Infektsii, peredayushchiesya polovym putem. Klinicheskie lektsii*. (Sexually transmitted infections. Clinical lectures.) Ed. by V.N. Prilepskoy. М: GEOTAR-Media. 2014; 160 p. (In Russ.)]

11. *Materials of XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics*. Kuala Lumpur Malaysia. 5–10 Nov. 2006; 45 p.

12. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путём*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016; 768 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem*. 5-e izd., pererab. i dop. (Federal clinical recommendations of the Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists “Dermatovenerology”, 5 ed.) М.: Delovoy ehkspress. 2016; 768 p. (In Russ.)]

13. Хейфец Ю.Б. *Методические рекомендации по применению аппарата квантовой терапии «МИЛТА»*. М.: ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ». 2014; 275 с. [Kheyfets Yu.B. *Metodicheskie rekomendatsii po primeneniyu apparata kvantovoy terapii «MILTA»*. (Guidelines for the use of the quantum therapy apparatus “MILTA”.) М.: ZAO “MILTA-ПКП GIT”. 2014; 275 p. (In Russ.)]

## Динамика печёночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина

Кенуль Галиб кызы Гараева\*

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии,  
г. Баку, Азербайджан

### Реферат

**Цель.** Изучение влияния адеметионина на динамику биохимических маркёров заболевания печени у беременных с гепатитом неинфекционной этиологии.

**Методы.** К исследованиям были привлечены 19 беременных с гепатитом неинфекционной (5 — алкогольной, 7 — лекарственной, 7 — алиментарной) этиологии. Для сравнения использовали анамнез предыдущих беременностей у этих же женщин. Для отслеживания функционального состояния печени в крови женщин определяли содержание аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина с использованием наборов реактивов производства HUMAN на микроанализаторе BIOSKREM MS 2000 (США). Обследование беременных проводили непосредственно после взятия на учёт, в конце I и II триместров беременности.

**Результаты.** Согласно нашему наблюдению, у беременных с повышенным содержанием аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в крови чаще фиксировали случаи патологического развития плода. Применение лекарственных препаратов на основе адеметионина способствовало положительной динамике печёночных проб. Это касалось случаев лекарственного и алиментарного гепатита, при алкогольном гепатите положительная динамика не имела достоверного подтверждения.

**Вывод.** Назначение адеметионина беременным с поражением печени неинфекционного генеза может положительно влиять как на биохимические показатели состояния печени, так и, возможно, на формирование плода.

**Ключевые слова:** гепатит неинфекционной этиологии, беременные, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза и общий билирубин, внутриутробное развитие, адеметионин.

**Для цитирования:** Гараева К.Г. Динамика печёночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 296–303. DOI: 10.17816/KMJ2020-296.

### The dynamics of liver tests in pregnant women with non-infectious hepatitis in the case of prescription of ademetionine

K.G. Garayeva

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

### Abstract

**Aim.** To study the effect of ademetionine on the dynamics of biochemical markers of liver disease in pregnant women with non-infectious hepatitis.

**Methods.** The study included 19 pregnant with non-infectious hepatitis (5 — alcoholic, 7 — drug, 7 — alimentary) etiologies. For groups comparison it was used the history of previous pregnancies in these same women. To monitor the functional state of the liver in the blood of women, the content of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and total bilirubin was determined using HUMAN reagent kits on a BIOSKREM MS 2000 microanalyzer (USA). Examination of pregnant women was carried out immediately after registration, at the end of the first and second trimesters of pregnancy.

**Results.** In pregnant women with a high content of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline

phosphatase and total bilirubin in the blood, cases of pathological development of the fetus were recorded more often. The use of drugs based on ademetonine contributed to the positive dynamics of liver tests in drug and alimentary (caused by nutrition) hepatitis; no evidence of the positive dynamics in alcoholic hepatitis was obtained. **Conclusion.** Prescribing of ademetonine to pregnant women with liver damage by non-infectious etiology can positively affect both the biochemical parameters of the liver and, possibly, the formation of the fetus.

**Keywords:** non-infectious hepatitis, pregnant women, AST, ALT, alkaline phosphatase density and total bilirubin infection, fetal development, ademetonine.

**For citation:** Garayeva K.G. The dynamics of liver tests in pregnant women with non-infectious hepatitis in the case of prescription of ademetonine. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 296–303. DOI: 10.17816/KMJ2020-296.

На здоровье человека, в том числе и репродуктивное, в современной мире, особенно в индустриально развитых странах, существенное влияние оказывают загрязнение окружающей среды техногенными факторами, повышенный уровень стресса, малоподвижный образ жизни, чрезмерное и несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и наркотиками, бесконтрольное и необоснованное применение лекарственных препаратов и т.д. [1–4]. Печень — орган, который принимает на себя первый удар, обезвреживая и выводя из организма токсичные метаболиты и ксенобиотики [5]. Все перечисленные выше неблагоприятные для организма воздействия — этиологические факторы, обуславливающие токсическое повреждение печени, а одновременное действие нескольких факторов потенцирует эффект каждого и усиливает повреждение гепатоцитов [6, 7].

Гепатиты неинфекционного генеза широко распространены и нередко встречаются у женщин репродуктивного возраста. В период беременности печени приходится выполнять дополнительную работу, связанную с детоксикацией продуктов жизнедеятельности плода. На фоне гепатита постоянная и чрезмерная нагрузка на печень приводит к ещё большему поражению гепатоцитов, при этом в крови повышается содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы и общего билирубина [8].

Поражение гепатоцитов приводит к снижению их детоксикационной функции и накоплению токсичных продуктов в органах, в том числе и репродуктивных, с негативным влиянием на их функциональное состояние. Одновременно в циркулирующей крови повышается содержание ксенобиотиков и их метаболитов, что повышает риск их прохождения через плацентарный барьер, а это в свою очередь может приводить к перинатальной патологии и развитию пороков плода у беременных [8].

В связи с этим для акушерства и гинекологии актуальность приобретает разработка методик, с помощью которых можно прогно-

зировать нормальность течения беременности и состояния плода у женщин с неинфекционным гепатитом, а также методов профилактики осложнений беременности у этих женщин.

Исходя из этиологических факторов, неинфекционный гепатит разделяют на алкогольный, токсический и лекарственный. Несмотря на различие этиопатогенетических факторов, диагностическими маркерами во всех случаях служит повышенное содержание АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина — печёночная проба, характеризующая состояние печени.

Цель работы — изучение влияния адеметионина на динамику биохимических маркеров заболевания печени у беременных с гепатитом неинфекционной этиологии.

В группу наблюдения были отобраны 19 беременных с гепатитом неинфекционной этиологии. У 5 женщин был поставлен диагноз гепатита алкогольной этиологии, у 7 — лекарственной, у 7 — алиментарной этиологии. Средний возраст беременных составил  $27,05 \pm 0,7$  года.

Критерии включения пациенток в исследование:

- репродуктивный возраст (21–35 лет);
- беременность более 8 нед;
- гепатит неинфекционного генеза (лекарственный, алкогольный, алиментарный).

Критерии исключения беременных из исследования:

- беременность менее 8 нед;
- хронические заболевания других органов и систем в стадии декомпенсации;
- наличие у пациенток хронического заболевания печени инфекционного, аутоиммунного генеза, болезнь Вильсона, первичного билиарного цирроза печени.

В ходе проспективного наблюдения были изучены особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы. Всем беременным был назначен препарат на основе адеметионина, участвующий в защите клеток печени от фиброобразования и способствующий регенерации печени. Препарат назначали внутрь в течение 2 мес в дозе 800 мг/сут.

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Оно одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (протокол №3 от 10.02.2017). Участие женщин было добровольным и конфиденциальным.

Содержание общего билирубина, активность ферментов — АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы — в крови определяли с использованием наборов реактивов производства HUMAN на микроанализаторе BIOSKREM 2000 (США). Всем беременным для определения состояния плода, а также состояния печени проводили ультразвуковое исследование на аппарате Samsung Medison Accuvix A30 в реальном масштабе времени. У всех беременных было исключено наличие инфекционных гепатитов В и С.

Для сравнения эффективности проводимой нами терапии адеметионином полученные результаты сопоставляли с анамнезом течения и завершения беременности у тех же женщин, у которых в период предыдущей беременности (2–5 лет назад) был поставлен диагноз неинфекционного гепатита, но от лечения они отказались. Следует отметить, что возраст всех пациенток был в пределах 22–35 лет, повторная беременность произошла через 2–5 лет после предыдущей беременности. У 5 (34%) женщин был диагностирован гепатит алкогольного происхождения, у 7 (46%) — лекарственного, у 3 (20%) — алиментарного происхождения до предыдущей беременности.

Статистическая обработка данных. Распределение выборок не подчинялось нормальному закону. Полученные данные в ходе исследования подвергли статистической обработке непараметрическими методами вариационного (критерии Уилкоксона и Манна–Уитни), дискриминантного анализа (критерий Пирсона  $\chi^2$ ) и ROC-анализа с помощью статистических пакетов MS Excel 2016 и IBM Statistics SPSS-22. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

У наблюдаемых беременных возраст менархе составил  $13,6 \pm 1,2$  года, в анамнезе на нарушение менструального цикла не указывала ни одна женщина. Среднее количество гинекологических заболеваний на одну пациентку составило  $4,6 \pm 0,8$ . Из анамнеза: у 11 (55%) был обнаружен кольпит, у 5 (25%) — хламидиоз, у 1 (5%) — миома матки, у 14 (70%) — эрозия шейки матки и эндоцервицит, у 9 (45%) — хронический эндометрит и сальпингоофорит. Рассмотрена экстрагенитальная патология, сопутствующая настоящей беременности. У всех

беременных установлена железодефицитная анемия: I–II степени — у 95%, III степени — у 1 (5%). Кроме того, 3 (15%) беременные страдали ожирением, 5 (25%) — дефицитом массы тела, 2 (10%) — хроническим пиелонефритом, 1 (5%) — миопией, 3 (15%) — хроническим холециститом.

В число первородящих входили 4 женщины (21,05%), повторнородящих — 15 (78,95%). Первичная явка на диспансерный учёт в женскую консультацию до 12 нед составила 65%. В крови беременных, поставленных на учёт, среднее содержание АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина по сравнению с верхней границей лабораторной нормы (АСТ  $< 31$  ед./л, АЛТ  $< 34$  ед./л, щелочная фосфатаза  $64–306$  ед./л, общий билирубин  $< 1,1$  мг/дл) было повышенным.

В группе пациенток с гепатитом алкогольной этиологии (5 человек) содержание АСТ в крови до начала лечения адеметионином составляло  $61 \pm 5,3$  ед./л, превышая верхние границы лабораторных норм на 97%; содержание АЛТ —  $71 \pm 5,5$  ед./л, превышая верхние границы лабораторных норм на 109%; содержание щелочной фосфатазы —  $464 \pm 43,9$  ед./л, превышая верхние границы лабораторных норм на 55%; содержание общего билирубина —  $2,14 \pm 0,25$  мг/дл, превышая верхние границы лабораторных норм на 94,5%.

После проведённого лечения адеметионином в конце I триместра беременности прослеживалась тенденция к снижению количества исследуемых маркёров поражения печени: содержание АСТ понизилось до  $55,8 \pm 5,7$  ед./л, снизившись на 8,5%; АЛТ — до  $66,8 \pm 6,3$  ед./л, снизившись на 6%; щелочной фосфатазы — до  $448 \pm 48,1$  ед./л, снизившись на 3%; общего билирубина — до  $1,94 \pm 0,28$  мг/дл, снизившись на 9%. Все полученные данные статистической достоверностью не обладали,  $p > 0,05$  (табл. 1). Однако, как видно из полученных данных, несмотря на тенденцию к снижению в целом, показатели изучаемых показателей оставались повышенными по сравнению с верхней границей референсных значений: АСТ — на 80%, АЛТ — на 96%, щелочная фосфатаза — на 47%, общий билирубин — на 76%.

В конце II триместра в крови содержание этих маркёров на фоне лечения адеметионином продолжало понижаться (см. табл. 1). При этом среднее содержание АСТ в крови определялась в пределах  $48,8 \pm 7,4$  ед./л и превышало верхние границы лабораторной нормы уже всего на 57%; АЛТ —  $60,3 \pm 9,3$  ед./л, превышая верхние границы лабораторной нормы на 77%; щелоч-

**Таблица 1.** Динамика изменения маркёров поражения печени у беременных с гепатитом алкогольной этиологии на фоне применения адеметионина (n=5)

Параметры		АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ОБ, мг/дл
До лечения	Медиана	63,0	75,0	480,0	2,10
	25-й перцентиль	50,0	60,0	390,0	1,70
	75-й перцентиль	69,0	78,0	500,0	2,60
I триместр	Медиана	60,0	70,0	470,0	1,90
	25-й перцентиль	45,0	53,0	360,0	1,40
	75-й перцентиль	65,0	75,0	480,0	2,30
p <sub>0</sub>		0,402	0,402	0,599	0,53
II триместр	Медиана	49,0	60,0	380,0	1,70
	25-й перцентиль	36,0	44,5	310,0	1,25
	75-й перцентиль	61,5	76,0	445,0	2,25
p <sub>0</sub>		0,176	0,327	0,142	0,323
p <sub>1</sub>		0,268	0,462	0,142	0,712

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями (по Уилкоксоу и Манну–Уитни): p<sub>0</sub> — достоверность изменения показателей в I триместре по сравнению с исходными данными (показатель до начала лечения); p<sub>1</sub> — достоверность изменения показателей во II триместре по сравнению с исходными данными (показателями до начала лечения); АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин.

ной фосфатазы — 377,5±39,2 ед./л, превышая верхние границы лабораторной нормы на 26%; общего билирубина — 1,75±0,34 мг/дл, превышая верхние границы лабораторной нормы на 59%. Изменения изучаемых показателей в этот период также не обладали статистической достоверностью, p > 0,05 (см. табл. 1).

В этой группе у 1 (20%) женщины беременность на 30-й неделе завершилась преждевременными родами, у 1 (20%) беременной на 26-й неделе беременность завершилась мертворождением, у 3 беременных произошли нормальные роды в срок от 37 до 40 нед. Из 3 (60%) новорождённых, родившихся в срок от 37 до 40 нед, у 1 (20%) был обнаружен дефект межжелудочковой перегородки, у 1 (20%) — незаращение твёрдого нёба. Только 1 (20%) новорождённый родился здоровым. По представленным данным нельзя делать заключений, но можно констатировать тенденцию к неблагоприятному протеканию беременности для плода.

У 7 беременных был выявлен гепатит лекарственной этиологии. Причиной лекарственного гепатита у 5 (71,4%) беременных был приём в течение продолжительного времени антигистаминных препаратов, у 2 (28,6%) — после применения тетрациклина. Следует отметить, что указанные лекарственные препараты пациентки принимали до беременности.

Среднее содержание АСТ в крови этих беременных до начала лечения адеметионином со-

ставляло 60,57±2,6 ед./л, АЛТ — 69,85±3,0 ед./л, щелочной фосфатазы — 482,85±34,0 ед./л, общего билирубина — 1,56±0,18 мг/дл. Эти показатели превышали верхние границы лабораторных норм: АСТ — на 95%, АЛТ — на 105%, щелочная фосфатаза — на 53%, общий билирубин — на 41,5%.

После назначения адеметионина в конце I триместра беременности исследуемые показатели по результатам лабораторных анализов имели следующие средние значения: АСТ — 52,28±3,3 ед./л, снизившись на 14%; АЛТ — 61,6±3,7 ед./л, снизившись на 12%; щелочная фосфатаза — 427,14±36,9 ед./л, снизившись на 11,5%; общий билирубин — 1,34±0,16 мг/дл, снизившись на 14%. Наблюдаемое снижение показателей статистической достоверностью не обладало, p > 0,05 (табл. 2). Однако, несмотря на положительную динамику, изучаемые показатели не доходили до верхних границ нормативных значений и превышали их на 65, 81, 42 и 22% соответственно.

Положительный эффект от проводимой терапии к концу II триместра имел ещё более выраженные значения (см. табл. 2): содержание АСТ в крови снижалось до 40,5±7,4 ед./л (p < 0,05), превышая верхние границы нормальных значений на 31%; АЛТ — до 50,16±9,3 ед./л, (p < 0,05), превышая верхние границы нормальных значений на 47,5%; щелочной фосфатазы — до 396,66±3,3 ед./л (p > 0,05), превышая верхние

**Таблица 2.** Динамика изменения маркёров поражения печени у беременных с гепатитом лекарственной этиологии на фоне лечения адеметионином (n=7)

Параметры		АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ОБ, мг/дл
До лечения	Медиана	63,0	75,0	480,0	2,10
	25-й перцентиль	50,0	60,0	390,0	1,70
	75-й перцентиль	69,0	78,0	500,0	2,60
I триместр	Медиана	60,0	70,0	470,0	1,90
	25-й перцентиль	45,0	53,0	360,0	1,40
	75-й перцентиль	65,0	75,0	480,0	2,30
P <sub>0</sub>		0,84	0,096	0,249	0,405
II триместр	Медиана	49,0	60,0	380,0	1,70
	25-й перцентиль	36,0	44,5	310,0	1,25
	75-й перцентиль	61,5	76,0	445,0	2,25
P <sub>0</sub>		0,004	0,012	0,197	0,173
P <sub>1</sub>		0,032	0,1	0,617	0,517

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями (по Уилкоксоу и Манну–Уитни): p<sub>0</sub> — достоверность изменения показателей в I триместре по сравнению с исходными данными (показатель до начала лечения); p<sub>1</sub> — достоверность изменения показателей во II триместре по сравнению с исходными данными (показателями до начала лечения); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин.

границы нормальных значений на 32%, общего билирубина — до 1,2±0,34 мг/дл (p > 0,05), превышая верхние границы нормальных значений на 9%.

У наблюдаемых нами пациенток данной подгруппы преобладали роды через естественные родовые пути — 5 человек, но только у 2 женщин роды произошли в нормальный срок (38–40 нед). У 1 женщины беременность завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 19 нед. Из 6 новорождённых у 2 была выявлена внутриутробная патология: экстрофия мочевого пузыря, атрезия начального отдела двенадцатиперстной кишки в области его соединения с желудком. Новорождённые были переведены в хирургическое отделение для коррекции пороков развития.

У 7 беременных с гепатитом алиментарной этиологии (табл. 3) до начала лечения адеметионином среднее содержание АСТ в крови составляло 41,5±2,1 ед./л, превышая верхние пределы нормальных лабораторных значений на 35%; АЛТ — 51,28±2,6 ед./л, превышая верхние пределы нормальных лабораторных значений на 51%; щелочной фосфатазы — 388,57±11,4 ед./л, превышая верхние пределы нормальных лабораторных значений — на 29,5%; общего билирубина — 1,54±0,12 мг/дл, превышая верхние пределы нормальных лабораторных значений на 40%.

После приёма адеметионина к концу I триместра у беременных среднее содержание в кро-

ви АСТ снизилось до 34,0±1,8 ед./л (на 19%; p < 0,05), АЛТ — до 44,3±3,4 ед./л (на 14%), щелочной фосфатазы — до 355,7±13,4 ед./л (на 8%), общего билирубина — до 1,32±0,13 мг/дл (на 15%).

Однако, несмотря на указанную положительную динамику, по сравнению с верхними границами нормальных значений содержание в крови АСТ оставалось повышенным на 10%, АЛТ — на 30%, щелочной фосфатазы — на 19%, общего билирубина — на 20%.

К концу II триместра на фоне лечения адеметионином среднее содержание АСТ в крови пациенток этой группы снижалось до 29,0±2,1 ед./л, что находится в пределах референсных значений; АЛТ — до 38,5±4,3 ед./л, при этом превышая верхние границы нормальных значений на 13%; щелочной фосфатазы — до значений 315,0±13,4 ед./л, превышая верхний предел нормы на 5%; содержание общего билирубина определялось в пределах 1,13±0,07 мг/дл, что выше верхних границ нормы всего на 2%. В этой группе изменения всех показателей статистически значимы (p < 0,05; см. табл. 3).

В данной группе у 5 беременных произошли срочные роды через естественные родовые пути, у 1 — преждевременные роды на сроке 32 нед, у 1 — самопроизвольный выкидыш на 19-й неделе беременности. Из 6 новорождённых 1 родился с малой массой тела, 5 новорождённых — без отклонений от нормы.

**Таблица 3.** Динамика изменения маркёров поражения печени у беременных с гепатитом алиментарной этиологии на фоне применения адеметионина (n=7)

Параметры		АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ОБ, мг/дл
До лечения	Медиана	40,0	50,0	390,0	1,50
	25-й перцентиль	38,0	46,0	360,0	1,30
	75-й перцентиль	49,0	57,0	420,0	1,80
I триместр	Медиана	33,0	42,0	360,0	1,30
	25-й перцентиль	30,0	35,0	320,0	1,00
	75-й перцентиль	40,0	50,0	400,0	1,50
P <sub>0</sub>		0,034	0,158	0,107	0,222
II триместр	Медиана	30,0	37,0	315,0	1,10
	25-й перцентиль	25,0	32,0	290,0	1,00
	75-й перцентиль	32,0	45,0	340,0	1,25
P <sub>0</sub>		0,017	0,047	0,005	0,029
P <sub>1</sub>		0,203	0,250	0,071	0,321

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями (по Уилкоксоу и Манну–Уитни): p<sub>0</sub> — достоверность изменения показателей в I триместре по сравнению с исходными данными (показатель до начала лечения); p<sub>1</sub> — достоверность изменения показателей во II триместре по сравнению с исходными данными (показателями до начала лечения); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин.

Для выяснения прогностической значимости изученных маркёров результаты подвергали ROC-анализу, результаты которого представлены на рис. 1. Этот анализ, основанный на бинарной классификации, показывает, что чем более отдалена линия изучаемого показателя от опорной линии, тем более чувствителен и специфичен данный показатель.

Весь контингент беременных был разделён на две группы: 10 женщин, у которых беременность проходила без патологии, и 9 женщин, у которых выявлены отклонения в течении беременности и развития плода.

Исходные данные (до применения адеметионина) показателей содержания в крови АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина были включены в бинарную классификацию для изучения прогностической значимости их в прогнозировании осложнений беременности. Как видно из рис. 1, площадь ROC-кривой для АСТ  $S=0,878\pm 0,080$ , асимптотический доверительный интервал (ДИ) 0,722–1,000;  $p=0,006$ . Площадь ROC-кривой для АЛТ  $S=0,883\pm 0,077$ , ДИ 0,733–1,000;  $p=0,005$ . Для щелочной фосфатазы  $S=0,561\pm 0,140$ , ДИ 0,286–0,836;  $p=0,653$ . Для общего билирубина  $S=0,594\pm 0,133$ , ДИ 0,333–0,856;  $p=0,488$ . Как видно из результатов, именно кривые АЛТ и АСТ наиболее отдалены от опорной линии, что свидетельствует о высокой специфичности и чувствительности изменений этих показателей для прогнозирования патологии у беременных с неинфекционным гепатитом.

Результаты ROC-анализа показали, что повышение содержания в крови АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина у беременных может иметь прогностическое значение для прогнозирования течения беременности без осложнений вне зависимости от этиологии неинфекционного гепатита.

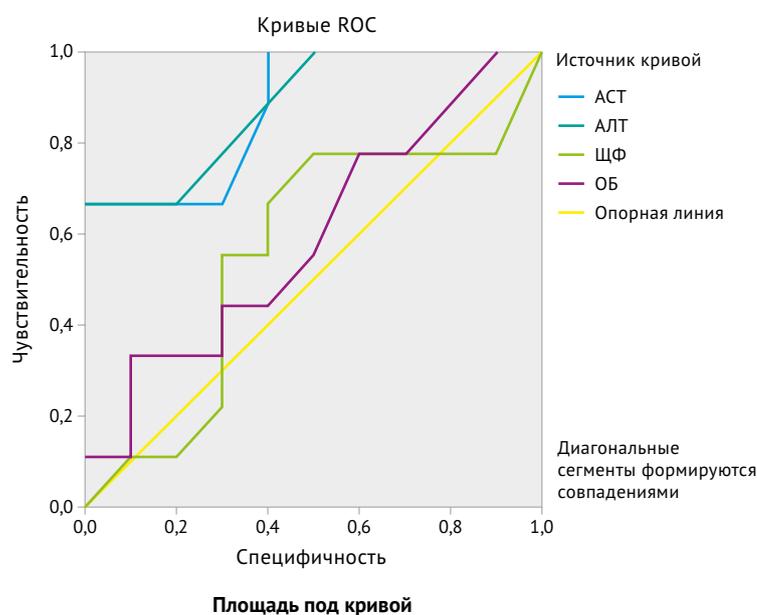
В нашем наблюдении применение адеметионина у беременных с неинфекционным гепатитом способствовало положительной динамике печёночных проб. При гепатитах алкогольной этиологии заболевания печени эта динамика была незначительной, беременность протекала с осложнениями (4 из 5 случаев).

При гепатитах лекарственной этиологии снижение содержания АЛТ и АСТ оказалось более выраженным ( $p < 0,05$ ), в 42,9% случаев беременность протекала с осложнениями.

При алиментарных гепатитах на фоне лечения адеметионином все четыре изучаемых показателя достоверно снижались, осложнения беременности развивались в 28,6% случаев.

Далее мы сопоставили развитие осложнений беременности и концентрацию маркёров поражения печени у беременных с неинфекционным гепатитом (табл. 4).

С целью оценки влияния адеметионина на течение беременности нами был проведён сравнительный анализ результатов течения предыдущей и настоящей беременности у беременных повторно пациенток из числа включённых в данное исследование — 15 женщин. Был со-



Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
АСТ	0,878	0,080	0,006	0,722	1,000
АЛТ	0,883	0,077	0,005	0,733	1,000
ЩФ	0,561	0,140	0,653	0,286	0,836
ОБ	0,594	0,133	0,488	0,333	0,856

**Рис. 1.** Результаты ROC-анализа прогностической значимости печёночных проб при беременности у женщин с гепатитом неинфекционного генеза (n=19); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин

**Таблица 4.** Развитие осложнений в зависимости от концентрации маркёров поражения печени у беременных с неинфекционным гепатитом (n=15)

Параметры		АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	ЩФ, ед./л	ОБ, мг/дл	
Осложнение	нет	Медиана	45,0	55,5	395,0	1,60
		25-й перцентиль	39,0	48,0	370,0	1,30
		75-й перцентиль	55,0	62,0	500,0	2,00
	есть	Медиана	64,0	75,0	460,0	1,70
		25-й перцентиль	50,0	62,0	400,0	1,50
		75-й перцентиль	69,0	78,0	490,0	2,10
p		0,005	0,005	0,652	0,486	

Примечание. p — статистическая значимость различий между показателями сравниваемых групп (по Уилкоксоу и Манну–Уитни); АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ОБ — общий билирубин.

бран тщательный анамнез по течению первой беременности. Выяснилось, что в период первой беременности из 15 повторнородящих женщин все 15 страдали неинфекционным гепатитом, но не получали соответствующего лечения для улучшения состояния печени. Из них у 5 (34%) был диагностирован гепатит ал-

когольного происхождения, у 7 (46%) — лекарственного, у 3 (20%) — алиментарного происхождения.

Установлено, что у 4 (80%) из 5 беременных с алкогольным гепатитом, у 5 (72%) из 7 беременных с лекарственным гепатитом и у 2 (67%) из 3 беременных с алиментарным гепатитом

беременность завершилась с неудовлетворительными результатами. У 11 (73,3%) из 15 беременных с гепатитом неинфекционного генеза, не получавших лечения от гепатита, беременность завершилась выкидышем или мертворождением. Тогда как при лечении гепатита адеметионином у этих женщин при повторной беременности из 15 женщин только у 6 (40%) пациенток беременность завершалась неудовлетворительными результатами, а из общего количества 19 беременных, включённых в исследование, только у 9 (45%) выявлена перинатальная патология.

Для оценки факторов риска развития перинатальных осложнений полученные данные подвергались статистическому анализу методом  $\chi^2$  Пирсона. Из-за ограниченности количества наблюдений результат  $\chi^2=2,810$  не сопровождался статистической значимостью ( $p=0,094$ ). Однако, несмотря на это, выявлено значительное снижение относительного риска ( $-38,6$ ) развития патологии у беременных с гепатитом неинфекционного генеза на фоне лечения их адеметионином. В свете этого дальнейшие исследования в этой области представляются перспективными.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных с гепатитами неинфекционного генеза назначение адеметионина привело к положительной динамике печёночного процесса.

2. Имеет значение генез неинфекционного поражения печени: в наименьшей степени процесс поддаётся положительному влиянию лечения адеметионином при алкогольном гепатите, в наибольшей — при алиментарном генезе заболевания.

3. Необходимы дальнейшие исследования с целью подтверждения зависимости между генезом неинфекционного гепатита и возможностью снижения риска путём применения адеметионина.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оруджев Р.А., Джафарова Р.Э. Изменение состояния нервной системы и показателей периферической крови на фоне интоксикации бензолом. *Анализ риска здоровью*. 2017; (4): 108–116. [Orudzhev R.A., Dzhafarova R.E. Changes in the nervous system state and peripheral blood parameters under benzene intoxication during an experiment. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; (4): 108–116. (In Russ.)] DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.12.eng.
2. Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Философова М.С. и др. Рандомизированное контролируемое клинико-экономическое исследование применения прогепаара у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом. *Качественная клин. практика*. 2011; (1): 72–84. [Yudina N.V., Egorova E.Yu., Filosofova M.S. et al. A randomized controlled clinical and economic trial of the use of progepar in patients with chronic alcoholic hepatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011; (1): 72–84. (In Russ.)]
3. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Джафарова Р.Э. и др. Лекарственные гепатопатии. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та*. 2018; 17 (4): 29–36. [Polukhova Sh.M., Musaeva E.M., Dzhafarova R.E. et al. Drug-induced hepatopathies. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 17 (4): 29–36. (In Russ.)] DOI: 10.22263/2312-4156.2018.4.29.
4. Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А., Джафарова Р.Э. и др. Возможности фармакологической коррекции патологий гепатобилиарной системы. *Вестн. Рос. военно-мед. академии*. 2018; (2): 221–225. [Musayeva E.M., Guseynova G.A., Dzhafarova R.E. et al. Possibilities of pharmacological correction of pathologies of hepatobiliary system. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2018; (2): 221–225. (In Russ.)]
5. Baud F., Garnier R. *Toxicologie Clinique*. 6ème édition. Paris: Lavoisier. 2017; 1654 p.
6. Зобнин Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2017; (4): 37–53. [Zobnin Yu.V. Toxic injury of the liver in children. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2017; (4): 37–53. (In Russ.)]
7. Buatois S., Le Merdy M., Labat L. et al. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicol. Analytique & Clinique*. 2014; (3): 156–164. DOI: 10.1016/j.toxac.2014.06.003.
8. Ерёмина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных. *Пробл. женского здоровья*. 2011; 6 (4): 46–55. [Eremina E.Yu. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011; 6 (4): 46–55. (In Russ.)]

## Казанский терапевт Алексей Николаевич Казем-Бек как яркий представитель терапевтической элиты России начала XX века

Владимир Иосифович Бородулин<sup>1</sup>, Валерий Юрьевич Альбицкий<sup>1</sup>,  
Алексей Викторович Тополянский<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного  
здоровья им. Н.А. Семашко, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

### Реферат

В статье освещены жизненный путь, педагогическая и общественная деятельность выдающегося терапевта, ученика В.Н. Виноградова, Алексея Николаевича Казем-Бека. Анализ его научного наследия, а также его научно-общественной деятельности в области тех разделов клиники внутренних болезней, которые позднее организационно оформились как кардиология и фтизиатрия, позволяет говорить о том, что на рубеже XIX–XX веков А.Н. Казем-Бек был в числе самых видных терапевтов-исследователей. Так, его труды по проблемам физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы свидетельствуют о том, что его можно отнести к пионерам зарождавшейся отечественной кардиологии. Деятельность А.Н. Казем-Бека в роли председателя Общества врачей при Императорском Казанском университете (1903–1907) и редактора Казанского медицинского журнала также позволяет считать его одним из представителей терапевтической элиты в России начала XX века. В статье представлены также малоизвестные читателю-медику материалы, раскрывающие исключительно привлекательный облик этого человека, гражданина и врача. Наряду со «святым доктором» Ф.Г. Яновским в Киеве и Н.Я. Чистовичем в Петербурге, А.Н. Казем-Бек своей смертью подвёл итог гаазовской (идущей от московского врача Ф.П. Гааза) традиции врачебного подвижничества в отечественной медицине.

**Ключевые слова:** Алексей Николаевич Казем-Бек, Императорский Казанский университет, кафедра факультетской терапии, казанская терапевтическая школа, кардиология.

**Для цитирования:** Бородулин В.И., Альбицкий В.Ю., Тополянский А.В. Казанский терапевт Алексей Николаевич Казем-Бек как яркий представитель терапевтической элиты России начала XX века. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 304–308. DOI: 10.17816/KMJ2020-304.

### About therapeutic elite of the beginning of XX century: kazan therapist Alexey Nikolaevich Kazem-Bek

V.I. Borodulin<sup>1</sup>, V.Yu. Albitskiy<sup>1</sup>, A.V. Topolyanskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.E. Evdokimov, Moscow, Russia

### Abstract

The article highlights the life path, pedagogical and social activities of an outstanding therapist, pupil of V.N. Vinogradov, Alexei Nikolaevich Kazem-Bek. An analysis of his scientific heritage, as well as his scientific and social activities in those areas of the clinic of internal diseases that later took shape as cardiology and phthiology, suggests that at the turn of the 19–20th centuries he was among the most prominent research therapists. So, his works on the problems of physiology and pathology of the cardiovascular system indicate that he can be attributed to the pioneers of the emerging domestic cardiology. Activities A.N. Kazem-Bek as the chairman of the Society of Physicians at Kazan University (1903–1907) and editor of the Kazan Medical Journal also allows him to be considered

one of the representatives of the therapeutic elite in Russia at the beginning of the 20th century. The article also presents materials that are not well known to the medical reader, revealing the exceptionally attractive appearance of this person—a citizen-doctor. Along with the “Holy doctor” F.G. Yanovsky in Kiev and N.Ya. Chistovich in St. Petersburg, the death of A.N. Kazem-Bek summed up the gaazov (coming from the Moscow doctor F.P. Gaase) tradition of medical asceticism in domestic medicine.

**Keywords:** Alexey Nikolaevich Kazem-Bek, Imperial Kazan University, department of faculty therapy, Kazan’s therapeutic school, cardiology.

**For citation:** Borodulin V.I., Albitskiy V.Yu., Topolyanskiy A.V. About therapeutic elite of the beginning of XX century: kasan therapist Alexey Nikolaevich Kazem-Bek (1859–1919). *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 304–308. DOI: 10.17816/KMJ2020-304.

Сто лет назад — 26 июня (9 июля) 1919 г., в Томске скончался выдающийся терапевт, заслуженный ординарный профессор Императорского Казанского университета (ИКУ; 1912), действительный статский советник (1910) Алексей Николаевич Мирза Казем-Бек (именно так именовался он в прижизненных изданиях) [1]. Не приняв революцию и советскую власть, он с семьёй покинул Казань и вместе с отступающей Белой армией добрался до Томска. Работал приват-доцентом Томского университета, читал курс ларингологии. Заболев, поставил себе диагноз рака лёгкого (который подтвердился на секции) и вёл дневник самонаблюдений. Умер на руках своего сына — хирурга В.А. Казем-Бека, ставшего в дальнейшем любимым врачом-филантропом русского населения Харбина [2].

Алексей Николаевич Казем-Бек происходил из многочисленного знатного персозербайджанского рода, обосновавшегося в Дербенте, а затем в Казани. Наиболее известный представитель этого рода — Александр Касимович Мирза Казем-Бек, профессор кафедр восточных языков университетов в Казани и Петербурге, основатель русской школы востоковедения, член-корреспондент Петербургской академии наук — приходился старшим сводным братом отцу будущего знаменитого казанского терапевта — Николаю Касимовичу Казем-Беку, который преподавал восточные языки в Казани, в гимназии и университете. В 1855 г. он принял крещение по православному обряду и новое имя Николай, в 1858 г. женился на казанской жительнице Екатерине Терентьевне, они имели четырёх сыновей.

В связи с тем, что с 1855 г. преподавание восточных языков стали осуществлять только на специальном факультете столичного университета, Николай Касимович вынужден был покинуть Казань, служил лесником в Саратовской губернии, где в селе Тарлаково 14 марта 1859 г. родился его старший сын Алексей.

В 1878 г. Алексей Казем-Бек окончил 2-ю казанскую гимназию и поступил на медицинский

факультет ИКУ. На третьем курсе его наградили серебряной медалью за сочинение «О действии атропина на животный организм как антагониста морфия», а на пятом курсе за совместную с будущим знаменитым гистологом А.С. Догелем работу «Иннервация сердца костистых рыб» — стипендией памяти скончавшегося наследника цесаревича Николая Александровича.

После окончания университета (1883) он был избран ординатором факультетской терапевтической клиники профессора Н.А. Виноградова, ставшего его клиническим учителем. После защиты диссертации утверждён 11 ноября 1887 г. приват-доцентом по кафедре врачебной диагностики. С 1889 г. находился в заграничной научной командировке «для приготовления к профессорскому званию» [3]. С 1894 по 1904 гг. возглавлял кафедру врачебной диагностики, а с 1904 г. — факультетскую терапевтическую клинику ИКУ.

В своей клинической деятельности А.Н. Казем-Бек, как и его учитель Н.А. Виноградов, получил общее признание как выдающийся врач-диагност. К нему приезжали лечиться из дальних уголков Поволжья, Сибири, Кавказа и даже из Ирана, что было обусловлено и редким его врачебным талантом, и высокими душевными качествами: он был человеком добрейшим, деликатным, бескорыстным, самоотверженным. Вся Казань — и обитатели богатых особняков, и бедняки с городских окраин — знала его карету, запряжённую парой серых лошадей. Один день в неделю был в его клинике выделен для бесплатного приёма неимущих больных. Алексей Николаевич был женат на Александре Владимировне, урождённой Бечко-Друзиной, происходившей из старинной дворянской семьи и широко известной в Казани благодаря своей красоте, доброте и отзывчивости. В семье было три сына и две дочери.

Научное творчество А.Н. Казем-Бека — около 30 публикаций — не выделяется по объёму из общего ряда работ ведущих профессором-

терапевтов того времени. Тематика его исследований разнообразна — от инфекционных болезней (основной тип патологии того времени), прежде всего туберкулёза, и диагностики редких пороков сердца до опухолей лёгких (разработка дифференциальной диагностики рака лёгких и опухолей средостения) и микседемы. Именно он создал Казанский отдел Всероссийской лиги борьбы с туберкулёзом, открыл амбулаторию для приёма больных туберкулёзом и летние колонии для ослабленных детей. По его инициативе в 1915 г. были собраны благотворительные средства и начато строительство бесплатного туберкулёзного санатория «Каменка».

Ему принадлежит подробное описание клинической картины узловой эритемы. В числе первых отечественных клиницистов он с успехом использовал препарат щитовидной железы в виде порошка для лечения микседемы (1895) и ожирения [4]. В 1895 г., вслед за Г.Н. Габричевским, он успешно применил при дифтерии противодифтерийную сыворотку. Итоги своих исследований по этой проблеме А.Н. Казем-Бек доложил на Поволжском съезде по борьбе с дифтерией в мае 1896 г., имевшем всероссийское значение — участниками съезда были представители 13 губерний. Он также, в числе первых отечественных клиницистов, успешно применил облучение костного мозга рентгеновскими лучами при лечении лейкоза [5]. Однако наиболее значима в творческом наследии А.Н. Казем-Бека разработка им проблем физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы.

Отечественная кардиология как самостоятельная научная и учебная клиническая дисциплина и врачебная специальность получила «прописку» только во второй половине XX века. Её выделение связано с именами академиков А.Л. Мясникова и Е.И. Чазова. В первой половине XX века она развивалась в рамках клиники внутренних болезней как ведущее направление научных исследований. Становление будущей кардиологии проходило в последнем десятилетии XIX и первом десятилетии XX века. Труды А.Н. Казем-Бека, несомненно, свидетельствуют о том, что он, наряду с В.П. Образцовым (Киев), В.Н. Сиротинным и В.М. Яновским (Петербург), а также основоположником экспериментальной кардиологии в России А.Б. Фохтом (Москва), может быть отнесён к основателям этого направления [6].

Ещё студентом 4-го курса А.Н. Казем-Бек выполнил исследование иннервации сердца, подтвердившее мнение И.М. Догеля об отсутствии принципиальных различий в иннервации

сердца пресноводных рыб, млекопитающих и человека. В диссертационном экспериментальном исследовании «Материалы к иннервации сердца» (1887) он вслед за И.П. Павловым привёл данные о замедляющих и ослабляющих деятельность сердца нервных волокнах и о влиянии блуждающего нерва на сердце [7].

Работа А.Н. Казем-Бека «О происхождении первого тона сердца» (1889) [8] обогатила экспериментальную кардиологию уточнением происхождения этого тона. После блестящих физиологических исследований А.А. Остроумова считали, что этот тон имеет клапанное происхождение, однако исследования молодого казанского врача Казем-Бека доказали участие колебательных движений мышцы сердца в образовании первого тона.

В области клинической кардиологии широко известен симптом Казем-Бека [9]: на основании клинко-анатомических сопоставлений у больных, умерших от разрыва аневризмы левого желудочка сердца, казанский терапевт впервые (1896) показал возможность прижизненной диагностики аневризмы сердца на основании появления пресистолического шума на верхушке сердца и несоответствия между сильным разлитым сердечным толчком во втором-третьем межреберьях слева от грудины и ослабленной пульсацией обеих лучевых артерий [10]. Одним из первых в мире (1897) выдающийся клиницист указал на возможность прижизненной диагностики стеноза правого венозного отверстия. Ему также принадлежат наблюдения (1889–1899), показавшие возможность прижизненной диагностики редкого порока сердца — приобретённого стеноза лёгочной артерии.

В России А.Н. Казем-Бек был одним из пионеров лечения сердечной недостаточности строфантинном (публикации 1887–1889 гг.). Наконец, он первым из ведущих клиницистов России оценил перспективы применения электрокардиографического метода во врачебной практике, и клиника Казем-Бека сыграла свою роль в истории отечественной электрокардиографии: именно здесь её основоположник, врач и физиолог, профессор ИКУ А.Ф. Самойлов в 1909 г. записал первую в истории отечественной клиники электрокардиограмму у больной пороком сердца. Он вспоминал: «Покойный профессор Казем-Бек — человек очень просвещённый, имевший всегда открытый глаз и ухо для всего нового, насколько возможно снабжал меня случаями» [11].

Эти исследования выдвинули А.Н. Казем-Бека в когорту научных лидеров клиники внутренних болезней в России. В отечественной

клинике XIX века научные врачебные элиты ещё не сформировались. Разумеется, лидеры были, но не было организационных форм, обеспечивающих постоянное общение ведущих специалистов, обмен мнениями по дискуссионным вопросам научного развития специальности. Можно полагать, что необходимыми и достаточными условиями для формирования клинической элиты стали три черты, характерные для клиники XX века.

Во-первых, уже был высокий уровень научно-общественной жизни клиницистов страны — личные контакты ведущей профессуры на врачебных съездах и заседаниях научных обществ, наличие профильной научной периодической печати, рецензирование опубликованных монографий и руководств, публичные лекции и дискуссии и т.п.

Во-вторых, в наличии уже были крупные клинические школы.

И в-третьих, было осознание государством и обществом в целом роли научных элит, без чего элита остаётся вершиной чисто научной пирамиды, но не приобретает никаких административно-управленческих функций и лишена возможности прямо влиять на процесс внедрения научных достижений в лечебную практику.

Терапевтическая элита сформировалась в начале второго десятилетия XX века — в процессе подготовки и проведения первых съездов российских терапевтов. Первые пять довоенных съездов российских терапевтов (1909–1913) чётко очертили её верхушку: В.П. Образцов и Ф.Г. Яновский (Университет св. Владимира, Киев), В.Н. Сиротинин и М.В. Яновский (Военно-медицинская академия, Петербург), В.Д. Шервинский и Л.Е. Голубинин (Московский университет). Труды первого съезда, архивные материалы (личный архив В.Д. Шервинского в отделе истории медицины Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко), фотография президиума этого съезда удостоверяют принадлежность к формировавшейся группе лидеров также и С.С. Боткина (сына великого клинициста), однако ранняя скоростная смерть в 1910 г. вычеркнула его из этой группы. Конечно, элита включала не только представителей столиц и Киева, но и виднейших терапевтов других научных медицинских центров империи. И первым здесь должно быть названо имя профессора факультетской клиники Казанского университета А.Н. Казем-Бека.

Профессор А.Н. Казем-Бек активно участвовал в научно-общественной жизни, был председателем Общества врачей при ИКУ (1903–1907)

и редактором Казанского медицинского журнала. Последовательно занимался благотворительной деятельностью — состоял попечителем ряда гимназий и женского училища, избирался мировым судьёй. В 1905 г. он вошёл в состав комиссии по предупреждению полицейского преследования студентов; тогда же он подписал ходатайство о разрешении принять в университет евреев сверх пятипроцентной нормы. В 1907 г. он выступил против проекта «О порядке временного замещения кафедр», предложенного профессорами-октябристами правой ориентации, и назвал их проект полицейским сыском [12].

Однако в конце 1900-х годов он не был участником интенсивной коллективной работы, возглавлявшейся московскими и петербургскими лидерами клиники внутренних болезней, по подготовке и проведению первых съездов российских терапевтов (казанскую терапию представляли В.Ф. Орловский и Н.К. Горяев, тогда ещё, конечно, менее «весомые», чем А.Н. Казем-Бек), и мы не располагаем документами и иными сведениями, проливающими свет на причины этой пассивности.

Можно лишь предполагать, что на пороге второго пятидесятилетия своей жизни он, в отличие от признанных лидеров Образцова, Сиротинина и Шервинского (все были на пять-десять лет старше него), считал для себя более разумным ограничить свою дальнейшую активность частной врачебной практикой (она была, как и прежде, огромной), семейными и общественными заботами. Соответственно, он резко сократил свою педагогическую нагрузку — освободился от заведования кафедрой (с 1913 г.), но остался на кафедре внештатным заслуженным ординарным профессором (отсюда ошибочные указания в литературе, что он заведовал кафедрой факультетской терапии в 1904–1916 гг.), и не публиковал новые научные работы. При этом он, конечно, оставался одним из самых известных и уважаемых представителей терапевтической элиты.

Спустя век мы можем резюмировать: в истории отечественной клиники внутренних болезней на рубеже XIX и XX столетий выдающийся казанский врач и исследователь А.Н. Казем-Бек по праву занимает место в почётном ряду лидеров — рядом с В.П. Образцовым и Ф.Г. Яновским (Киев), В.Н. Сиротининым и М.В. Яновским (Петербург), В.Д. Шервинским и Л.Е. Голубининым (Москва).

**Участие авторов.** В.Ю.А. и А.В.Т. — сбор материала, В.И.Б. — руководитель исследования.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Загоскин Н.П. *Деятели Императорского Казанского университета. 1805–1900.* Казань: типо-лит. Имп. ун-та. 1900; 202–205. [Zagoskin N.P. *Figures of the Imperial Kazan University. 1805–1900.* Kazan': tipo-lit. Imp. un-ta. 1900; 202–205. (In Russ.)]
2. Бородулин В.И., Ратманов П.Э. Традиция «святого доктора» Гааза в отечественной клинике: А.Н. Казем-Бек и В.А. Казем-Бек (Казань — Харбин). *Пробл. социальн. гигиены, здравоохранения и истории мед.* 2011; (3): 50–52. [Borodulin V.I., Ratmanov P.E. The traditions of “the saint Doctor” Gaas in Russian clinic: A.N. Kazem-Bek and V.A. Kazem-Bek (Kazan — Harbin). *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2011; (3): 50–52. (In Russ.)]
3. *Казанский государственный медицинский университет. 1804–2004.* Биографический словарь. Под ред. В.Ю. Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань: Магариф. 2004; 185–186. [Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 1804–2004. Biograficheskiy slovar'. (Kazan state medical University. 1804–2004. Biographical dictionary.) Ed. by V.Yu. Al'bickij, N.Kh. Amirov. Kazan': Magarif. 2004; 185–186. (In Russ.)]
4. Казем-Бек А.Н. *К вопросу о лечении ожирения щитовидной железой.* Казань, типо-лит. Имп. ун-та. 1900; 67 с. [Kazem-Bek A.N. *To the question of the treatment of obesity with the help of the thyroid gland.* Kazan': tipo-lit. Imp. un-ta. 1900; 67 p. (In Russ.)]
5. Циклик А.М. Вопросы клинической медицины в трудах А.Н. Казем-Бека. *Клин. мед.* 1979; 57 (8): 107–109. [Tsiklik A.M. Questions of the clinical medicine in the A.N. Kazem-Bek's works. *Klinicheskaya meditsina.* 1979; 57 (8): 107–109. (In Russ.)]
6. Бородулин В.И. *Очерки истории отечественной кардиологии.* М.: Медицина. 1988; 303 с. [Borodulin V.I. *Essays on the history of Russian cardiology.* M.: Medicine. 1988; 303 p. (In Russ.)]
7. Казем-Бек А.Н. *Материалы к иннервации сердца.* Труды О-ва естествоиспыт. при Имп. Казанск, ун-те. Казань: тип. Имп. ун-та. 1887; 110 с. [Kazem-Bek A.N. *Materials for the innervation of the heart.* Trudy O-va estestvoispyt. pri Imp. Kazansk, un-te. Kazan': tip. Imp. un-ta. 1887; 110 p. (In Russ.)]
8. Казем-Бек А.Н. *О происхождении первого тона сердца (экспериментальные исследования).* Труды О-ва естествоиспыт. при Имп. Казанск, ун-те. Казань: тип. Имп. ун-та. 1889; 193 с. [Kazem-Bek A.N. *On the origin of the first heart tone (experimental studies).* Trudy O-va estestvoispyt. pri Imp. Kazansk, un-te. Kazan': tip. Imp. un-ta. 1889; 193 p. (In Russ.)]
9. *Клинические синдромы и симптомы.* Эпонимический справочник практикующего врача. Состав. и ред. В.И. Бородулин, А.В. Тополянский. 3-е изд. М.: МИА. 2017; 210 с. *Klinicheskie sindromy i simptomu.* Eponimicheskiy spravochnik praktikuushchego vracha. (Clinical syndromes and symptoms. Eponymous Handbook of the practitioner.) Comp. and ed. by V.I. Borodulin, A.V. Topolyanskiy. 3-nd ed. M.: MIA. 2017; 210 p. (In Russ.)]
10. Казем-Бек А.Н. О диагностическом значении пресистолического шума, выслушиваемого при верхушке сердца, и о некоторых признаках, характеризующих аневризму левого желудочка. *Больничная газета Боткина.* 1896; (12): 241, (13): 274. [Kazem-Bek A.N. On the diagnostic value of the presystolic murmur at the apex of the heart, and on some signs that characterize the left ventricular aneurysm. *Bol'nichnaya gazeta Botkina.* 1896; (12): 241, (13): 274. (In Russ.)]
11. Григорян Н.А. *Александр Филиппович Самойлов.* М.: Изд-во АН СССР. 1963; 118 с. [Grigoryan N.A. *Aleksandr Filippovich Samoylov.* M.: Izd-vo AN SSSR. 1963; 118 p. (In Russ.)]
12. Петров Б.Д. Профессор А.Н. Казем-Бек. *Терап. архив.* 1972; 44 (1): 103. [Petrov B.D. Professor A.N. Kazem-Bek. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1972; 44 (1): 103. (In Russ.)]

### Профессору Диляре Шакировне Еналеевой — 90 лет



26 марта 2020 г. исполнилось 90 лет выдающемуся представителю казанской школы инфекционистов, доктору медицинских наук, профессору кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, заслуженному деятелю науки ТАССР Диляре Шакировне Еналеевой. В этом году также исполняется 66 лет её врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности.

Диляра Шакировна Еналеева в 1954 г. окончила лечебный факультет Казанского медицинского института (КГМИ) и была зачислена в клиническую ординатуру на кафедру инфекционных болезней, где получила блестящую клиническую подготовку под руководством основателя кафедры инфекционных болезней профессора Б.А. Вольтера. В 1958 г. Д.Ш. Еналеева избрана по конкурсу ассистентом данной кафедры. Под научным руководством профессора А.Е. Резника в 1964 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Основной обмен и окислительно-восстановительные процессы у больных болезнью Боткина». В 1969 г. избрана доцентом кафедры инфекционных болезней, а в 1982 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Профилактика и терапия нарушений кровообращения и гемостаза при шоке у инфекционных больных», с 1983 г. утверждена в звании профессора.

По результатам докторской диссертации Д.Ш. Еналеевой был внедрён в практику новый метод лечения инфекционно-токсического шока у больных менингококцемией с примене-

нием массивных доз глюкокортикоидов, что позволило существенно снизить летальность при этой смертельно опасной инфекции.

С 1979 по 1995 гг. Диляра Шакировна заведовала кафедрой инфекционных болезней КГМИ, с 1995 г. работала на должности профессора кафедры. Приоритетными направлениями научной деятельности Д.Ш. Еналеевой и руководимого ею коллектива кафедры в различные годы были нейроинфекции, вирусные гепатиты, кишечные инфекции, стрептококковые инфекции, грипп и острые респираторные вирусные заболевания, а также изучение системы гемостаза и новых методов этиотропной и патогенетической терапии инфекционных заболеваний. Под её руководством проводились клинические испытания новых препаратов, синтезированных казанскими учёными: димефосфона и ксимедона.

Профессор Д.Ш. Еналеева подготовила большую группу учеников, ставших блестящими преподавателями дисциплины «Инфекционные болезни», а также возглавивших лечебно-профилактические учреждения и различные структуры Минздрава Республики Татарстан. Под её научным руководством защищены 2 докторские и 15 кандидатских диссертаций.

Профессор Д.Ш. Еналеева имеет более 220 опубликованных научных трудов, в том числе 5 монографий. В монографии, изданной в соавторстве с профессором П.С. Гуревичем «Менингококковая инфекция» (1983), изложены патогенетические механизмы развития инфекционно-токсического шока при менингококковой инфекции, впервые показана патогенетическая роль иммунных комплексов в развитии инфекционно-токсического шока. В монографии «Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции» (1985), написанной в соавторстве с профессором Д.М. Зубаировым и ассистентом Г.Г. Надыровой, раскрыт патогенез нарушений гемостаза, детально изложены клиника, диагностика и методы терапии тромбогеморрагического синдрома при менингококковой инфекции. Опыт многолетней работы коллектива кафедры инфекционных болезней по проблеме вирусных гепатитов обобщён профессорами Д.Ш. Еналеевой, В.Х. Фазыловым и А.С. Созиновым в монографии «Хронические вирус-

ные гепатиты В, С, D: руководство для врачей» (2003), которая была переиздана в 2011 и 2015 гг.

Профессор Д.Ш. Еналеева имеет рационализаторские предложения, авторское свидетельство на изобретение и ряд заявок с положительным решением Госкомитета СССР по делам изобретений и открытий. До 2008 г. она была постоянным членом диссертационного совета по инфекционным болезням, до 2018 г. — членом редакционного совета «Казанского медицинского журнала».

Диляра Шакировна отдала много сил и энергии развитию и улучшению лечебно-диагностической, учебно-методической, научной и общественной работы университета и инфекционной службы Республики Татарстан. На протяжении многих лет профессор Д.Ш. Еналеева была главным внештатным инфекционистом МЗ ТАССР. По её инициативе был создан организационно-методический кабинет инфекционной службы РТ. В 2000 г. под её руководством был организован гепатологический кабинет, работа которого была ориентирована на лечение и диспансерное наблюдение за пациентами с хроническими вирусными гепатитами. Организация данного кабинета повлекла за собой формирование нового научного направления кафедры, нацеленного на патогенетическое обоснование методов лечения и диагностики хронических вирусных гепатитов и их исходов. На сегодняшний день гепатологический кабинет успешно функционирует при консультативно-диагностическом отделении Республиканской клинической инфекционной больницы, выполняя свои основные функции.

Профессор Д.Ш. Еналеева постоянно совершенствовала учебный процесс, внедряя в него современные технологии, в том числе обучающие и контролирующие программы по ин-

фекционным болезням. Ею была организована рейтинговая система оценки знаний студентов.

Профессор Д.Ш. Еналеева — опытный, высококвалифицированный специалист в области инфекционной патологии, прекрасный педагог и инициативный научный исследователь. Ею впервые были организованы приглашения профессоров США в наш медуниверситет и поездки сотрудников кафедры на учёбу и усовершенствование в США, Австрию, Германию и Египет.

Она была и остаётся самым уважаемым и авторитетным человеком. До сих пор в любое время к ней обращаются за консультациями, помощью и советом сотрудники медицинского университета, кафедры, врачи и медицинские сёстры Республиканской клинической инфекционной больницы.

Диляра Шакировна избиралась депутатом Казанского горсовета. Награждена медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», юбилейной медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», почётной грамотой Президиума Верховного Совета ТАССР, нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». Имеет почётное звание «Заслуженный деятель науки ТАССР». Профессор Д.Ш. Еналеева занесена в Книгу почёта г. Казани.

Несмотря на свой статус и огромные заслуги перед обществом, Диляра Шакировна — очень открытый и доступный для общения человек, и мы всегда чувствуем её заботу и поддержку.

От всей души поздравляем нашего дорогого учителя с юбилеем, желаем ей здоровья, долголетия и новых творческих успехов!

*Сотрудники кафедры инфекционных болезней КГМУ, ученики.*

*Редакция «Казанского медицинского журнала» присоединяется к поздравлениям.*

## РЕЗЮМЕ КОКРЕЙНОВСКИХ ОБЗОРОВ

### Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) и [www.russia.cochrane.org/ru](http://www.russia.cochrane.org/ru).

Нижеприведённая подборка представляет собой перевод на русский язык англоязычной оригинальной публикации из Кокрейновской библиотеки: Cochrane. Coronavirus (COVID-19): infection control and prevention measures. <https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000040/full> (дата обращения: 11.03.2020).

### Коронавирус (COVID-19): инфекционный контроль и профилактические меры

Эта Специальная коллекция является одной из двух коллекций по COVID-19, и она сфокусирована на инфекционном контроле и профилактических мерах. Смотрите также Специальную коллекцию: Коронавирус (COVID-19): доказательства, касающиеся интенсивной терапии. <https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000039/full> (дата обращения: 17.03.2020).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 30 января 2020 г. объявила о вспышке коронавируса в 2019 г. (COVID-19) как о глобальной чрезвычайной ситуации в области общественного здоровья.

Для обеспечения немедленного доступа к Кокрейновским обзорам, которые могут иметь отношение к этим вопросам, в этой Специальной коллекции Кокрейновской библиотеки собраны Кокрейновские обзоры, в большей степени относящиеся к профилактике инфекции. Она включает обзоры, в которых оценивают эффекты вмешательств, упомянутых во Временном руководстве ВОЗ <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of>

severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected (дата обращения: 17.03.2020) по вспышке коронавируса в 2019 г. (28 января 2020 г.). Многие обзоры из этой коллекции связаны с Кокрейновскими клиническими ответами (<https://www.cochranelibrary.com/cca/about>, дата обращения: 17.03.2020), с представленными ссылками.

Эта Специальная коллекция будет обновляться, чтобы обеспечить её применение по мере изменения ситуации и развития руководств ВОЗ. Она также будет опираться на знания групп Кокрейн в поражённых регионах.

Различная природа патогенов и способов их передачи по сравнению с тем, что в настоящее время известно о COVID-19, может ограничивать применимость доказательств, обобщённых в этих обзорах.

Пожалуйста, обратите внимание, что обзоры, включённые в эту Специальную коллекцию, суммируют доказательства, и их включение не означает, что рассмотренные вмешательства оказались эффективной профилактической мерой.

### Физические вмешательства для прекращения или уменьшения распространения респираторных вирусов

Хотя респираторные вирусы обычно вызывают только незначительные заболевания, они могут вызывать эпидемии. Приблизительно от 10 до 15% людей во всём мире заболевают гриппом ежегодно, а во время крупных эпидемий уровень заболеваемости достигает 50%. Глобальные пандемические вирусные инфекции были разруши-

тельными. В 2003 г. эпидемия тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС) затронула около 8000 человек, убила 780 человек и вызвала огромный социальный и экономический кризис. В 2006 г. глобальную тревогу вызвал новый птичий грипп H5N1, а в 2009 г. — новая угроза пандемии свиного гриппа H1N1. Единичных и

потенциально дорогостоящих мер (особенно использования вакцин или противовирусных препаратов) может быть недостаточно для прекращения распространения. Поэтому мы провели поиск доказательств эффективности простых физических барьеров (таких, как мытьё рук или ношение масок) в снижении распространения респираторных вирусов, включая вирусы гриппа.

Мы изучили 67 исследований, включая рандомизированные контролируемые испытания и обсервационные исследования со смешанным риском смещения. Общее число участников не включено, так как оно происходит из различного набора наблюдений: число участников и наблюдений за участниками и странами (объект некоторых исследований). Таким образом, любая общая цифра (число) будет вводить в заблуждение. Распространение респираторного вируса можно уменьшить с помощью гигиенических мер (таких, как мытьё рук), особенно среди детей младшего возраста. Частое мытьё рук также может уменьшить передачу от детей другим членам семьи. Создание барьеров для передачи, таких как изоляция и

гигиенические меры (ношение масок, перчаток и халатов), может быть эффективным для сдерживания эпидемий респираторных вирусов или в больничных палатах. Мы не нашли каких-либо доказательств того, что более дорогостоящие, раздражающие и неудобные респираторы N95 превосходили простые хирургические маски. Неясно, является ли более эффективным добавление вирулицидных средств или антисептиков к нормальному мытью рук с мылом. Недостаточно доказательств, поддерживающих проведение скрининга в портах въезда и социальное дистанцирование (пространственное разобщение, обеспечение расстояния, по меньшей мере, один метр между инфицированными и неинфицированными) в качестве метода снижения распространения во время эпидемий.

**Обзор следует цитировать таким образом:**

Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.

### **Методы улучшения соблюдения гигиены рук медицинскими работниками с целью снижения числа случаев возникновения инфекции при оказании помощи пациентам**

**Какова цель этого обзора?** Выяснить, какие стратегии могут помочь медицинским работникам соблюдать рекомендации по гигиене рук [мытьё рук с мылом и водой или с использованием дезинфицирующего состава для рук на спиртовой основе (ДСРСО), или же оба способа]. Это обновление ранее опубликованного обзора.

**Ключевая информация.** Множество различных стратегий и их комбинаций, большинство из которых основаны на существующих рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), привели к лучшему соблюдению требований к гигиене рук, что было показано во многих исследованиях, вне зависимости от условий их проведения. Однако уверенность в доказательствах варьирует от очень низкой до умеренной, в зависимости от той или иной стратегии. Остаётся неясным, какая из стратегий или их комбинаций является наиболее эффективной в данном контексте.

**Основные результаты.** Традиционно гигиена рук рассматривается как наиболее важный способ избежать инфекций, связанных с ока-

занием медицинской помощи, большинство из которых распространяются через прямой контакт — в основном через руки медицинских работников. Во всём мире на продвижение гигиены рук тратится много времени и усилий. Для повышения приверженности гигиене рук применялось множество различных стратегий, однако какие методы являются наиболее эффективными, остаётся неясным.

**Каковы основные результаты этого обзора?** Мы включили в этот обзор 26 исследований. В 14 исследованиях оценивали успех различных комбинаций стратегий, рекомендованных ВОЗ для улучшения соблюдения гигиены рук. Стратегии включали: повышение доступности дезинфицирующих составов для рук на спиртовой основе, различные виды образовательных программ для сотрудников, напоминания (письменные и устные), различные виды обратной связи, административную поддержку и вовлечение персонала. В 6 исследованиях оценивали различные виды обратной связи, в 2 оценивали образовательные программы, в 3 рассматривали подсказки (сигналы), такие как знаки или запахи, и в 1 оценивали применение ДСРСО.

Мультимодальные (комбинированные) стратегии, которые включают некоторые, но не все стратегии, рекомендованные ВОЗ, возможно, немного улучшают соблюдение гигиены рук и несколько снижают частоту инфекций (низкая уверенность в доказательствах). Комбинированные вмешательства, которые включают все стратегии, рекомендованные ВОЗ, возможно, приводят к небольшому снижению (или никак не влияют) частоты инфекций, вызванных метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) (низкая уверенность в доказательствах), однако неясно, способствуют ли подходы, рекомендованные ВОЗ, соблюдению гигиены рук или снижению частоты колонизации, поскольку уверенность в этих доказательствах является очень низкой. Комбинированные вмешательства, состоящие из всех рекомендованных стратегий в сочетании с дополнительными стратегиями, могут немного улучшить соблюдение гигиены рук (низкая уверенность в доказательствах). Неясно, снижают ли эти расширенные вмешательства частоту инфекций, так как уверенность в этих доказательствах является очень низкой.

Обратная связь по результатам работы может улучшить соблюдение гигиены рук (низкая уверенность в доказательствах) и, вероятно, несколько снизить частоту инфекций и колонизации (умеренная уверенность в доказательствах). Образовательные программы могут улучшить соблюдение гигиены рук (низкая уверенность в доказательствах). Подсказки (сигналы), такие как знаки или запахи, могут немного улучшить соблюдение гигиены рук (низкая уверенность в доказательствах). Размещение ДСРСО непосредственно вблизи места использования, вероятно, немного улучшает соблюдение гигиены рук (умеренная уверенность в доказательствах).

**Насколько актуален этот обзор?** Авторы обзора провели поиск исследований, опубликованных до октября 2016 г.

**Обзор следует цитировать таким образом:**

Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH, Taljaard M. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD005186. DOI: 10.1002/14651858.CD005186.pub4.

### Улучшение использования медицинскими работниками стандартных мер предосторожности для снижения инфекций в учреждениях здравоохранения

**Какова цель этого обзора?** Выяснить, какие стратегии могут быть использованы для улучшения соблюдения медицинскими работниками системы действий, известных как «стандартные меры предосторожности», для снижения инфекций в учреждениях здравоохранения.

**Ключевые сообщения.** Авторами обзора выявлено множество стратегий, большинство из которых включают обучение работников здравоохранения отдельно или вместе с дополнительной стратегией. Неясно, какие стратегии или их комбинации являются наиболее эффективными для повышения соблюдения медицинскими работниками стандартных мер предосторожности или их осведомленности о стандартных мерах предосторожности, или для снижения уровня колонизации (потенциальной инфекции), так как мы не нашли достаточных доказательств. Этот факт, а также несогласованность результатов уменьшили нашу уверенность и определенность в обнаруженных доказательствах.

**Что было изучено в этом обзоре?** По оценкам, более чем у 4 млн пациентов в Европе и 1,7 млн в США ежегодно развиваются инфекции, и их распространённость выше

в развивающихся странах. Инфекции связаны с увеличением продолжительности пребывания в стационаре, увеличением смертности и миллиардами долларов на медицинские расходы. Следование стандартным мерам предосторожности, таким как использование средств индивидуальной защиты или соблюдение правил безопасного обращения с иглами, может уменьшить распространение микробов в учреждениях здравоохранения. Цель этого обзора заключалась в том, чтобы выяснить, какие методы являются эффективными для повышения соблюдения медицинскими работниками стандартных мер предосторожности.

**Каковы основные результаты этого обзора?** Авторы обзора нашли 8 подходящих исследований с 673 участниками. О 3 исследованиях сообщили из Азии, о 2 — из Европы, о 2 — из Северной Америки, об 1 — из Австралии. Стратегии вмешательства состояли из обучения работников здравоохранения либо в качестве отдельной программы, либо вместе с другими видами обучения, например демонстрацией воздушно-капельного пути распространения инфекций, или совместно с программой ин-

фекционного контроля. Другими стратегиями вмешательства были экспертная оценка, использование контрольных (проверочных) листов и цветных сигналов. Во всех исследованиях использовали различные инструменты оценки того, насколько хорошо медицинские работники соблюдали стандартные меры предосторожности. В 2 исследованиях также оценивали улучшение знаний работников здравоохранения (стандартных мер предосторожности) и в 1 измеряли частоту колонизации MRSA (носительство MRSA с повышенным потенциалом инфекции) у пациентов и сотрудников медицинских учреждений с длительным пребыванием.

Обучение через демонстрацию распространения инфекции воздушно-капельным путём, экспертная оценка, использование проверочных листов и цветных подсказок, вероятно, улучшают соблюдение стандартных мер предосторожности, а обучение в отдельности либо вместе

с поддержкой инфекционного контроля может немного улучшить соблюдение стандартных мер предосторожности.

Специальное обучение может немного улучшить знания, а обучение, демонстрирующее воздушно-капельный путь распространения инфекции, вероятно, влияет мало или не влияет вовсе на знания. Обучение вместе с дополнительной поддержкой со стороны инфекционного контроля, вероятно, влияет мало или не влияет вовсе на частоту колонизации MRSA.

**Насколько актуален этот обзор?** Авторы обзора провели поиск исследований, опубликованных вплоть до 14 февраля 2017 г.

**Обзор следует цитировать таким образом:**

Moralejo D, El Dib R, Prata RA, Barretti P, Corrêa I. Improving adherence to Standard Precautions for the control of health care-associated infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD010768. DOI: 10.1002/14651858.CD010768.pub2.

## Одежда медицинских работников и оборудование для профилактики лихорадки Эбола и других особо опасных инфекционных заболеваний

Медицинский персонал подвергается риску инфекций, таких как вирус Эбола или тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС). Одним из способов профилактики инфекций является использование средств индивидуальной защиты для предотвращения загрязнения работника, например защитная одежда, перчатки, маски и очки. Остаётся неясным, какой тип оборудования защищает лучше и как лучше всего его удалить (снять) после использования. Также неясно, каким способом лучше всего обучать работников следовать руководству по эксплуатации этого оборудования.

**Обнаруженные исследования.** Мы нашли 17 исследований с 1950 участниками, в которых оценивали 21 вмешательство. Мы разделили исследования на три категории: сравнение типов защитной одежды, сравнение способов её надевания и снятия и различные способы обучения медицинских работников использованию защитной одежды. В 12 исследованиях использовался флюоресцентный маркер или безобидный вирус, чтобы смоделировать то, что происходит в больницах. 2 исследования были проведены в полевых условиях: одно — во время эпидемии ТОРС в 2003 г., второе — во время эпидемии лихорадки Эбола в 2015 г. В 3 исследованиях с участием 962 человек сравнивали эффект активного обучения по использованию защитного

оборудования с пассивным обучением. Все исследования имели либо неясный, либо высокий риск смещения (систематической ошибки).

**Сравнение различных видов одежды.** Несмотря на защитную одежду, флюоресцентный маркер был найден на [коже] от 10 до 100% работников. В 1 исследовании более «дышащая» одежда не приводила к большему загрязнению, чем «не дышащая» одежда, но пользователи были более довольными. Костюмы привели к меньшему загрязнению, чем фартуки, в другом исследовании. В 4 исследованиях оценивали изменения в защитной одежде для облегчения её снятия. Костюмы с перчатками, прикреплёнными к манжете, которые снимаются вместе, также привели к меньшему загрязнению, чем костюм и перчатки, снимаемые отдельно. Исследования, которые модифицировали перчатки и маски для лица вкладками для захвата при снятии защитной одежды, привели к меньшему загрязнению. 4 исследования не сообщали достаточно данных, чтобы сделать выводы. Эти доказательства были очень низкого качества.

**Сравнение различных видов снятия одежды.** В одном исследовании две пары перчаток привели к меньшему загрязнению, чем [использование] только одной пары перчаток. В другом исследовании, в котором использовались две пары перчаток, применение дезинфицирующей

щего средства для рук на спиртовой основе для очистки внутренней части перчаток не привело к меньшему загрязнению, чем раствора гипохлорита. В другом исследовании следование рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для снятия фартука или костюма привело к меньшему загрязнению. В одном исследовании обнаружили, что те, кому давали голосовые инструкции о том, как правильно снять загрязнённую защитную одежду, были менее загрязнены по сравнению с теми, кто не имел голосовых инструкций. Одно исследование не сообщило достаточно данных, чтобы сделать выводы. Эти доказательства были также очень низкого качества.

**Активное обучение.** Активное обучение, включая компьютерное моделирование, привело к уменьшению ошибок при указании медицинским работникам того, какую защиту использовать и как её снять, по сравнению с пассивным обучением. В одном исследовании участники, которые смотрели видео, по сравнению с традиционной лекцией о том, как правильно надевать защитную одежду, имели лучшие результаты при тестировании того, как надеть защитную одежду.

**Качество доказательств.** Мы оценили качество доказательств как очень низкое из-за ограничений в исследованиях, опосредованности и малого числа участников.

**Что нам ещё нужно выяснить?** Не было никаких исследований о влиянии защитных очков или лицевых щитов. Исследователи должны договориться о наилучшем способе моделирования воздействия. Затем необходимы дополнительные исследования с моделированием с участием не менее 60 человек, желательно с использованием воздействия безвредного вируса, чтобы выяснить, какой тип и комбинация являются наиболее защищающими. Также нет ясности относительно наилучшего способа снятия (удаления) защитной одежды после использования. Нам также нужны исследования, чтобы выяснить, какое обучение работает лучше всего в долгосрочной перспективе. Медицинский персонал, который подвергается воздействию особо опасных инфекционных заболеваний, должен иметь зарегистрированное защитное оборудование, и необходимо последующее наблюдение за персоналом на предмет риска инфекции. Мы призываем НПО организовать больше исследований и зарегистрировать и документировать тип средств индивидуальной защиты, используемых их работниками.

**Обзор следует цитировать таким образом:**

Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Tikka C, Ruotsalainen JH, Edmond MB, Sauni R, Kilinc Balci F. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7. Art. No.: CD011621. DOI: 10.1002/14651858.CD011621.pub3.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ<sup>1</sup>

«Казанский медицинский журнал» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам теоретической и клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Все рукописи, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию.

### 1. Общие положения

Подача рукописи (<https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/author/submitFast>) и переписка с редакцией осуществляется через сайт журнала. Для подачи рукописи ответственный за переписку автор должен зарегистрироваться по ссылке <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/user/register>. После регистрации автор получает возможность отслеживать редакционный статус статьи, вести переписку с редакцией, загружать доработанные версии статьи и необходимые для публикации сопровождающие файлы через сайт журнала.

Посылая рукопись в редакцию «Казанского медицинского журнала», автор берёт на себя обязательство в том, что:

- направляемая работа нигде ранее не была опубликована и на момент подачи в «Казанский медицинский журнал» не рассматривается к публикации в другом издании;
- в направляемой статье изложены результаты собственных исследований авторов; если использованы данные, полученные и опубликованные другими авторами, в списке литературы указаны библиографические данные работы других авторов, а в тексте присутствует ссылка на этот источник литературы;
- автор имеет согласие своего работодателя на публикацию представленных материалов и может подтвердить его по запросу редакции;
- при исследовании новых лекарственных средств и методов лечения, инвазивных методов диагностики с участием человека или животных есть положительное заключение этического комитета;
- даёт согласие на использование этой статьи и данных о себе путём размещения на официальном сайте «Казанского медицинского журнала» ([www.kazan-medjournal.ru](http://www.kazan-medjournal.ru)), распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в базы данных и информационные системы;
- все соавторы работы видели её в окончательном виде и согласны с её публикацией;
- автор согласен с требованиями журнала, представленная рукопись полностью им соответствует.

### 2. Плата за публикацию

Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на условиях оплаты расходов на публикацию.

За единицу расчёта берётся машинописная страница: формат А4, шрифт Times New Roman, кегль (размер шрифта) 12, межстрочный интервал двойной. Поля: слева, сверху и снизу — 2,5 см; справа — 1,5 см.

Стоимость публикации одной машинописной страницы — 900 рублей.

Редакция имеет право предоставить скидки по письменному обращению авторов.

Статьи авторов, обучающихся в аспирантуре и докторантуре в российских образовательных учреждениях, публикуются бесплатно при предоставлении подтверждающего документа.

Стоимость публикации рекламного характера составляет 1600 рублей за машинописную страницу.

### 3. Подготовка рукописи

Все текстовые материалы следует готовить в электронном варианте в формате файла MS Word. При наборе и оформлении рукописи необходимо использовать стандартные кириллические шрифты True Type Fonts (TTF), предпочтительно Times New Roman Суг, с размером символов 12 pt. Интервал между строками должен быть двойным. Не следует без необходимости применять начертания символов **жирный**, *курсив* и подчёркнутый, а также способы сложного форматирования текста. На листе стандартного размера А4 оставляют поля по 2,5 см слева, сверху и снизу и поле 1,5 см справа. Все страницы рукописи должны быть пронумерованы (включая титульный лист, страницы с таблицами и рисунками).

### 4. Структура рукописи оригинальной статьи

Рукопись должна состоять из следующих элементов в указанной последовательности:

- титульный лист,
- реферат,
- текст статьи,
- список цитированной литературы,
- таблицы (если есть),
- рисунки (если есть).

**4.1. Титульный лист** должен содержать следующие элементы.

Название работы, кратко и точно отражающее её суть; объём — не более 300 знаков, включая пробелы. В названии недопустимо использование аббревиатур.

Фамилия, имя, отчество (полностью) всех авторов и место работы каждого из них (организация, учреждение, компания и др.) с указанием адреса.

Полная контактная информация автора, с которым будет вестись переписка (почтовый адрес, рабочий телефон с кодом города, мобильный телефон, адрес электронной почты).

Желательно указать фамилию, имя и отчество (полностью) двух возможных рецензентов статьи,

<sup>1</sup> Данные правила вступили в силу с 1 января 2020 г.

их должность, место работы, телефон с кодом города, адрес электронной почты. Редакция оставляет за собой право направлять статью на рецензию этим лицам или другим — по своему усмотрению.

#### 4.2. Реферат (аннотация) и дополнительная информация

В реферате автор должен отразить в краткой, доступной для восприятия форме основные материалы работы. Реферат обязательно должен иметь четыре структурированных фрагмента:

- цель работы,
- материал и методы исследования,
- результаты,
- выводы.

В реферате недопустимо использование аббревиатур. Объём реферата 200–250 слов.

Автор должен привести код рукописи в соответствии с универсальной десятичной классификацией (УДК).

Ключевые слова — не более 5–7 слов и/или словосочетаний, отражающих суть работы.

Автор должен привести перевод на английский язык:

- названия работы,
- фамилий и инициалов авторов,
- мест их работы,
- реферата,
- ключевых слов.

**4.3. Текстовая часть** рукописи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru). Следует избегать большого количества аббревиатур в тексте. Любое использование аббревиатуры необходимо предварять первоначальным полным наименованием термина с указанием аббревиатуры в скобках после него, например «магнитно-резонансная томография (МРТ)». В целом в тексте статьи должно быть не более 5–7 аббревиатур. Не нужно вводить аббревиатуры, встречающиеся в тексте 1–2 раза.

Необходима максимальная последовательность изложения материала с отчётливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

Следует придерживаться следующей схемы изложения текста:

1. введение;
2. материал и методы исследования;
3. результаты и их обсуждение;
4. выводы;
5. информация о конфликте интересов;

6. благодарности и источник финансирования (при необходимости);

7. список литературы.

*Во введении* необходимо кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме, не включая данные или выводы, которые будут изложены в самой статье.

При описании *материала и методов исследования* следует подробно изложить следующее.

1. Тип исследования: экспериментальное, описательное, аналитическое (типа «случай-контроль» или когортное), поперечное (одномоментное) и др.

2. Время проведения исследования, его продолжительность, место проведения.

3. Способ отбора пациентов или подопытных животных для наблюдений и экспериментов (в том числе в контрольные группы), их возраст, пол и другие влияющие на результат характеристики; если проводится сравнение двух и более групп — указать их сопоставимость (например, средний возраст пациентов в двух группах и показатель достоверности различия ( $M_1 \pm m_1$ ;  $M_2 \pm m_2$ ;  $p=0,015$ )).

4. Описание методов, аппаратуры (в скобках указать её производителя и страну), а также все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Следует ограничиться ссылками на общепринятые методы. Необходимо точно указать все использованные лекарственные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после международного непатентованного наименования лекарственного средства. Если используются авторские методы, анкеты и др., необходимо их детальное описание.

5. Способы статистической обработки данных: должны быть указаны все использованные статистические критерии (например, критерий Стьюдента для независимых выборок, коэффициент корреляции Пирсона), дана расшифровка статистическим терминам, например Me (медиана) и т.д.

6. Соответствие проведённых авторами процедур этическим принципам с указанием наименования этического комитета, давшего разрешение на проведение работы (при исследовании методов лечения, инвазивных методов диагностики с участием человека или животных).

Все клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice) и соответствовать требованиям Федерального Закона №61 «Об обращении лекарственных

ных средств» (2010), а также иным действующим законодательным нормам РФ.

Все процедуры, не относящиеся к стандарту оказания медицинской помощи при данном состоянии пациента, являются предметом исследования и должны быть тщательно обоснованы. Участники исследования обязательно должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, всеми процедурами диагностического, лечебного, реабилитационного плана, которые включены в исследование (лабораторные, функциональные, лучевые и другие методы диагностики, лечебные назначения и манипуляции, не предусмотренные стандартом), после чего должны подписать добровольное информированное согласие на участие (добровольное информированное согласие на участие в исследовании и оказание рутинной медицинской практики — не одно и то же!). Если процедура исследования включает лучевые методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе «Материал и методы».

Необходимо исключить в статье раскрытие конфиденциальной информации о пациентах — фотографии, имена, пациентов, номера медицинских документов и другие источники, по которым может быть идентифицирована личность пациента.

*Результаты* своего исследования необходимо изложить в тексте, таблицах и рисунках в логической последовательности, не повторяя в тексте данные из таблиц или рисунков, выделять или суммировать только важные наблюдения. На все приводимые рисунки и таблицы должны быть ссылки в тексте статьи. Название таблицы должно отражать её содержание.

Следует указывать статистическую значимость полученных результатов. При представлении результатов (в том числе) необходимо указывать ошибки или доверительные интервалы. Представления результатов только в виде среднего арифметического или медианы недостаточно. Необходимо указывать уровень значимости  $p$  с точностью до тысячных долей: например,  $p=0,023$  вместо  $p < 0,05$ . Все статистические данные, предоставляемые для публикации, должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы». Математические формулы должны быть созданы стандартными средствами MS Word, тщательно выверены и размещены в тексте. Единицы измерения следует приводить в метрической системе СИ, температуру — в градусах Цельсия, артериальное давление — в мм рт.ст.

*При обсуждении результатов* выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в том числе в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критиче-

ски сравнивают с другими исследованиями в данной области. Приветствуется объяснение автором полученных результатов.

*Выводы* работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтверждённых фактами. Выводы должны быть краткими, ясными, вытекать из полученных автором результатов.

### Участие авторов

Необходимо указать, какое участие принял каждый автор в подготовке статьи.

#### *Пример.*

А.Б.В. и В.В.И. проводили исследования, Н.А.О. отвечал за сбор и анализ результатов, Р.П.С. — руководитель работы.

### Источник финансирования

#### *Примеры.*

1) Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Молекулярно-генетические исследования патологии предстательной железы», номер регистрации 120-02231007-2 от 2018 г.

2) Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Раскрытие конфликта интересов

Все авторы обязаны раскрыть (задекларировать в соответствующем разделе рукописи) финансовые или другие явные или потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

#### *Примеры декларации о конфликте интересов.*

1) Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

2) Авторы заявляют о наличии конфликта интересов в связи с (указываются обстоятельства), например:

- получение финансового вознаграждения за участие в исследовании или написание рукописи;
- какая-либо связь (работа по договору, консультирование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений) с организациями, имеющими непосредственный интерес к предмету исследования или обзора;
- патентная заявка или регистрация патента на результаты исследования (авторского права и др.);
- получение финансовой поддержки для любого из этапов проведения исследования или написания рукописи (в том числе гранты и другое финансовое обеспечение).

При наличии спонсорской поддержки авторы должны указать роль спонсора исследования (участие в определении дизайна исследования, сборе материала, анализе и интерпретации данных, написании текста статьи и др.).

Информация о конфликте интересов, полученная от авторов рукописей, не предоставляется рецензентам и доступна при принятии решения о публикации рукописи только редакционной коллегии. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

Авторы могут выразить благодарность физическим или юридическим лицам, помогавшим авторам статьи на разных этапах её создания, и указать источник финансирования их исследования.

Рекомендуется в раздел «Благодарность» внести данные тех людей, которые осуществляли техническую, общую, организационную поддержку, создавали благоприятный климат для проведения исследования, но не отвечают критериям авторства.

Редакция придерживается **правил добросовестной практики научных публикаций** и осуждает её нарушения в виде следующих событий.

- Фальсификации данных авторами, включая подделку результатов исследования и избирательную публикацию полученных данных, преднамеренное сокрытие-отказ от публикации результатов, не подтверждающих первоначальную гипотезу исследователя.

- Плагиата: присвоения чужих идей или данных без указания первоисточника

- Неправильного указания авторства: включение в соавторы людей, не внёсших существенный вклад в опубликованную работу, представление публикации без согласия всех людей, указанных как авторы, невключение в число авторов людей, внёсших существенный вклад в проведение исследования/написание работы.

- Нарушения этических правил проведения исследования.

- Нарушения законодательных требований РФ.

- Преднамеренного искажения данных (результатов исследования) с целью ускорения продвижения исследовательской программы, получения финансовой поддержки или профессионального продвижения.

- Самоплагиат — использования автором своих, но уже ранее опубликованных данных (повторная публикация части ранее полученного материала) без указания данного факта.

**4.4. Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты.

В список литературы не следует вносить диссертации и авторефераты диссертаций, методические руководства, работы из сборников трудов, тезисы и материалы конференций, съездов, симпозиумов.

Список литературы необходимо оформлять в соответствии с ванкуверским стилем (образцы оформ-

ления приведены ниже).

Нумерация в списке литературы осуществляется согласно последовательности упоминания источников в тексте, а не в алфавитном порядке.

Ссылку на источник в тексте рукописи приводят в виде цифры в квадратных скобках [1].

Все ссылки на русскоязычные источники должны быть транслитерированы и переведены на английский язык (образцы оформления приведены ниже).

Если источник имеет цифровой идентификатор DOI, его необходимо указать в конце ссылки на источник.

Автор статьи несёт ответственность за точность цитирования литературы.

#### **Транслитерация и перевод ссылки на источник**

Для транслитерации используется стандарт BGN. Инструмент для транслитерации с русского языка: <https://translit.ru/ru/bgn/>

Ссылка на русскоязычный источник включает русскоязычную часть и переводной блок в квадратных скобках.

В англоязычном блоке указывают транслитерированные имена авторов, перевод названия статьи, транслитерированное полное название журнала, номерные данные, язык источника. Если у названия статьи есть официальный перевод на английский язык, необходимо использовать его. DOI указывают после квадратных скобок.

#### *Пример.*

Амиров А.Н., Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л. Диабетический макулярный отёк: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (1): 70–76. [Amirov A.N., Abdulaeva E.A., Minkhuzina E.L. Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 96 (1): 70–76. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-070.

При транслитерации ссылки на книгу блок перевода включает транслитерированные имена авторов, транслитерированное название книги, перевод названия книги в скобках, город, транслитерированное название издательства, год, страницы.

#### *Пример.*

Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. *Ранние сроки беременности.* Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Медиабюро. Статус презенс. 2009; 480 с. [Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. *Rannie sroki beremennosti.* (Early pregnancy.) 2nd ed. Moscow: Mediabyuro. Status prezens. 2009; 480 p. (In Russ.)]

#### **Образцы оформления источников в списке литературы**

1. Krok K.L., Lichtenshtein G.R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004; 20: 43–48. DOI: 10.1097/00001574-200401000-00009.

2. Собенников И.С., Жиборев Б.Н., Котанс С.Я., Черенков А.А. Диагностика и лечение мужского бесплодия у больных с распространённой патологией гениталий

и паховой области. *Рос. мед.-биол. вестн. им. И.П. Павлова*. 2017; 25 (3): 460–464. [Sobennikov I.S., Zhiborev B.N., Kotans S.Ya., Cherenkov A.A. Diagnosis and treatment of male infertility in patients with common pathology of genitals and inguinal region. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2017; 25 (3): 460–464. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173460-468.

3. Barouk L.S. *Forefoot reconstruction*. 2nd ed. Paris: Springer-Verlag. 2005; 388 p. DOI: 10.1007/2-287-28937-2.

4. Аутизм в России и в мире. *РИА Новости*. <http://ria.ru/spravka/20120402/615322608.html> (дата обращения: 01.08.2019). [Autism in Russia and in the world. *RIA Novosti*. <http://ria.ru/spravka/20120402/615322608.html> (access date: 01.08.2019). (In Russ.)]

5. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И. и др. *Способ фоторефракционной абляции роговицы*. Патент на изобретение РФ №2578388. Бюлл. от 21.10.2014. [Kornilovskiy I.M., Burtsev A.A., Sultanova A.I. et al. *The method of photorefractive keratectomy*. Patent for invention RF №2578388. Bulletin issued at 21.10.2014. (In Russ.)]

**4.5. Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Общее количество таблиц должно быть не более трёх. Если авторы обоснуют необходимость увеличения количества таблиц, по согласованию с редакцией это возможно при условии дополнительной оплаты. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через два интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого её упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, обязательно расшифрованные в примечании к таблице). Все разъяснения следует помещать в примечании, а не в названии таблицы. Необходимо указать, какие статистические параметры были использованы для представления варибельности данных, например стандартное отклонение или средняя ошибка среднего арифметического. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим количеством данных лучше применять графики. Название таблицы, её данные и приведённые примечания должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

### 4.6. Рисунки и диаграммы

**4.6.1. Рисунки**, представленные и в тексте, и отдельными файлами, должны удовлетворять следующим требованиям:

- расширение файла \*.tif либо \*.jpg;
- ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм;
- разрешение не менее 300 dpi (пикселей на дюйм);

– сканированный рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от пыли и царапин.

Общее количество рисунков не должно превышать трёх-пяти. Если авторы обоснуют необходимость увеличения количества рисунков, по согласованию с редакцией это возможно при условии дополнительной оплаты.

Фотографии потенциально узнаваемых людей должны быть представлены с использованием метода деидентификации.

Все рисунки должны быть оригинальными. Публикация заимствованных рисунков возможна только при получении согласия правообладателей.

Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисуночной подписью, которая вместе с приведёнными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для понимания представленной на рисунке информации без чтения текста статьи.

**4.6.2. Диаграммы и графики** на рисунках должны быть *редактируемыми*. В гистограммах рекомендуется чередовать сплошную заливку (чёрный, белый, серый) и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. *Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми*. Каждую диаграмму и график следует сопровождать краткой подрисуночной подписью, которая вместе с приведёнными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для понимания представленной на рисунке информации без чтения текста статьи.

Диаграммы и графики должны быть представлены и в тексте, и отдельными файлами в формате программы, с помощью которой они были созданы.

### 5. Особенности структуры рукописи других видов публикаций

В целом следует придерживаться вышеприведённых правил во всех случаях подготовки статей с учётом следующих особенностей. Рефераты обзорных статей и лекций могут быть представлены без их структурирования на фрагменты. Остальные виды публикаций (письма в редакцию, рецензии на монографии, информация о конференциях, юбилейные материалы и др.) направляются без рефератов. Ключевые слова следует приводить для всех видов публикаций.

### 6. Не допускаются к публикации:

– статьи, не оформленные в соответствии с требованиями, авторы которых отказываются от технической доработки статьи;

– статьи, авторы которых не выполняют конструктивные указания рецензентов и редакторов или аргументированно не опровергают их.

Отклонённые статьи после доработки авторами могут быть повторно приняты в редакцию, их рассматривают в общем порядке.