ISSN 1997-7689

# No 2 (63) 2020

ρτψ

UlO

πλκ

φηγ

- Обзоры
- Оригинальные исследования
- Современные методы диагностики и лечения
- Социальные проблемы
- В помощ исследователю
- Случай из практики
- Знаменательные даты



# **МЕДИЦИНСКИЙ** АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru















## **№ 2** (63) 2020

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

#### **УЧРЕДИТЕЛИ**



ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России



000 "Группа "Ремедиум"

#### РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — **Н.А. Яркова** Литературный редактор — **О.В. Хлющева** Корректор — **О.Д. Сивкова** Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина** Переводчик — **Е.А. Захарова** 

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 Приволжский исследовательский медицинский университет Телефон: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

- Все права защищены.
- ► Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.
- ▶ При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689 ISSN online-версии: 2499-9954

> Индекс издания ОАО «Роспечать» 57997

Отпечатано в типографии «Юникопи»

Н. Новгород, ул. Нартова, дом 2В, офис 4008
Телефон: +7 (831) 283-12-34
www.unicopy.pro
Выходит раз в три месяца
Цена свободная



Заказ №1701 Дата выхода в свет 24.06.2020 г. Усл. печ. л. 13,48. Тираж 370 экз. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



#### www.medalmanac.ru

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Зам. главного редактора

**Благонравова Анна Сергеевна** — д. м. н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

#### Члены редколлегии

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

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

**Боровкова Л.В.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Гречканев Г.О.**, Д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Кононова С.В., д. ф. н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Макарова Е.В.,** д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Паршиков В.В.,** д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Стронгин Л.Г.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

Иллариошкин С.Н., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ

«Научный центр неврологии» (Москва) **Ишмухаметов А.А.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства

**ишмухаметов к.ж.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент и н., зав. кафедрои организации и технологии производст иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д. м. н., первый проректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

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

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

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

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

**Оганов Р.Г.**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМН, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **№ 2** (63) 2020

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77-49620 dated April 27, 2012

#### **FOUNDERS**

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



Limited company "The Remedium Group"

- ▶ The personal views of the authors do not necessarily reflect the journal editor's viewpoints. Manuscripts are not returned to the author. No part of the journal may be reprinted or reproduced without the publisher's written permission. Written permission is required from the publisher if you wish to reproduce any of our material.
- ▶ Publisher is not responsible for Ad Material. Publisher is not responsible for Ad material.
- ▶ All rights reserved. Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed.
- ▶ When reprinting a link to the magazine is required

#### **EDITORIAL BOARD**

Head Editorial **N.A. Yarkova** Literary Editor **O.V. Khlyushcheva** 

Corrector **O.D. Sivkova** Artistic editor, designer,

website administrator O.A. Salmina

Translator E.A. Zakharova

#### Address of the Editorial Office

Privolzhsky Research Medical University Minin and Pozharsky square, 10/1 Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

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

#### ISSN (print) 1997-7689 ISSN (online versions) 2499-9954

Publication date for the journal is 24.06.2020 Conv. Printer's sheet is 13.48 Printing is 370 copies. Order No. 1701



Printed at Unicopi Printing House N. Novgorod, st. Nartova, house 2B, office 4008 Phone +7 (831) 283-12-34 www.unicopy.pro Subscription index of the publication of Rospechat OJSC 57997

Publication is once every 3 months

No fixed price

#### Reviewed scientific-practical medical journal



#### **EDITOR-IN-CHIEF**

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

#### **ADVISORY BOARD**

**Deputy Chief Editor** 

**Blagonravova Anna S.,** MD, Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

#### Advisory Board

Antipenko E.A., MD, Head of Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University and Narcology Research Medical University Antology Res

**Bavrina A.P.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital, Medicine Privolzhsky Research Medical University

**Borovkova L.V.**, DM, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University **Grechkanev G.O.**, DM, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

**Grigoryeva N.Yu.**, MD, Head of the Department of Faculty and Outpatient Therapy, Privolzhsky Research Medical University **Kovalishena O.V.**, MD, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky

Research Medical University

Kononova S.V., Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University

**Makarova E.V.**, MD, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases Privolzhsky Research Medical University **Parshikov V.V.**, MD, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University

Strongin L.G., DM, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine Privolzhsky Research Me-

uncationiversity

Khrulev A.E., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky
Research Medical University

#### **EDITORIAL BOARD**

Anisimov A.Yu., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA - Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

**Arutyunov G.P.**, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

**Belenkov Yu.N.,** DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumova, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Briko N.I.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Denisov I.N.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagainov V.E., MD, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Illarioshkin S.N., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology, Moscow (Moscow)

**Ishmukhametov A.A.,** DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Klemenova I.A., MD, First Vice-Rector, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

**Kotelnikov G.P.,** MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery. Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov Samara State Medical University (Samara)

**Kurtser M.A.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after. N.I. Pirogova (Moscow)

**Madzhidova Y.N.,** MD, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, Head of the Department of Public Health and Health MGMSU them. A.I. Evdokimov (Moscow)

**Oganov R.G.**, DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution "State Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Razumovsky A.Yu., DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogova (Moscow)

**Rozinov V.M.**, DM, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova (Moscow)

Sergienko V.I., DM, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PFFA (Perm)

**Troshina E.A.**, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy. Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

**Hlynova O.V.**, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head. Department of Hospital Therapy Acad. E.A. Wagner (Perm)

**Shakhov B.E.**, MD, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N.novgorod)

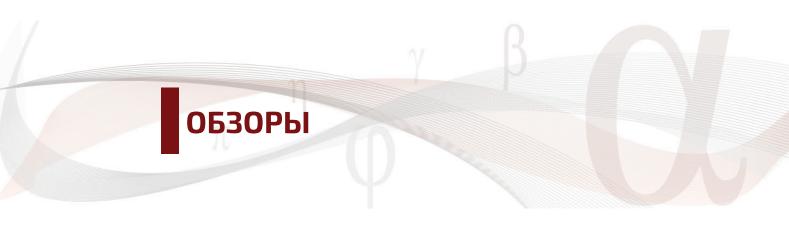
**Shkarin V.V.**, DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Обзоры	Reviews
Современное представление о диагностике и лечении перикардитов6	Modern conception of diagnostics and treatment of pericarditis6
О.Е. Вилкова, Н.Ю. Григорьева, А.А. Стрельцова, Д.В. Соловьева	O.E. Vilkova, N. Yu. Grigoryeva, A.A. Streltsova, D.V. Solovyeva
Возможность применения высокопоточной оксигенотерапии у пациентов с термоингаляционной травмой	The possibility of high flow oxygen therapy application for patients with thermal inhalation injury
Статистические и динамические аспекты прогнозирования распространения COVID-19 в Нижегородской области	Statistic and dynamic aspects of the prediction of the COVID-19 spread in Nizhny Novgorod region27 O.V. Drugova, E.A. Pavlov, A.P. Bavrina, A.S. Blagonravova, N.V. Saperkin, O.V. Kovalishena
Оригинальные исследования	Original research
Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов различных возрастных групп	Features of the clinical course of coronary heart disease in patients of different age groups
В.В. Сапожникова	V.V. Sapozhnikova
Тактика ведения пациентов с острым коронарным синдромом на фоне коронавирусной инфекции49 Н.Ю. Григорьева, Е.И. Тарловская	Management strategies of patients with acute coronary syndrome during COVID-19 pandemic49 N. Yu. Grigoryeva, E.I. Tarlovskaya
Современные методы диагностики и лечения	Modern diagnostic methods and treatment
Пути оптимизации антибактериальной терапии гнойно-септических инфекций у пациентов орит ожогового центра	Optimizing antibacterial therapy of nosocomial infections in patients of icu of the burn center57 Y.Y. Kutlaeva, A.A. Golubkova, V.A. Bagin
Возможности исследования полового нерва при хроническом уретральном болевом синдроме методом магнитной стимуляции	Possibilities of the pudendal nerve studying in chronic urethral pain syndrome using magnetic stimulation method
Оценка эффективности пульс-терапии глюкокортикоидами у пациентов с эндокринной офтальмопатией в реальной клинической практике 70	Evaluation of the effectiveness of pulse therapy with glucocorticoids in patients with endocrine ophthalmopathy in routine clinical practice70
В.В. Кулешова, М.В. Удалова, К.Г. Корнева, А.В. Петров, Л.Г. Стронгин	V.V. Kuleshova, M.V. Udalova, K.G. Korneva, A.V. Petrov, L.G. Strongin
Случай развития устойчивой фибрилляции желудочков при выполнении селективной коронарографии	The case of the development of sustained ventricular fibrillation during selective coronary angiography

Случай из практики	Case study
Комплексная терапия диссоциативного двигательного расстройства	Complex treatment of dissociative motor disorder 79 E.V. Dorofeev
Комплексная оценка клинико-инструментальных показателей в дифференциальной диагностике паркинсонизма	Comprehensive assessment of clinical and instrumental indicators in the differential diagnosis of parkinsonism
Гемангиомы ректосигмоидного отдела толстой кишки у детей91 В.В. Паршиков, И.Ю. Карпова, Н.Ю. Широкова, А.В. Писклаков	Hemangiomas of the rectosigmoid colon in children91 V.V, Parshikov, I. Yu. Karpova, N. Yu. Shirokova, A.V. Pisklakov
В помощь исследователю	To help the researcher
В помощь исследователю  Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях	To help the researcher  Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research
Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях	Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research95

Память против забвения (к 90-летию со дня смерти В.Н. Золотницкого) ......109

Е.А. Чижова



## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРИКАРДИТОВ

УДК: 616.11–002–02–07–085 14.01.05 — кардиология; 14.01.04 — внутренние болезни Поступила 13.04.2020 г.

#### О. Е. Вилкова\*, Н. Ю. Григорьева, А. А. Стрельцова, Д. В. Соловьева

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

В обзоре представлены последние современные данные отечественных и зарубежных исследователей по диагностике и лечению перикардитов. Особое внимание уделено патогенетическим механизмам развития острого и рецидивирующего перикардитов, а также возможных связанных с ними осложнений, таких как тампонада сердца и констриктивный перикардит.

**Ключевые слова:** острый перикардит; констриктивный перикардит; инфекционный перикардит; тампонада сердца; колхицин.

#### MODERN CONCEPTION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PERICARDITIS

#### O.E. Vilkova\*, N. Yu. Grigoryeva, A. A. Streltsova, D. V. Soloveva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The modern data obtained by domestic and foreign researchers on diagnosing and treatment of pericarditis are presented. Particular attention is paid to the pathogenetic mechanisms of the development of acute and recurrent pericarditis as well as to the possible associated complications such as a cardiac tamponade and constrictive pericarditis.

Keywords: acute pericarditis: constrictive pericarditis; infectious pericarditis; cardiac tamponade; colchicine.

#### **ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Наиболее распространенной формой заболеваний перикарда является перикардит, т.е. его воспаление с выпотом или без выпота в полость [1]. Основные синдромы, возникающие при поражении перикарда, следующие: перикардиты (острый, рецидивирующий, постоянный и хронический), перикардиальный выпот, тампонада сердца, констриктивный перикардит [2-4]. Выпот в полость перикарда и тампонада могут развиваться без перикардита, поэтому относятся к различным нозологическим группам [5-8]. Отдельно рассматривают миоперикардит [9], когда перикардит сочетается с известным или клинически подозреваемым воспалением миокарда. Если преобладает воспалительный компонент миокарда с вовлечением перикарда, то правильнее говорить о перимиокар-

Острый перикардит — это воспалительное пора-

жение перикарда продолжительностью менее 4-6 недель с выпотом или без выпота в его полость. В 20-30% случаев острый перикардит осложняется рецидивами, когда после купирования первого эпизода и свободного от симптомов периода продолжительностью 4-6 недель развивается повторный эпизод острого перикардита в течение первых 18 месяцев [2-4].

Постоянный перикардит — это перикардит с непрерывно рецидивирующими симптомами заболевания, который встречается в среднем в 50% случаев среди пациентов с рецидивирующим течением [3, 4, 10].

К *хроническим перикардитам* относится перикардит длительностью более 3 месяцев [10].

Течение острого и рецидивирующего перикардита может осложниться *тампонадой сердца*. Это жизнеугрожающее состояние, связанное с быстро нарастающим перикардиальным выпотом и постепенным сдавлением сердца [5-8].

Отдаленным последствием постоянного и хронического перикардита может быть развитие констриктивного перикардита, когда происходят фибринозное утолщение и кальцификация париетального и, реже, висцерального листков перикарда, что может привести к нарушению диастолического наполнения сердца [11, 12].

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точные эпидемиологические данные в популяции по перикардиту отсутствуют, причем имеющиеся цифры ограничены только госпитализированными пациентами, в связи с чем отражают меньшинство случаев, так как многие больные с перикардитом не госпитализируются. Кроме этого, специфические симптомы перикардита нередко отсутствуют и часто маскируются под клиническую картину других заболеваний, из-за чего перикардиты не диагностируются.

Перикардит встречается во всех возрастных группах [13]. Мужчины в возрасте от 16 до 65 лет болеют острым перикардитом чаще, чем женщины [14]. По данным ряда эпидемиологических исследований, в Северной Америке и Западной Европе острый перикардит диагностируется в 0,2% случаев [15] среди пациентов, госпитализированных в стационар, и в 5% случаев среди пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи. У пациентов с подъемом сегмента ST перикардит подтверждается в 1% случаев. Смертность от острого перикардита в условиях стационара на фоне адекватной терапии составляет 1,1% и увеличивается у пожилых пациентов, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний и факторов риска [1].

Заболеваемость туберкулезным перикардитом зависит от степени эндемичности туберкулеза в регионе. В развитых странах его распространенность даже не достигает 4% [16], а в развивающихся составляет 70%, являясь основной причиной острых перикардитов [16–18]. Смертность при туберкулезном перикардите крайне высока и достигает 40%, несмотря на использование кортикостероидов, колхицина и противотуберкулезных препаратов, которые, по данным ряда исследований, плохо проникают в перикард [19]. Высокий уровень смертности (до 77%) отмечается среди пациентов с гнойным перикардитом, что связано с фульминантным (молниеносным) течением заболевания и быстрым развитием тампонады [20].

#### этиология

Этиологические факторы поражения перикарда можно разделить на инфекционные и неинфекционные [1, 21-23].

К инфекционным перикардитам, на долю которых приходится 14% случаев, относятся вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные. В развитых странах наиболее распространенными этиоло-

гическими агентами инфекционных перикардитов считаются вирусы [24]. Среди них выделяют герпесвирусы (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирусы, вирус герпеса 6-го типа), вирусы гриппа, краснухи, энтеровирусы, аденовирусы, вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19. Повышенная заболеваемость острым перикардитом наблюдается в холодное время года [25], сопровождается предшествующими желудочно-кишечными или гриппоподобными симптомами [26].

Самая распространенная форма бактериального перикардита — это туберкулезный перикардит, часто наблюдаемый у лиц с иммунодефицитом и ВИЧ-инфицированных больных [17]. В настоящее время частота других бактериальных перикардитов существенно снизилась и составляет 1–2% случаев. Среди возбудителей наиболее патогенным остается *S. aureus*, который становится причиной гнойного абсцесса перикарда и/или гнойного перикардита у 22–31% [27]. Гнойный перикардит встречается менее чем в 1% случаев [28] и вызывается стафилококками, стрептококками, пневмококками или грибами у пациентов с иммунодефицитом либо после оперативных торакальных вмешательств [27].

В редких случаях причиной перикардитов становятся грибки, такими как Histoplasma spp., Aspergillus spp., Blastomyces spp., Candida spp. Очень редко встречаются паразитарные перикардиты (Echinococcus spp., Toxoplasma spp.).

Неинфекционные причины перикардиальных поражений составляют около 15–20% всех случаев перикардитов [29].

В развитых странах, в том числе в России, растет частота посткардиотомных перикардитов, на долю которых приходится 8,9–20% случаев. Это связано с увеличением инвазивных вмешательств, таких как аортокоронарное шунтирование, имплантация искусственного водителя ритма, радиочастотная аблация, транскатетерная имплантация аортального клапана, реже чрескожные коронарные вмешательства [30–36].

Среди других неинфекционных причин перикардита следует отметить аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Стилла взрослых, системная склеродермия, синдром Шегрена, дерматомиозит/полимиозит, системные васкулиты и др. [21], а также первичный гипотиреоз, как аутоиммунный, так и послеоперационный [37], терминальную хроническую болезнь почек, первичные и вторичные новообразования перикарда, лучевую терапию при раке органов грудной клетки [38, 39]. Кроме этого, перикардит часто встречается при амилоидозе, диссекции аорты, легочной артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Лекарственные перикардиты встречаются редко.

Несмотря на многочисленные попытки установить причину перикардита, в большинстве случаев рутинные методы исследования не позволяют уточнить специфическую этиологию заболевания, поэтому та-

кие перикардиты называют «идиопатическими», хотя этот термин в действительности отражает неспособность установить конкретную причину заболевания. Считается, что многие случаи перикардитов имеют недиагностированное вирусное происхождение или связаны с иммунным ответом на вирус или другие патогенные микроорганизмы [40]. Самый низкий риск (менее 1%) развития констриктивного перикардита наблюдается при вирусном и идиопатическом перикардите, средний риск (2-5%) — при аутоиммунном, иммуно-опосредованном и паранеопластическом; а самый высокий (20-30%) — при бактериальном, особенно гнойном перикардите [1].

При выборе тактики ведения пациента важно не столько определять этиологический фактор, особенно в странах с малой распространенностью туберкулеза, сколько выявлять пациентов с повышенным риском развития осложнений заболевания. Неблагоприятный прогноз обусловливают такие факторы, как высокая температура (более 38°C), подострое течение (симптомы в течение нескольких дней без острого начала, большое количество выпота в полость перикарда), тампонада сердца и отсутствие ответа на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение 7 дней [1].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов при участии Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии [1] по диагностике и ведению заболеваний перикарда, для диагностики острого перикардита необходимо выявление по крайней мере 2 из 4 критериев:

- 1) боль в груди;
- 2) шум трения перикарда (≤33% случаев);
- 3) изменения электрокардиограммы (до 60% случаев):
- 4) новый или увеличивающийся перикардиальный выпот (до 60% случаев).

К дополнительным подтверждающим данным относят повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты крови, а также признаки воспаления перикарда, полученные с помощью визуализирующих методов.

Боль в груди является самой частой жалобой больных, она встречается в 85-90% случаев острого перикардита. Боль локализуется за грудиной и по своей характеристике и иррадиации может не отличаться от боли при остром инфаркте миокарда. Иногда боль носит невыраженный характер и проявляется в виде дискомфорта в груди. Отличительной особенностью болей при перикардите является ее продолжительность, часто носит постоянный характер, усиливается при глубоком дыхании и кашле, уменьшается в положении сидя с наклоном вперед.

Из-за вовлечения *n. phrenicus* у пациентов возникает икота, при этом характерны иррадиация болей в правую лопатку и частое поверхностное дыхание. Практически всегда при остром перикардите присутствует одышка, которая обусловлена развитием диастолической дисфункции левого и правого желудочков. Для острого перикардита характерно повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр, однако в ряде случаев подъем температуры может отсутствовать. Следует подчеркнуть, что в диагностике перикардита лихорадка должна рассматриваться только в совокупности с другими симптомами.

Между острым и рецидивирующим перикардитом нет четких различий в клинической картине, каждый последующий рецидив идентичен предыдущему, и часто предвестники обострения появляются за несколько дней до очередного эпизода рецидива. Для постановки диагноза рецидивирующего перикардита необходим свободный от симптомов период от 4 до 6 недель и больше с последующим рецидивом. При этом частой причиной рецидивов является недостаточное лечение первого эпизода.

Особо следует обратить внимание на то, что немалое количество пациентов с выпотом в перикард не имеют симптомов, и перикардиальный выпот обнаруживается на рентгено- или эхокардиограмме, выполненных по другому поводу. Классическими симптомами при умеренных выпотах являются одышка при нагрузке вплоть до ортопноэ, боль за грудиной и/или прекардиальной области, которые характеризуются как чувство распирания или наполнения. Неспецифические симптомы, такие как тошнота, дисфагия, охриплость голоса, икота, отражают компрессионный эффект перикардиального выпота на расположенные рядом анатомические структуры.

При развитии тампонады сердца ключевым симптомом является парадоксальный пульс, который связан с увеличенной взаимозависимостью желудочков, когда общий объем камер сердца оказывается фиксированным и любые изменения объема в одной части сердца ведут к противоположным изменениям в другой. Развитие тампонады сердца определяется не только количеством экссудата, но и скоростью накопления жидкости. Если жидкость накапливается медленно, то тампонада сердца может не сформироваться даже при большом количестве перикардиального выпота.

#### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Никаких специфических биомаркеров для перикардита не существует. Повышение уровня маркеров воспаления, в первую очередь С-реактивного белка (СРБ), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и повышение количества лейкоцитов встречается в 80% случаев. Однако эти маркеры не являются чувствительными или специфичными для острого перикардита, а лишь подтверждают наличие воспалительного заболевания, причем их динамика отражает активность заболевания и эффективность лечения [41].

Однако определение высокочувствительного СРБ позволяет выявить пациентов с более высоким риском развития рецидивов. У 30% пациентов с перикардитом наблюдается повышение кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда — КФК-МВ и тропонина, что подтверждает сопутствующее поражение субэпикардиального миокарда [24]. У пациентов с миоперикардитом/перимиокардитом, в отличие от острого коронарного синдрома, повышение уровня тропонина не является прогностически неблагоприятным маркером.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Изменения на ЭКГ зависят от воспаления висцерального листка перикарда и прилегающих к нему участков миокарда, так как париетальный перикард электрически инертен. Характерные изменения на ЭКГ наблюдаются приблизительно в 60% случаев [42]. В классическом варианте можно выделить 4 стадии изменений на ЭКГ.

Стадия 1 соответствует началу острого периода, электрокардиографические изменения сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Конкордантный подъем сегмента ST в сочетании с положительным зубцом Т и депрессией сегмента PQ или PR, что свидетельствует о повреждении предсердий, являются специфичными электрокардиографическими признаками при перикардите.

Стадия 2, когда сегмент ST возвращается на изоэлектрическую линию.

Стадия 3 характеризуется формированием отрицательного зубца Т, продолжается от нескольких дней до нескольких недель и месяцев.

Стадия 4 — полная нормализация ЭКГ, однако нельзя с уверенностью предсказать время ее наступления.

Изменения ЭКГ могут быть диффузными или локализованными. Депрессия сегмента PQ бывает единственным электрокардиографическим признаком, а прогрессивное снижение амплитуды зубцов комплекса QRS свидетельствует об увеличении объема экссудата. На фоне развития миокардиального фиброза могут появляться разнообразные нарушения ритма и проводимости [43].

## Изменения при ультразвуковом исследовании сердца

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с допплер-эхоКГ является неотъемлемым и часто единственным визуализирующим методом диагностики заболеваний перикарда [44, 45]. Перикард обычно визуализируется во всех стандартных эхокардиографических позициях как тонкая, менее 3 мм, и плотная гиперэхогенная линейная структура, окружающая сердце. Утолщение перикарда ≥3 мм с 95% чувствительностью и 86% специфичностью [46] позволяет диагностировать констриктивный перикардит. Обнаружение участков адгезии, которые при двухмерной эхокардиографии проявляются втяжением перикарда вслед за миокардом во время систолы без изменения эхонегативного пространства между ними, подтверждает диагноз констриктивного перикардита. Наличие

распространенных участков адгезии перед легочной артерией и за боковой стенкой левого желудочка свидетельствует о генерализованном утолщении листков перикарда.

При неудовлетворительной визуализации перикарда при трансторакальной эхоКГ используют чреспищеводную эхоКГ (ЧП эхоКГ), которая является более чувствительной и позволяет точнее измерить толщину перикарда.

Ранним признаком констриктивного перикардита служит парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, что проявляется выемкой в раннюю диастолу при определении движения МЖП в М-режиме. Это напоминает нарушения сокращения-расслабления миокарда, наблюдаемые при блокаде левой ножки пучка Гиса или электростимуляции правого желудочка. Данный признак имеет чувствительность 62%, а специфичность 93% [47].

При допплер-эхоКГ классическим является рестриктивный характер трансмитрального кровотока в ЛЖ, который характеризуется очень быстрым и продолжительным ранним диастолическим наполнением [22]. Профили трансмитрального и транстрикуспидального кровотока при импульсно-волновой допплерографии зависят от фаз дыхания: обычно прирост пиковой скорости крови (Е) на вдохе составляет ≥25% по сравнению с выдохом. При констриктивном перикардите на вдохе пиковая скорость крови (Е) уменьшается, а время изометрического расслабления желудочков (IVRT) увеличивается, на выдохе атриовентрикулярный кровоток возвращается к нормальным значениям. Этот признак обладает 85% чувствительности и 90% специфичности [46]. Аналогичный кровоток, но с более выраженными скоростными показателями, определяется и в легочных венах [47].

При тканевой допплерографии выявляемый феномен annulus reversus свидетельствует о выраженной констрикции. При этом ранняя диастолическая скорость движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (медиальная е') выше, чем ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца (латеральная е').

Тканевая допплерография с анализом скорости движения стенок сердца с помощью технологии speckle tracking в двумерном режиме используется для дифференциальной диагностики перикардита и рестриктивной кардиомиопатии. При констриктивном перикардите глобальная продольная деформация и ранняя диастолическая скорость обычно сохранены или увеличиваются по мере прогрессирования заболевания. В это же время при рестриктивной кардиомиопатии или заболеваниях миокарда происходит снижение этих показателей [22].

Эхокардиография позволяет получить косвенную количественную оценку перикардиального выпота, который как основной перикардиальный синдром встречается в 50–65% случаев поражения перикарда [1, 15]. В норме в полости перикарда содержится 10–50 мл жидкости, относящейся к ультрафильтрату плазмы, визуализируется только в систолу. Перикар-

диальный выпот оценивается при измерении эхосвободного пространства между листками перикарда в сантиметрах в конце диастолы в парастернальной позиции по длинной и короткой осям левого желудочка.

Воспалительный процесс перикарда ведет к формированию экссудата в полости перикарда. Выделяют:

малый перикардиальный выпот, когда расхождение листков перикарда менее 10 мм, что соответствует примерно 300 мл выпота;

умеренный — расхождение листков перикарда на 10-20 мм — около 500 мл выпота;

большой — расхождение листков перикарда на 21–25 мм — обычно соответствует более 700 мл выпота:

очень большой — расхождение листков перикарда более 25 мм; создаются условия для чрезмерных колебательных движений сердца, развивается симптом «качающегося сердца».

Большое количество перикардиальной жидкости соответствует более высокому риску осложнений.

Тампонада сердца легко диагностируется при эхоКГ. Как правило, размеры полостей предсердий и желудочков небольшие из-за недостаточного их диастолического наполнения кровью. При этом во время вдоха размер ПЖ увеличивается, а размер ЛЖ уменьшается, и наоборот, во время выдоха ПЖ уменьшается, а ЛЖ увеличивается в размерах. Данная желудочковая взаимозависимость определяется не только при тампонаде сердца, но и при констриктивном перикардите. Во время диастолы визуализируется компрессия правого желудочка (ПЖ) или его коллабирование в тяжелых случаях. Коллабирование правого предсердия (ПП) наблюдается в систолу. Нижняя полая вена расширена из-за высокого давления в ПП и значимо не спадается на высоте вдоха. При допплеровском исследовании максимальная скорость трансмитрального пика Е уменьшается более чем на 30% во время первого сокращения после вдоха, а максимальная скорость транстрикуспидального пика Е падает более чем на 60% во время первого сердечного сокращения после выдоха.

Несмотря на диагностическую значимость эхокардиографических показателей, ни один из них даже в комбинации не является патогномоничным для перикардита [48]. Диагноз констриктивного перикардита, так же как и тампонады сердца, основывается прежде всего на клинических данных. Тем не менее всестороннее эхокардиографическое исследование несет важную информацию и, при отсутствии изменений, практически исключает диагноз перикардита.

Другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) сердца с кардиосинхронизацией и внутривенным контрастированием камер сердца и сосудов в артериальную фазу и магнитнорезонансная томография (МРТ), позволяют получить дополнительную морфологическую и гемодинамическую информацию [45], особенно в случае

неудовлетворительной визуализации при эхокардиографическом исследовании [48], могут обнаруживать форму начального обратимого констриктивного перикардита, позволяя назначать медикаментозную противовоспалительную терапию, снижая необходимость операции.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Первой нефармакологической рекомендацией для пациентов является резкое ограничение физической активности до обычного «сидячего образа жизни», пока не исчезнет симптоматика и не нормализуется уровень СРБ, что в типичных случаях составляет несколько дней [1]. Профессиональным спортсменам следует возвращаться к тренировкам только после разрешения симптоматики и нормализации диагностических показателей (СРБ, ЭКГ и данных эхокардиограммы), минимальный срок ограничения — 3 месяца от начала заболевания.

Противовоспалительная терапия является краеугольным камнем лечения острого перикардита.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рекомендуются на основании клинического опыта, хотя ни одно рандомизированное клиническое исследование не доказало их эффективности при остром перикардите. Ацетилсалициловая кислота (АСК), ибупрофен и колхицин признаны основными препаратами для лечения острого неспецифического перикардита [49].

Препаратом первого выбора является АСК в дозе от 750 до 1000 мг каждые 8 ч, особенно пациентам с сопутствующей ишемической болезнью сердца, которые уже используют АСК как антитромбоцитарное средство [50]. Терапия АСК в больших дозах продолжается до нормализации температуры, как правило, в течение 1-2 нед. После нормализации температуры при сохраняющихся каких-либо симптомах терапия АСК продолжается в дозе 500 мг каждые 8 ч в течение недели, а затем сокращается до 250 мг два раза в сутки в течение 2 нед. При непереносимости АСК назначается пероральный ибупрофен в дозе 600-800 мг каждые 8 ч до полного исчезновения любых проявлений перикардита, продолжительность лечения 1-2 нед для неосложненных случаев.

Для лечения рецидивирующего перикардита также используются НПВП: ибупрофен, АСК [51] в тех же дозах, что и в терапии острого перикардита, но курс существенно продолжительнее. Кроме ибупрофена можно использовать пероральный индометацин в дозе 50 мг каждые 8 ч.

НПВП увеличивают риск развития желудочнокишечных кровотечений, в связи с чем обязательно проведение гастропротекции начиная с первых часов лечения острого перикардита.

Колхицин рекомендуется пациентам с острым перикардитом в дополнение к АСК или другим НПВП [52] для улучшения ответа на медикаментозную терапию и снижения риска рецидива. Используют колхицин без нагрузочной дозы в низких дозировках,

с учетом возраста и веса пациента, т.е. 0,5 мг один раз в день, если масса тела менее 70 кг, или 0,5 мг дважды в день, если масса тела 70 кг и более. Курс длится до полного исчезновения клинической симптоматики и нормализации СРБ на уровне <3,0 г/л, как правило, в течение не менее 6 мес [24, 43, 52]. Более длительный прием колхицина и постепенная отмена препарата позволяют дополнительно снизить риски развития рецидива [43, 52].

При рецидивирующем перикардите колхицин применяется в низких дозах либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с НПВП.

Наиболее распространенным побочным эффектом колхицина является желудочно-кишечная непереносимость, приводящая к прекращению приема препарата у 5–8% пациентов [52].

Глюкокортикостероиды. Глюкокортикостероиды (ГКС) следует использовать для лечения острого перикардита у пациентов с противопоказаниями к лечению АСК или НПВП, при недостаточном эффекте других противовоспалительных средств или по специфическим показаниям (например, при перикардите, ассоциированном с ингибитором иммунной системы, перикардите, ассоциированном с аутоиммунными заболеваниями).

Терапия ГКС в низких дозах с учетом массы тела (преднизолон 0,2–0,5 мг/кг или в эквивалентных дозах другие кортикостероиды) уменьшает риск развития рецидивов или осложнений лечения, госпитализаций и побочных эффектов по сравнению с высокими дозами (например, преднизолон 1,0 мг/кг в сутки) [48].

Терапия ГКС быстро купирует симптомы перикардита. Тем не менее для уменьшения риска рецидивов и, тем более, при рецидивирующем перикардите необходимо медленное снижение дозы ГКС. Каждое уменьшение дозы должно происходить только у бессимптомных пациентов или с уровнем СРБ <3,0 мг/л [43, 48]. В случае рецидивов следует приложить все усилия, чтобы не увеличивать дозу или не возобновлять кортикостероидную терапию [1].

Прием ГКС часто приводит к формированию стероидной зависимости и нежелательных побочных явлений. В случае развития стероидрезистентности и стероидзависимости рекомендовано рассмотреть возможность стероид-сберегающей терапии в комбинации с азатиоприном, внутривенными иммуноглобулинами или блокаторами рецептора интерлейкина-1. Данные препараты могут рассматриваться как препараты выбора в случаях подтвержденного неинфекционного, зависимого от кортикостероидов, рецидивирующего перикардита, не отвечающего на колхицин, после тщательной оценки рисков и пользы, иногда после консультации междисциплинарными экспертами, включая иммунологов и/или ревматологов.

Применение азатиоприна в стандартных дозах от 1 до 3 мг/кг в сутки в сочетании с ГКС наиболее эффективно при аутоиммунном генезе перикардита. К наиболее частым побочным явлениям относятся

умеренное повышение аминотрансфераз, лейкопения, диспепсия.

Антагонист рецепторов IL-1 анакинра доказал свою эффективность при рецидивирующем перикардите [53]. По данным регистра International Registry of Anakinra for Pericarditis, назначение анакинры больным с рецидивирующим перикардитом (n=224) снижает риск рецидива заболевания в 6 раз, госпитализаций в стационар — в 7 раз, в блок интенсивной терапии — в 11 раз, а также сокращает потребность в ГКС с 80 до 27% [54].

Внутривенный иммуноглобулин широко применяется при лечении аутоиммунных заболеваний и характеризуется хорошим профилем безопасности. Однако эффект от терапии непродолжительный. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина при перикардите ограничен, поэтому для обоснования возможности назначения данной терапии необходимо провести рандомизированные клинические исследования.

Другие иммуносупрессивные средства (например, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, гидроксихлорохин, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО)) используются эпизодически.

Специфическое антимикробное лечение в соответствии с этиологическим агентом заболевания показано при гнойном перикардите — редком, но потенциально опасном для жизни заболевании, которое, однако, при адекватной терапии имеет хороший прогноз [55]. Внутривенная антимикробная терапия до получения результатов посевов назначается эмпирически. Для профилактики осумкования, что обычно встречается при гнойном перикардите, необходимо своевременное дренирование полости перикарда. Также возможно проведение внутриперикардиального тромболизиса на ранних стадиях заболевания [56]. Хирургическое лечение часто является единственным верным способом терапии.

Лечение туберкулезного перикардита направлено, в первую очередь, на снижение активности туберкулезного процесса, устранение тампонады сердца и проявлений сердечной недостаточности, а также на предотвращение осложнений, таких как ремоделирование перикарда и развитие констриктивного перикардита [20]. В связи с плохим проникновением лекарственных препаратов в перикардиальную жидкость лечение рифампицином, изониазидом, пиразинамидом или этамбутолом следует продолжать как минимум в течение 2 месяцев, с переходом на изониазид и рифампицин до 6 мес терапии [57].

Кроме достаточной антибактериальной терапии, снизить риск развития констрикции с 30 до 15% могут внутриперикардиальное введение урокиназы, добавление колхицина и преднизолона в высоких дозах в течение 6 нед, а также своевременный перикардиоцентез [58, 59]. Однако терапию преднизолоном не следует назначать ВИЧ-инфицированным, ввиду имеющихся данных о росте онкологических заболеваний у них на фоне этой терапии [60].

Специфическое противовирусное лечение показано при перикардите, ассоциированном с документированной вирусемией, особенно у пациентов с иммунодефицитом.

Лечение тампонады сердца заключается в дренировании перикарда под контролем визуализирующих методик [61]. Оптимальным местом дренирования перикарда под контролем эхоКГ должна быть точка, где максимальное количество выпота прилежит к грудной клетке и нет риска повреждения внутренних органов. Наиболее частым и серьезным осложнением перикардиоцентеза является повреждение и перфорация миокарда. Хирургическое подмечевидное дренирование с формированием перикардиального окна для обеспечения пролонгированного оттока жидкости из полости перикарда целесообразно проводить у пациентов с внутрибрюшинным кровотечением и пациентов со свернувшимся гемоперикардом, а также там, где ожидаются большой выпот и рецидив тампонады сердца [62].

Перикардэктомия должна рассматриваться у пациентов с хроническим рецидивирующим экссудативным перикардитом с низким качеством жизни или рефрактерной болью в груди, несмотря на оптимальную продолжительность наилучшей медикаментозной терапии [63]. Показания и сроки проведения перикардэктомии по-прежнему представляют собой сложные задачи, поскольку клинические данные накапливаются только в последние годы [63, 64]. После перикардэктомии внутрисердечная гемодинамика восстанавливается у 60% больных [65], боль обычно значительно уменьшается, но остаточная боль в груди может сохраняться и после операции. Оперативная смертность достигает 10-20%, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, предоперационной почечной недостаточностью, облучением грудной клетки и предшествующим кардиохирургическим вмешательством [65, 66].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на большое количество новых данных, клинические исследования по изучению течения и подходов к лечению перикардитов продолжаются. С целью улучшения прогноза жизни больных необходимо продолжать исследования диагностических и терапевтических возможностей с реализацией индивидуального подхода к каждому пациенту.

Финансирование исследования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов, фирм-производителей изделий и аппаратов медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K.,

Tomkowski W. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36(42): 2921–2964, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318.

- 2. Ismail T.F. Acute pericarditis: update on diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(1): 48–51, https://doi.org/10.7861/clinmed.cme.20.1.4.
- **3.** Tuck B.C., Townsley M. M. Clinical update in pericardial diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33(1): 184–199, https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.003.
- **4.** Imazio M., Gribaudo E., Gaita F. Recurrent pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 59(4): 360–368, https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.10.001.
- **5.** Hoit B.D. Pericardial effusion and cardiac tamponade in the new millennium. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(7): 57, https://doi.org/10.1007/s11886-017-0867-5.
- **6.** Bari G., Érces D., Varga G., Szűcs S., Bogáts G. Pathophysiology, clinical and experimental possibilities of pericardial tamponade. *Orv Hetil* 2018; 159(5): 163–167, https://doi.org/10.1556/650.2018.30958.
- **7.** Goldstein J. A. Cardiac tamponade in the interventional era: a paradigm shift in etiology and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 95(3): 387–388, https://doi.org/10.1002/ccd.28764.
- **8.** Vakamudi S., Ho N., Cremer P.C. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 59(4): 380–388, https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.12.009.
- **9.** Saricam E., Saglam Y., Hazirolan T. Clinical evaluation of myocardial involvement in acute myopericarditis in young adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 129, https://doi.org/10.1186/s12872-017-0564-8.
- **10.** Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал* 2019; 24(11): 155–163. Myachikova V. Yu., Titov V.A., Maslyanskiy A.L., Moiseeva O.M. Idiopathic recurrent pericarditis a paradigm shift? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2019; 24(11): 155–163.
- **11.** Gentry J., Klein A.L., Gellis C.L. Transient constrictive pericarditis: current diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(5): 41, https://doi.org/10.1007/s11886-016-0720-2.
- **12.** Miranda W.R., Oh J.K. Effusive-constrictive pericarditis. *Cardiol Clin* 2017; 35(4): 551–558, https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.008.
- **13.** Schwier N.C., Cornelio C.K., Epperson T.M. Managing acute and recurrent idiopathic pericarditis. *JAAPA* 2020; 33(1): 16–22, https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000615468.46936.6d.
- **14.** Obihara N.J., Walters E., Lawrenson J., Garcia-Prats A.J., Hesseling A.C., Schaaf H.S. Tuberculous pericardial effusions in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(4): 346–349, https://doi.org/10.1093/jpids/pix087.
- **15.** Chiabrando J.G., Bonaventura A., Vecchié A., Wohlford G.F., Mauro A.G., Jordan J.H., Grizzard J.D., Montecucco F., Berrocal D.H., Brucato A., Imazio M., Abbate A. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(1): 76–92, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.021.
- **16.** Isiguzo G., Du Bruyn E., Howlett P., Ntsekhe M. Diagnosis and management of tuberculous pericarditis: What is new? *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(1): 2, https://doi.org/10.1007/s11886-020-1254-1.
- **17.** Noubiap J.J., Agbor V.N., Ndoadoumgue A.L., Nkeck J.R., Kamguia A., Nyaga U.F., Ntsekhe M. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart* 2019; 105(3): 180–188, https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018–313922.

- **18.** Isiguzo G., Du Bruyn E., Howlett P., Ntsekhe M. Diagnosis and management of tuberculous pericarditis: what is new? *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(1): 2, https://doi.org/10.1007/s11886-020-1254-1.
- **19.** Xie D., Cheng B., Sheng Y., Jin J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous pericarditis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(22): 4411–4418.
- **20.** Pasipanodya J.G., Mubanga M., Ntsekhe M., Pandie S., Magazi B.T., Gumedze F., Myer L., Gumbo T., Mayosi B.M. Tuberculous pericarditis is multibacillary and bacterial burden drives high mortality. *EBioMedicine* 2015; 2(11): 1634–1639, https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.034.
- **21.** Kumar N., Pandey A., Jain P., Garg N. Acute pericarditis-associated hospitalization in the USA: a nationwide analysis, 2003–2012. *Cardiology* 2016; 135(1): 27–35, https://doi.org/10.1016/10.1159/000445206.
- **22.** He Y., Sawalha A. H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(5): 490–497, https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522.
- **23.** Zipes D., Libby P., Bonow R., Mann D., Tomaselli G. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 2-Volume Set.* 11<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- **24.** Galluzzo A., Imazio M. Advances in medical therapy for pericardial diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16(9): 635–643, https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1510315.
- **25.** Mager A., Berger D., Ofek H., Hammer Y., lakobishvili Z., Kornowski R. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol* 2018; 270: 197–199, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.128.
- **26.** Hammer Y., Bishara J., Eisen A., lakobishvili Z., Kornowski R., Mager A. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol* 2017; 40(11): 1152–1155, https://doi.org/10.1002/clc.22804.
- **27.** Rey F., Delhumeau-Cartier C., Meyer P., Genne D. Is acute idiopathic pericarditis associated with recent upper respiratory tract infection or gastroenteritis? A case-control study. *BMJ Open* 2015; 5(11): e009141, https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009141.
- **28.** Chetrit M., Xu B., Kwon D.H., Ramchand J., Rodriguez R.E., Tan C.D., Jellis C.L., Johnston D.R., Renapurkar R.D., Cremer P.C., Klein A.L. Imaging guided therapies for pericardial diseases. *J Am Coll Cardiol* Imaging 2019, https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.08.027.
- **29.** Zmora I., Wiener-Well Y., Alpert E.A. A case of purulent pneumococcal pericarditis. *Am J Emerg Med* 2019; 37(5): 1006. e5–1006.e7, https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.02.013.
- **30.** McNamara N., Ibrahim A., Satti Z., Ibrahim M., Kiernan T.J. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. *Future Cardiol* 2019; 15(2): 119–126, https://doi.org/10.2217/fca-2017-0102.
- **31.** Gouriet F., Levy P.Y., Casalta J.P., Zandotti C., Collart F., Lepidi H., Cautela J., Bonnet J.L., Thuny F., Habib G., Raoult D. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med* 2015; 128(7): 784.e1–784.e8, https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.040.
- **32.** Llubani R., Bohm M., Imazio M., Fries P., Khreish F., Kindermann I. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2018; 2(4): yty107, https://doi.org/10.1093/ehjcr/yty107.
- **33.** Lehto J., Gunn J., Karjalainen P., Airaksinen J., Kiviniemi T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: the Finland postpericardiotomy syndrome study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(5): 1324–1329, https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.031.
- **34.** Yukumi S., Ichiki H., Funada J., Suzuki H., Morimoto M., Fujita T., Izumi N., Abe M. Postcardiac injury syndrome following vascular interventional radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrilla-

- tion. Respir Med Case Rep 2015; 15: 89–91, https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.03.008.
- **35.** Han J., Zhang Y., Zhou D., Zhang B., Wu T., Zheng L. Uncommon presentation of postcardiac injury syndrome induced by radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: only pulmonary parenchymal inflammation. *J Cardiol Cases* 2016; 14(1): 17–20, https://doi.org/10.1016/j.jccase.2016.03.002.
- **36.** Paiardi S., Cannata F., Ciccarelli M., Voza A. Post-cardiac injury syndrome: an atypical casefollowing percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med* 2017; 35(12): 1985.e1–1985.e2, https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.005.
- **37.** Li W., Sun J., Yu Y., Wang Z.Q., Zhang P.P., Guo K., Chen M.T., Li Y. G. Clinical features of post cardiac injury syndrome following catheter ablation of arrhythmias: systematic review and additional cases. *Heart Lung Circ* 2019; 28(11): 1689–1696, https://doi.org/10.1016/j. hlc.2018.09.001.
- **38.** Chahine J., Ala C.K., Gentry J.L., Pantalone K.M., Klein A.L. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart* 2019; 105(13): 1027–1033, https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018–314528.
- **39.** Ghosh A.K., Crake T., Manisty C., Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 60.
- **40.** Imazio M., Colopi M., De Ferrari G. M. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020; 106(8): 569–574, https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315852.
- **41.** Brucato A., Imazio M., Cremer P.C., Adler Y., Maisch B., Lazaros G., Gattorno M., Caforio A.L.P., Marcolongo R., Emmi G., Martini A., Klein A. L. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med* 2018; 13(6): 839–844, https://doi.org/10.1007/s11739–018–1907-x.
- **42.** Chang S. A. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin* 2017; 35(4): 615–622, https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.013.
- **43.** Welch T.D. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart* 2018; 104(9): 725–731, https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017–311683.
- **44.** Imazio M., Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin* 2017; 35(4): 505–513, https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.07.004.
- **45.** Chetrit M., Xu B., Verma B.R., Klein A. L. Multimodality imaging for the assessment of pericardial diseases. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(5): 41, https://doi.org/10.1007/s11886-019-1115-y.
- **46.** Akiyama K., Itatani K., Yamashita A., Sawa T. Visualization of suppressed intraventricular flow by constrictive pericarditis. *J Clin Anesth* 2017; 42: 40–41, https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.08.013.
- **47.** Alajaji W., Xu B., Sripariwuth A., Menon V., Kumar A., Schleicher M., Isma'eel H., Cremer P.C., Bolen M.A., Klein A.L. Noninvasive multimodality imaging for the diagnosis of constrictive pericarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11(11): e007878, https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007878.
- **48.** Cremer P.C., Kumar A., Kontzias A., Tan C.D., Rodriguez E.R., Imazio M, Klein A. L. Complicated pericarditis understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(21): 2311–2328, https://doi.org/10.1016/j. jacc.2016.07.785.
- **49.** Smilde B.J., Woudstra L., Fong Hing G., Wouters D., Zeerleder S., Murk J.L., van Ham M., Heymans S., Juffermans L.J., van Rossum A.C., Niessen H.W., Krijnen P.A., Emmens R.W. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol* 2016; 216: 58–65, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.144.
- **50.** Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasen-

- fuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320.
- **51.** Schwier N., Tran N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin therapy for the treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Pharmaceuticals* (*Basel*) 2016; 9(2): E17, https://doi.org/10.3390/ph9020017.
- **52.** Maestroni S., Imazio M., Valenti A., Assolari A., Brucato A. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol* 2017; 229: 42, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.031.
- **53.** Brucato A., Imazio M., Gattorno M., Lazaros G., Maestroni S., Carraro M., Finetti M., Cumetti D., Carobbio A., Ruperto N., Marcolongo R., Lorini M., Rimini A., Valenti A., Erre G.L., Sormani M.P., Belli R., Gaita F., Martini A. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(18): 1906–1912, https://doi.org/10.1001/jama.2016.15826.
- **54.** Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.M., Cremer P.C., Mardigyan V., Maestroni S., Luis S.A., Lopalco G., Emmi G., Lotan D., Marcolongo R., Lazaros G., De Biasio M., Cantarini L., Dagna L., Cercek A.C., Pivetta E., Varma B., Berkson L., Tombetti E., Iannone F., Prisco D., Caforio A.L.P., Vassilopoulos D., Tousoulis D., De Luca G., Giustetto C., Rinaldi M., Oh J.K., Klein A.L., Brucato A., Adler Y. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: the IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol* 2019, https://doi.org/10.1177/2047487319879534.
- **55.** Doctor N.S., Shah A.B., Coplan N., Kronzon I. Acute Pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 59(4): 349–359, https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.12.001.
- **56.** Garin A., Bavozet F. Metropolitan W135 meningococcal compressive pericarditis treated with intrapericardial fibrinolysis. *BMJ Case Rep* 2018, https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225080.
- **57.** Agbor V.N., Essouma M., Ntusi N.A.B., Nyaga U.F., Bigna J.J., Noubiap J.J. Heart failure in sub-Saharan Africa: a contemporaneous systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 257: 207–215, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.048.
- **58.** Liebenberg J., van der Bijl P. A «vanishing», tuberculous, pericardial effusion. *Korean Circ J* 2016; 46(6): 879–881, https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.879.
- **59.** Wiyeh A.B, Ochodo E.A., Wiysonge C.S., Kakia A., Awotedu A.A., Ristic A., Mayosi B. A systematic review of the efficacy and safety of intrapericardial fibrinolysis in patients with pericardial

- effusion. *Int J Cardiol* 2018; 250: 223–228, https://doi.org/10.1016/j. ijcard.2017.10.049.
- **60.** Wiysonge C.S., Ntsekhe M., Thabane L., Volmink J., Majombozi D., Gumedze F., Pandie S., Mayosi B. M. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD000526, https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526.pub2.
- **61.** Volk L., Lee L.Y., Lemaire A. Surgical pericardial drainage procedures have a limited diagnostic sensitivity. *J Card Surg* 2019; 34(12): 1573–1576, https://doi.org/10.1111/jocs.14337.
- **62.** Langdon S.E., Seery K., Kulik A. Contemporary outcomes after pericardial window surgery: impact of operative technique. *J Cardiothorac Surg* 2016; 11(1): 73, https://doi.org/10.1186/s13019-016-0466-3.
- **63.** Gatti G., Fiore A., Ternacle J., Porcari A., Fiorica I., Poletti A., Ecarnot F., Bussani R., Pappalardo A., Chocron S., Folliguet T., Perrotti A. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a risk factor analysis for early and late failure. *Heart Vessels* 2020; 35(1): 92–103, https://doi.org/10.1007/s00380-019-01464-4.
- **64.** Gillaspie E.A., Stulak J.M., Daly R.C., Greason K.L., Joyce L.D., Oh J., Schaff H.V., Dearani J.A. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152(2): 448–458, https://doi.org/10.1016/j. jtcvs.2016.03.098.
- **65.** Nozohoor S., Johansson M., Koul B., Cunha-Goncalves D. Radical pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Card Surg* 2018; 33(6): 301–307, https://doi.org/10.1111/jocs.13715.
- **66.** Murashita T., Schaff H.V., Daly R.C., Oh J.K., Dearani J.A., Stulak J.M., King K.S., Greason K.L. Experience with pericardiectomy for constrictive pericarditis over eight decades. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(3): 742–750, https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.063.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **О. Е. Вилкова**, к. м. н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н.Ю. Григорьева,** д. м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **А. А. Стрельцова,** студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минэдрава России;
- **Д. В. Соловьева,** студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

**Для контактов:** Вилкова Ольга Евгеньевна, e-mail: vilkann@yandex.ru

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОПОТОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМОИНГАЛЯЦИОННОЙ ТРАВМОЙ

**УЛК: 616-08-35** 14.01.20 - анестезиология-реаниматология; 14.01.15 – травматология и ортопедия Поступила 20.02.2020 г.

#### О.В. Военнов\*, В.И. Загреков, И.Ю. Арефьев, А.П. Фролов

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

Лечение пациентов с критическими ожогами является весьма сложной и важной междисциплинарной медицинской проблемой. Существенным фактором, отягощающим течение ожоговой болезни, является термоингаляционная травма, запускающая целый каскад патологических процессов, и приводящих к развитию острой дыхательной недостаточности.

В обзоре приведены данные об особенностях дыхательной недостаточности у пациентов с термоингаляционной травмой, о механизмах терапевтического действия высокопоточной оксигенотерапии. Рассмотрены ее преимущества и недостатки в сравнении с другими методами лечения дыхательной недостаточности, а также описаны перспективы указанного метода в лечении пациентов с термоингаляционной травмой.

Ключевые слова: термоингаляционная травма; острая дыхательная недостаточность; гипоксемия; кислородотерапия; высокопоточная оксигенотерапия.

## THE POSSIBILITY OF HIGH FLOW OXYGEN THERAPY APPLICATION FOR PATIENTS WITH THERMAL INHALATION INJURY

#### O.V Voennov\*, V.I. Zagrekov, I.Y. Arefiev, A.P. Frolov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Treatment of patients with critical burns is a very complex and important interdisciplinary medical problem. A significant factor aggravating the course of burn disease in the phase of burn shock and toxemia, of course, is thermal inhalation injury triggering a cascade of pathological processes leading to the development of acute respiratory failure as part of multiorgan failure syndrome.

The proposed review presents the data on the characteristics of respiratory failure in patients with thermal inhalation injury, mechanisms of therapeutic action of high flow oxygen therapy, its advantages and disadvantages compared with other methods of treatment of respiratory failure, and some potential future applications of this technique in treatment of patients with thermal inhalation injury are described in the article.

Key words: thermoinhalation injury; acute respiratory failure; hypoxemia; oxygen therapy; high-flow oxygen therapy.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Термические повреждения дыхательных путей всегда отягощают течение ожоговой травмы и ухудшают прогноз в связи с развитием острой дыхательной недостаточности. Разработка алгоритмов лечения и внедрение новых технологий коррекции дыхательной недостаточности являются актуальным направлением в интенсивной терапии пациентов с тяжелой термической, в том числе термоингаляционной травмой. Грамотное использование современных технологий лечения острой дыхательной недостаточности может повлиять на прогноз для указанной категории пациентов.

#### ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕР-МОИНГАЛЯЦИОННОЙ ТРАВМОЙ

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) — клинический синдром тяжелого и быстро развивающе-

гося нарушения дыхания и газообмена, сопровождающийся артериальной гипоксемией и гиперкапнией, несмотря на максимальное напряжение компенсаторных систем организма.

Диагностическими критериями острой дыхательной недостаточности являются значения парциального давления кислорода в крови ( $pO_2$ ) менее 80 мм рт.ст. и парциального давления углекислого газа  $(pCO_2)$  более 45 мм рт.ст., а также клинические признаки — тахипноэ, удушье, цианоз и др. Нарушения газового состава крови сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями во всех органах и системах [1].

По механизмам развития выделяют вентиляционную (гиперкапническую) и паренхиматозную (гипоксемическую) ОДН. Вентиляционная ДН формируется в результате снижения альвеолярной вентиляции и сопровождается значительным повышением рСО2,

а впоследствии — артериальной гипоксемией и респираторным ацидозом. Вентиляционная ОДН, как правило, возникает вследствие обструкции дыхательных путей, центральных, нервно-мышечных и торако-диафрагмальных нарушений.

Паренхиматозная ДН характеризуется в первую очередь прогрессирующей артериальной гипоксемией; при этом уровень углекислого газа в крови может быть нормальным или несколько повышенным. Паренхиматозная ОДН проявляется главным образом нарушением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану. Такая форма острой дыхательной недостаточности обусловлена значительным утолщением альвеоло-капиллярных мембран вследствие отека паренхимы легочной ткани и затруднением диффузии кислорода [1].

У пациентов с термической травмой может развиваться как паренхиматозная, так и вентиляционная ОДН, наблюдается и сочетание обоих механизмов. ОДН способна проявляться как компонент синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), вследствие шока или сепсиса. Также ОДН может быть следствием иных нарушений — пневмонии, дисфункции аппарата внешнего дыхания, нарушения вентиляционноперфузионных соотношений при шоках, гиповолемии, сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), артериальной гипотензии, травмы грудной клетки, при расстройствах сознания [2, 3].

Вместе с тем при термоингаляционной травме может отмечаться изолированная ОДН. Причинами ее становятся токсическое воздействие продуктов горения и высокой температуры на дыхательные пути и паренхиму легких. В результате развивается острая паренхиматозная дыхательная недостаточность — острый первичный респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В связи с отеком слизистой верхних дыхательных путей, бронхов и нарушением их проходимости формируется вентиляционная обструктивная дыхательная недостаточность [4, 5].

Термоингаляционная травма (ТИТ) — это повреждение слизистой оболочки дыхательных путей и/или легочной ткани, возникающее в результате воздействия термических и/или токсико-химических факторов.

ТИТ часто сопровождается термическим повреждением кожи, в том числе на лице, шее, в области грудной клетки. При сочетании ожогов кожи с ингаляционной травмой, отравлениями продуктами горения и общим перегреванием организма следует употреблять термин «многофакторное поражение» [6, 7].

Характерным для ингаляционного повреждения признаком является кашель с наличием копоти в мокроте. Пострадавшего беспокоят боли в горле, постоянное першение. Изменяется тембр голоса, появляется гнусавость, охриплость или осиплость вплоть до полной афонии. Саднящие загрудинные боли усиливаются при кашле, глубоком вдохе. Дыхание затруднено. Свистящие хрипы на вдохе и/или выдохе слышны на расстоянии. Цианоз кожных по-

кровов указывает на развитие тяжелой дыхательной недостаточности.

Под действием высокой температуры и дыма возникают покраснение склер, отек конъюнктивы и слезотечение. Сопутствующая интоксикация угарным газом, цианистыми соединениями, другими продуктами горения вызывает головную боль разной интенсивности, головокружение, сонливость, тошноту, рвоту. Учащаются дыхание и сердцебиение. Нередко нарушается сознание. Пострадавший может быть возбужденным, дезориентированным, пребывать в коматозном состоянии. Частичная обструкция дыхательных путей очень быстро (иногда в течение нескольких минут) становится полной и приводит к асфиксии [7, 8].

Кроме того, ингаляционная травма утяжеляет ожоговую болезнь и провоцирует развитие шока. У 20-75% пострадавших респираторная травма осложняется пневмонией. Из-за присоединения вторичной инфекции ожоги в области носоглотки отягощаются нагноительными процессами. Многофакторные поражения часто ведут к сепсису, СПОН. Респираторные осложнения и сепсис становятся причиной смерти 50% пациентов с сочетанными обширными повреждениями кожи и дыхательной системы. Тяжелая травма верхних отделов респираторного тракта приводит к хроническим трахеитам, стенозам трахеи, трахеомаляции. Иногда впоследствии развивается хроническая легочносердечная недостаточность. При глубоких и обширных (критических) ожогах, а также при термоингаляционной травме часто возникает выраженная эндогенная интоксикация, которая может стать причиной вторичного легочного повреждения и развития вторичного ОРДС [8-10].

Термоингаляционная травма всегда значительно усугубляет состояние пациентов и ассоциирована с худшим прогнозом [10, 11].

В зависимости от парциального напряжения кислорода и углекислого газа в крови выделяют три стадии острой дыхательной недостаточности.

I стадия — снижение  $pO_2$  до 70 мм рт.ст.,  $pCO_2$  не выше 45 мм рт.ст. (компенсированная стадия). Сопровождается ощущением нехватки воздуха, беспокойством пациента, иногда эйфорией. Кожные покровы бледные, слегка влажные, отмечается акроцианоз. Объективно: тахипноэ (ЧД 25–30 в минуту), тахикардия (ЧСС 100-110 в минуту), умеренное повышение АД.

II стадия — снижение  $pO_2$  до 60 мм рт.ст.,  $pCO_2$  увеличивается до 50 мм рт.ст. (стадия неполной компенсации). Развивается психомоторное возбуждение, пациенты жалуются на сильное удушье. Возможны спутанность сознания, галлюцинации, бред. Окраска кожных покровов цианотичная (иногда с гиперемией), наблюдается профузное потоотделение, продолжают нарастать ЧД (до 30-40 в минуту) и пульс (до 120-140 в минуту).

III стадия — снижение  $pO_2$  менее 60 мм рт.ст.,  $pCO_2$  увеличивается до 80-90 мм рт.ст. и выше (ста-

дия декомпенсации). Сопровождается развитием гипоксической комы и судорог, свидетельствующих о тяжелых метаболических расстройствах ЦНС. Зрачки расширяются и не реагируют на свет, появляется пятнистый цианоз кожных покровов. ЧД достигает 40 и более в минуту, дыхательные движения поверхностные. Грозным прогностическим признаком становится быстрый переход тахипноэ в брадипноэ (ЧД 8-10 в минуту) — предвестник остановки сердца. Артериальное давление критически падает, ЧСС свыше 140 в минуту с явлениями аритмии. Острая дыхательная недостаточность III степени, по сути, представляет собой предагональную фазу терминального состояния и без своевременных лечебных мероприятий быстро приводит к развитию клинической смерти [1].

Пострадавшие с многофакторными поражениями должны доставляться в лечебные учреждения, имеющие в своей структуре отделения реанимации и интенсивной терапии с возможностью проведения респираторной поддержки и фибробронхоскопии [12–14]. Фибробронхоскопия (ФБС) является обязательным методом диагностики ТИТ, а также одним из методов лечения. Выполняется при наличии косвенных признаков в первые часы после поступления в стационар [13, 14].

Косвенными признаками ингаляционной травмы могут служить локализация ожогов на лице, шее, передней поверхности грудной клетки, следы копоти в носоглотке и ротоглотке, изменение голоса (дисфония, афония), кашель с мокротой, содержащей копоть, признаки дыхательной недостаточности, нарушение сознания.

Показанием для назначения ФБС будет выявление хотя бы одного косвенного признака ингаляционной травмы.

Классификация термоингаляционной травмы проводится по нескольким критериям.

По локализации различают:

поражение верхних дыхательных путей без поражения гортани (полость носа, глотка);

поражение верхних дыхательных путей с вовлечением гортани до голосовых связок включительно; поражение верхних и нижних дыхательных путей (трахея, бронхи).

По степени тяжести поражения трахеобронхиального дерева (на основании эндоскопических критериев) выделяют:

I степень — бронхи проходимы до субсегментарных, небольшое количество слизистого секрета, единичные скопления легко отмываемой копоти в трахее и бронхах, умеренная гиперемия слизистой оболочки;

II степень — бронхи проходимы до сегментарных, большое количество серозно-слизистого бронхиального секрета с примесью копоти, большое количество копоти в просвете бронхов, единичные скопления фиксированной на слизистой оболочке копоти, гиперемия и отек слизистой, единичные петехиальные кровоизлияния и эрозии в трахее и главных бронхах;

III степень — бронхи проходимы до долевых или сегментарных, скудный густой бронхиальный секрет с большим количеством копоти либо отсутствие бронхиального секрета, слепки десквамированного эпителия, обтурирующие просвет бронхов, выраженные гиперемия и отек слизистой, тотальное наслоение фиксированной на слизистой оболочке копоти до сегментарных бронхов, при попытке отмыть копоть обнажается легко ранимая, кровоточащая, с множественными эрозиями или бледно-серая «сухая» слизистая с отсутствием сосудистого рисунка, кашлевой рефлекс отсутствует [13, 14].

Термоингаляционная травма часто приводит к развитию ОРДС. Это остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивается как неспецифическая реакция на повреждающие факторы и ведет к формированию острой дыхательной недостаточности (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и ухудшения ее диффузионной способности. Немалую роль играют высушивание дыхательных путей и легочной ткани, гибель эпителия и разрушение сурфактанта под влиянием высоких температур вследствие вдыхания горячего воздуха, а также последующее воспаление в паренхиме легких из-за активации медиаторов воспаления.

Классификация стадий поражения легких выделяет клинические и морфологические стадии ОРДС и степень его тяжести.

Клинические стадии ОРДС:

1-я стадия (обратимая) — стадия острого повреждения легких;

2-я стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность;

3-я стадия — исходы ОРДС:

выздоровление с восстановлением структуры и функции легких;

выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких;

летальный исход.

Морфологические стадии ОРДС [15]:

ранняя экссудативная (1-5-е сутки);

фибропролиферативная (6-10-е сутки);

фибротическая стадия, формируется после 10-х суток развития ОРДС.

Степень тяжести OPДС (по индексу  $PaO_2/FiO_2$ ):

1-я степень: 200 <  $PaO_2$ /FiO<sub>2</sub> ≤ 300;

2-я степень:  $100 < PaO_2^-/FiO_2 \le 200$ ;

3-я степень:  $PaO_2/FiO_2 ≤ 100$ .

Причиной развития ОРДС у пациентов с критическими ожогами могут быть [12, 15]:

прямые повреждающие факторы (вдыхание токсических веществ, горячего воздуха, легочная инфекция, тупая травма груди, аспирационный синдром);

непрямые повреждающие факторы (шок, сепсис, травма, кровопотеря, гемотрансфузии).

Между морфологическими изменениями в легких (разновидностью ОРДС), их функциональными нарушениями и клиническими проявлениями суще-

ствует взаимосвязь как у взрослых, так и у педиатрических пациентов. Это приводит к различной клинической эффективности ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОРДС в зависимости от причин его развития и стадии ОРДС [16, 17].

Поражение легких, вызванное прямыми повреждающими факторами, преимущественно представлено очаговыми уплотнениями; они обычно локализуются в поврежденных областях легких. При воздействии непрямых повреждающих факторов патологические изменения в легких в большей степени диффузны и однородны, распространен коллапс альвеол [15].

Существует ряд факторов, которые ухудшают течение ОРДС или способствуют его развитию: избыточное накопление внесосудистой воды легких, патология грудной стенки (в том числе повышенное давление в средостении и плевральных полостях), интраабдоминальная гипертензия, избыточная масса тела [15].

При ОРДС вследствие термоингаляционной травмы слизистая дыхательных путей высыхает, одновременно с этим повышается содержание внесосудистой воды легких (ВСВЛ). Увеличение ВСВЛ более характерно для прямого повреждения легких и ухудшает прогноз вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС. Легочная гипергидратация уменьшает клиническую эффективность применения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ-РЕЕР), маневра рекрутирования альвеол, искусственной вентиляции легких в прон-позиции, терапии сурфактантом [18–20].

Увеличение жесткости грудной клетки на фоне ее патологии, что является одной из причин ОРДС или отягощает его, вследствие отека клетчатки средостения, ригидности ребер и межреберных мышц, ожирения, повышения внутрибрюшного давления приводит к сдавлению альвеол извне (формированию отрицательного транспульмонального давления на выдохе), ограничивает эффект от применения положительного давления конца выдоха и маневров рекрутирования альвеол [15–17].

Избыточная масса тела вносит свой вклад в коллапс альвеол при ОРДС: чем выше индекс массы тела, тем выше давление на альвеолу снаружи (ниже транспульмональное давление) и тем больше подвержены коллапсу альвеолы, расположенные в дорсальных и нижнебазальных отделах легких. Индекс массы тела следует учитывать при настройке PEEP [15].

При установке диагноза ОРДС следует руководствоваться диагностическими критериями ОРДС («Берлинская дефиниция» ОРДС), а при оценке тяжести легочных повреждений — шкалой повреждения легких (Lung Injury Score, LIS) [15].

#### МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНО-СТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ. ОКСИГЕНОТЕРА-ПИЯ И ЕЕ НЕДОСТАТКИ

В течение последних десятилетий благодаря улучшению понимания патологических процессов и ме-

ханизмов развития дыхательной недостаточности, появлению новых лечебных технологий и разработке комплексных, дифференцированных мультидисциплинарных подходов и алгоритмов удалось добиться улучшения результатов лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью в общем, и в частности пациентов с термоингаляционной травмой [1, 16, 21].

К методам коррекции (замещения и протезирования) внешнего дыхания и газообмена относят оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких, инвазивную вентиляцию легких. Также методом коррекции острой дыхательной недостаточности является экстракорпоральная мембранная оксигенация крови (ЭКМО) [1, 15]. ЭКМО рассматривают как метод резерва для коррекции тяжелой ОДН у пациентов с ОРДС, в том числе при ТИТ, применяемый совместно с механической вентиляцией легких как в стационаре, так и во время транспортировки [15, 22].

Аппаратная (механическая) вентиляция легких (респираторная поддержка) — вид искусственной вентиляции легких (ИВЛ), осуществляемый с помощью специальных высокотехнологичных устройств с микропроцессорным управлением, аппаратов ИВЛ. Аппараты ИВЛ, управляющие дыхательным объемом (ДО) и частотой дыхания (ЧД), которые близки к физиологическим, и выполняющие главным образом конвекцию воздушно-кислородной смеси, используются для проведения конвекционной АВЛ. В зависимости от способа соединения с дыхательными путями пациента она может осуществляться как инвазивным, так и неинвазивным способом (НИВЛ). Высокочастотная вентиляция легких предусматривает вентиляцию с малыми ДО и большой ЧД и производит не только конвекцию, но и диффузию дыхательных газов [23].

Механическая (аппаратная) вентиляция легких традиционно проводится у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, независимо от ее генеза [24]. При этом неукоснительно должны соблюдаться принципы протективной вентиляции легких [24]. Высокочастотная вентиляция легких большинством руководств рассматривается как метод респираторной поддержки, применяемый при неэффективной конвективной вентиляции легких [1, 15].

Инвазивную ИВЛ начинают после оротрахеальной (реже назотрахеальной) интубации трахеи с последующим решением вопроса о наложении трахеостомы в первые 3 суток ИВЛ [1, 16, 24].

Неинвазивную вентиляцию легких рассматривают как вариант стартовой респираторной поддержки в случае отсутствия явных показаний для начала инвазивной механической вентиляции легких [17].

Оксигенотерапия — метод лечения дыхательной недостаточности с применением инсуффляции и ингаляции кислорода. Оксигенотерапия является компонентом респираторной терапии. С точки зрения доказательной медицины, показания для оксиге-

нотерапии до сих пор не определены. Но она традиционно применяется как этиопатогенетический метод лечения артериальной гипоксемии [1]. По мнению авторов ряда руководств, оксигенотерапия показана для лечения заболеваний, при которых имеют место легкие формы паренхиматозной, циркуляторной, гемической и цитотоксической гипоксии [1, 16, 25].

В повседневной клинической практике наиболее часто используются низкопоточные инсуффляции кислорода, барботируемого через дистиллированную воду и подаваемого к пациенту через носовые канюли, назальные или лицевые маски (с клапаном Вентури или без него). Однако традиционная оксигенотерапия не всегда достаточна для больного с ОДН, когда вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений простое увеличение фракции кислорода во вдыхаемом газе не приводит к повышению артериальной оксигенации. Да и само создание высоких концентраций кислорода в дыхательных путях при низкопоточной оксигенотерапиии у пациента с выраженными дыхательными усилиями подлежит сомнению.

Кроме того, эта методика имеет ряд ограничений [25, 26]:

эффективность только при легких формах ДН; скорость потока газа до 15 л/мин;

«разбавление» потока кислородно-газовой смеси воздухом;

токсическое действие кислорода при длительном применении:

недостаточное увлажнение и согревание газовой смеси.

Также длительная оксигенотерапия с высоким содержанием кислорода может приводить к осложнениям: развитию резорбтивных ателектазов в легких, разрушению сурфактанта при высоких концентрациях, нарушению мукоцилиарного клиренса, острому респираторному дистресс-синдрому, гиповентиляции, активации перекисного окисления липидов [26, 27].

Безусловно, одним из главных недостатков низкопоточной оксигенотерапии является повреждающее действие холодного сухого газа на трахеобронхиальное дерево [25, 26].

Низкий поток и невозможность точного дозирования кислорода в инсуффлированном газе делают неопределенным количество кислорода в нижних дыхательных путях. Кроме того, в ряде клинических случаев сопротивление нижних дыхательных путей становится непреодолимым препятствием для потока газа [25, 26].

Как альтернатива низкопоточной оксигенотерапии сухим и холодным воздухом была предложена высокопоточная оксигенотерапия (ВПО) — гибридный метод респираторной поддержки, разновидность оксигенотерапии и неинвазивной ИВЛ. Метод имеет преимущества перед традиционной оксигенотерапией, более комфортен, лишен многих недостатков НИВЛ и, как показывают результаты исследований, может быть эффективной альтернативой НИВЛ при ОДН различного генеза или выступать в комбинации с НИВЛ [25, 28].

## МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОПОТОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ И ЕЕ ОЖИДАЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

У пациентов с дыхательной недостаточностью скорость инспираторного потока в ответ на дыхательное усилие может достигать высоких значений, вплоть до 120 л/мин [29, 30].

При обычной инсуффляции кислорода с потоком, не превышающим 15 л/мин, происходит примешивание воздуха из атмосферы. В этом случае не только не удовлетворяется потребность пациента в высокой скорости вдоха, но и существенно снижается содержание кислорода, поступающего в дыхательные пути пациента [30, 31].

Для увеличения поступления кислорода в нижние дыхательные пути необходимо усилить поток до инспираторного потока пациента, а также повысить концентрацию кислорода вплоть до 100%. Технология высокопоточной оксигенотерапии позволяет это осуществить [29–31].

Поступающий с высоким потоком кислород позволяет быстро преодолеть мертвое пространство воздухоносных путей (как при вентиляции легких) и увеличить элиминацию (вымывание) углекислого газа из дыхательных путей. У взрослых увеличение скорости потока газовой смеси до 30, 45, 60 л/мин приводит к уменьшению работы дыхания, снижению давления в конце вдоха и умеренному увеличению давлению в конце выдоха, улучшению аэрации легких и оксигенации артериальной крови [31–33].

Уменьшение мертвого пространства способствует облегчению дыхательных усилий и увеличению альвеолярной вентиляции, что в свою очередь приводит к сокращению работы дыхательной мускулатуры [31–33]. При этом электрическая активность диафрагмы остается прежней [34].

Высокопоточная оксигенотерапия изменяет значения РЕЕР [31–35]. Они зависят от скорости потока и того, открыт рот при дыхании или нет. В случае дыхания с закрытым ртом величина РЕЕР выше, при повышении скорости потока РЕЕР также возрастает. В частности, N. Groves и А. Тобіп изучали значения РЕЕР при потоке 60 л/мин на здоровых добровольцах. Они получили цифру 7 см вод.ст. При открывании рта значение РЕЕР снижалось [36].

Показано, что увеличение потока на 10 л/мин приводит к росту РЕЕР на 0,7 см вод.ст. при дыхании с закрытым ртом и на 0,35 см вод.ст. при дыхании с открытым ртом. Повышение РЕЕР предупреждает экспираторное закрытие дыхательных путей, сохраняет воздушность легких, усиливает альвеолярную вентиляцию, оксигенацию крови, уменьшает объем мертвого пространства и работу дыхания [37].

Управляя величиной потока и подбирая содержание кислорода в дыхательной смеси, можно добиться комфортного дыхания и устранить явления гипок-

семии за счет насыщения артериальной крови кислородом, уменьшить работу дыхания и снизить содержание углекислого газа в альвеолах [31, 33, 37].

Но высокопоточная оксигенотерапия — это не только лечение регулируемым высоким потоком и содержанием кислорода, но и вдыхание влажного и теплого газа. Это несомненное преимущество перед вдыханием сухой и холодной воздушно-кислородной смеси, создающее комфорт для пациента [38, 39]. Особенно это важно для пациентов с поврежденными дыхательными путями вследствие действия термического фактора [10, 20].

Увлажнение и регулируемый подогрев вдыхаемой смеси позволяют защитить слизистые оболочки дыхательных путей, обеспечивать сохранность мукоцилиарного клиренса, дренажной функции трахеобронхиального дерева, не допускают высыхания слизистых, повышают их инфекционную резистентность, сохраняют целостность альвеолярных структур [38, 39]. Поэтому ВПО может, безусловно, считаться «протективной» оксигенотерапией.

Высокопоточная оксигенотерапия реализуется посредством генератора высокоскоростного потока газа (до 60 л/мин и более), системы для эффективного увлажнения и согревания газовой смеси с возможностью проградиентной регуляции скорости потока газа и его температуры, точной установки содержания кислорода во вдыхаемой смеси. Также необходим специальный дыхательный контур из полунепроницаемого материала, в котором не формируется конденсат, соответствующего диаметра, чтобы обеспечить подачу газа с высоким потоком, и оригинальная носовая или трахеостомическая канюля, для коннекции с пациентом. Основными регулируемыми параметрами этого метода респираторной поддержки являются скорость потока газа (от 10 до 60 л/мин), стартовая скорость потока (30-40 л/мин); FiO<sub>2</sub> (21-100%), достаточная для обеспечения адекватных РаО2 и сатурации кислорода; температура воздушно-газовой смеси (от 35 до 38 °C) [31, 33, 38].

Таким образом, с учетом механизмов лечебного действия и особенностей технической реализации ВПО в основе ее клинической эффективности лежит возможность создания регулируемой высокой скорости потока (до 60 л/мин) увлажненного и обогретого газа (до 38 °C) с управляемым содержанием кислорода. Это позволяет уменьшить негативное влияние мертвого пространства, создать умеренный РЕЕР, предупредить закрытие альвеол, элиминировать углекислый газ, насыщать альвеолы свежей газовой смесью, обеспечить физиологическую температуру и влажность в дыхательных путях, снизить работу дыхания пациента [31–41].

Данные особенности реализации методики во многом обеспечиваются высокой скоростью потока газа, существенно превышающей скорость потока при вдохе больного, что минимизирует «примешивание» комнатного воздуха и позволяет поддерживать заданную высокую фракцию кислорода. Такое соот-

ветствие высокой скорости газа при вдохе больных с ОДН патологически высоким потребностям в форсированном дыхании (патологический нейрореспираторный драйв) позволяет уменьшить торакоабдоминальный асинхронизм, снизить частоту дыханий, увеличить дыхательный объем, улучшить газообмен за счет генерирования положительного давления в гортаноглотке и верхних дыхательных путях, повысить элиминацию углекислого газа и альвеолярную вентиляцию. При этом все положительные респираторные эффекты высокой скорости потока газа не сопровождаются ухудшением кардиогемодинамики [41].

Не менее важным обстоятельством в пользу высокопоточной оксигенотерапии является факт адекватной адаптации вдыхаемой смеси (увлажнение, обогревание), что невозможно при традиционной оксигенотерапии. И это также убедительное преимущество перед традиционной оксигенотерапией [31, 38, 40].

С учетом лечебных эффектов ВПО, она может продемонстрировать свои преимущества и быть полезной при развитии различных форм ОДН в следующих случаях [42–47]:

- при лечении гипоксемической ОДН, в случае неэффективности традиционной оксигенотерапии;
- при лечении гипоксемической ОДН как альтернатива масочной неинвазивной ИВЛ, позволяющая избежать интубации трахеи, при неэффективности НИВЛ;
- в процессе прекращения инвазивной вентиляции легких, для предотвращения реинтубаций;
- в процессе выполнения кратковременных операционных вмешательств с сохранением спонтанного дыхания под седацией, в том числе при интубации, фиброоптической бронхоскопии, ФГДС (но не для пациентов с умеренной и тяжелой ОДН);
- при кардиогенной дыхательной недостаточности для коррекции гипоксемии и уменьшения работы дыхания.

Также важным преимуществом ВПО в сравнении с инвазивной ИВЛ является возможность проведения неинвазивной коррекции гипоксемии у пациентов с иммунным дефицитом и в практике паллиативной помощи. Еще одним достоинством методики в сравнении с неинвазивной ИВЛ является возможность приема пищи без прерывания процедуры [48].

При проведении ВПО могут быть выявлены показания для начала инвазивной вентиляции легких, возможен переход на неинвазивную вентиляцию легких, возможно комбинированное применение ВПО и НИВЛ, в случае улучшения состояния пациента рассматривают вопрос о прекращении ВПО [44, 45, 49].

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по прекращению ВПО и целесообразности длительности ее проведения. Одним из критериев прекращения ВПО может быть возможность перехода на низкопоточную оксигенотерапию при скорости потока газа менее 20 л/мин и FiO<sub>2</sub> менее 0,5

при адекватных показателях газообмена. При этом, однако, возможно периодическое возобновление ВПО (сеансы) в период прекращения ВПО [44].

Но, тем не менее, несмотря на, казалось бы, явное понимание лечебных эффектов ВПО, не все вопросы теоретического ее обоснования, клинического применения и пользы для пациентов стольочевидны. Можно процитировать авторов одного из последних исследований: "The mechanisms of action and physiological effects of HFNO are not yet fully understood" («механизмы действия и физиологические эффекты ВПО до сих пор полностью не изучены») [50].

Таким образом, резюмируя данные о потенциальных преимуществах применения ВПО у пациентов с критическими состояниями, можно констатировать значительное увеличение интереса к этому методу респираторной поддержки, который имеет теоретическую основу использования у пациентов с дыхательной недостаточностью любого генеза. Однако требуется дальнейшее продолжение исследований с целью поиска оптимальных методик реализации данной технологии, определения показаний, противопоказаний, протокола проведения процедуры в ряду других методов респираторной поддержки.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОПОТОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

Началу клинического использования ВПО предшествовало появление технических устройств, способных одновременно создавать воздушно-газовую смесь и подавать ее к пациенту с высокой скоростью потока через систему, увлажняющую и согревающую газ. О таком техническом устройстве одними из первых написали K.N. Christensen, J. Waaben, S. Jørgensen в 1980 году. Одним из первых доложили о клиническом использовании похожей системы R.E. Wesley и M. Halpin в 1981 г., которые применили оксигенотерапию высокого потока с маской Вентури во время офтальмологических операций на спонтанном дыхании. Развитию метода способствовало использование высокопроизводительных турбин для генерации высокоскоростного потока при проведении СРАР-терапии и появление специальных назальных канюль для удобной подачи кислорода высокого потока.

Накопление новых данных об использовании ВПО позволило провести сравнительную оценку ее эффективности и безопасности с традиционной низкопоточной оксигенотерапией. Одной из первой таких работ была публикация С. Sreenan и соавт. в 2001 г., которые показали большую эффективность ВПО через назальные канюли в сравнении с традиционной низкопоточной кислородотерапией.

Первое применение ВПО у пациентов с термической травмой относится к 2005 г., когда F.L. Byerly, J.A. Haithcock, I.B. Buchanan, K.A. Short, B.A. Cairns доложили об успешном применении ВПО у педиатрических пациентов с ожогами и ингаляционной травмой [51].

Безусловно, проблеме обеспечения респираторной поддержки у пациентов с критическими ожогами, термоингаляционной травмой уделяется большое внимание во всех странах. Данный интерес в первую очередь обусловлен высокими рисками развития как первичного, так и вторичного ОРДС, а также СПОН у этих категорий пациентов [52–55]. В связи с этим активно изучается использование протективной механической вентиляции, рекрутмент-маневра, неинвазивной вентиляции, ВЧ-вентиляции, ЭКМО в качестве компонентов обеспечения респираторной и циркуляторной поддержки [56–60].

Вместе с тем в доступной нам литературе сведения о применении ВПО у пациентов с ОДН в связи с критическими ожогами и термоингаляционной травмой весьма скудны. И это представляется довольно удивительным, поскольку для других когорт пациентов методика часто подтверждает свою клиническую значимость. В силу некоторых причин методика не получила распространения у пациентов с ожогами, в том числе с термоингаляционной травмой. До настоящего времени подходы к обеспечению респираторной поддержки и ведению этой категории пациентов весьма агрессивны и рекомендуют максимально раннюю интубацию трахеи, наложение трахеостомы и проведение регулярных бронхоскопичесих санаций трахеобронхиального дерева [8, 12, 13].

Существенный вклад в разработку подходов к лечению пациентов с критическими ожогами и термоингаляционной травмой в нашей стране вносят сотрудники НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва), Института хирургии им. В.А. Вишневского (Москва), ожогового центра ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева (Москва) и Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород).

Наметилась тенденция к дифференцированному подходу обеспечения респираторной поддержки у пациентов с критическими ожогами, в том числе с термоингаляционной травмой [14–17].

Так, по мнению А.П. Фролова, А.В. Чашиной, С.Ю. Кудрицкого, Б.В. Подолян, «большинство расстройств газообмена у пациентов без повреждения дыхательных путей эффективно ликвидируется простыми консервативными методами: оксигенотерапией и ингаляциями с бронхолитическими препаратами». И у этой категории пациентов целесообразно минимизировать использование ИВЛ, если это возможно, избегая седации при проведении ИВЛ. Вместе с тем для респираторного обеспечения пациентов с термоингаляционной травмой «более эффективным и безопасным считаем раннее выполнение трахеостомии» [14].

Также и в работе И.Ю. Арефьева, С.Н. Чернышева, А.П. Фролова указывается как одна из типичных ошибок подключение «больных к ИВЛ (перевод пациента на ИВЛ) без достаточных на это оснований с длительной седацией различными препаратами и, как следствие, запоздалое наложение

трахеостомы для проведения продленной ИВЛ при наличии термоингаляционной травмы» [13].

Вместе с тем, коллеги из ожогового центра ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева доложили о собственном положительном опыте использования ВПО у 21 пациента с термоингаляционной травмой и отравлением угарным газом. Уровень карбоксигемоглобина на момент поступления составлял от 10 до 20%. Изначально режимы поддержки выставлялись на максимальном уровне, а затем снижались, по мере инволюции клинических и лабораторных проявлений отравления. Длительность процедур составляла от 2 до 5 суток, на фоне стандартного лечения термоингаляционной травмы. Из всей группы пациентов, получавших данную процедуру, необходимость в проведении в дальнейшем искусственной вентиляции и медседации проявилась у одного пациента. По мнению авторов публикации, метод высокопоточной инсуффляции подогретой и увлажненной дыхательной смеси газов можно рассматривать как альтернативу ИВЛ у части ожоговых больных с термоингаляционным поражением и она «должна применяться шире, особенно с учетом положительных качеств, присущих неинвазивным методам поддержания адекватного газообмена у пострадавших» [61, 62].

Приведенные данные позволяют, с одной стороны, констатировать отсутствие общепризнанных подходов к респираторному обеспечению у пациентов с термической травмой, в том числе с термоингаляционной травмой. Устоявшиеся положения позволяют с уверенностью утверждать о целесообразности индивидуального подхода в зависимости от характера и тяжести термического поражения, степени выраженности дыхательной недостаточности и других органных дисфункций.

Безусловно, есть клинические ситуации, в которых интубация трахеи, инвазивная ИВЛ, ранняя трахеостомия безальтернативны. С другой стороны, проведение ВПО в ряде случаев могло бы стать хорошей альтернативой такой агрессивной методике и позволило бы предотвратить интубацию трахеи, проведение инвазивной ИВЛ и выполнение трахеостомии, как это продемонстрировано в ряде исследований у других когорт пациентов. Вместе с тем, ограничения по применению ВПО, связанные с повышенным давлением в дыхательных путях, значительным количеством мокроты, угнетением защитных рефлексов с верхних дыхательных путей, не делают методику абсолютной даже для всех неинтубированных пациентов.

На наш взгляд, при проведении ВПО у пациентов с термической травмой в первую очередь следует учитывать клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России по неинвазивной вентиляции легких (2018), в которых указаны показания и алгоритм проведения ВПО у пациентов в критических состояниях [63].

Наш собственный, пока еще не столь значительный опыт применения ВПО в стенах Университетской

клиники ПИМУ позволяет утверждать следующее. ВПО у пациентов с критическими ожогами и ТИТ обязательно должна быть взвешенной и учитывать показания, противопоказания и потенциальные преимущества и недостатки методики. Так, например, на наш взгляд, ВПО может быть успешно применена в следующих случаях:

- 1) для коррекции умеренно-выраженной гипоксемической ОДН у пациентов с ТИТ, позволяющей избежать интубации трахеи и длительной ИВЛ, вместо традиционной оксигенотерапии;
- 2) для респираторной поддержки в момент проведения интубации трахеи, в том числе при фиброоптической интубации;
- 3) для респираторной поддержки при проведении бронхоскопии и санации дыхательных путей у спонтанно дышащих пациентов;
- 4) для коррекции дыхательной недостаточности после экстубации трахеи;
- 5) при проведении процесса отучения пациента от аппаратной (механической) вентиляции, в том числе через трахеостомическую канюлю.

Ограничивают применение методики клинические случаи тяжелой ОДН и ОРДС, а также значительное количество отделяемого из дыхательных путей в связи с образованием аэрозолей и их распылением в атмосфере палаты при высоком потоке воздушно-кислородной смеси, что сопровождается высоким риском контаминации персонала и других пациентов.

Существующий положительный опыт использования ВПО в подобных ситуациях у других когорт пациентов позволяет надеяться на хорошие результаты. Вместе с тем, с позиций доказательной медицины необходимо провести несколько исследований у пациентов с термической травмой или у пациентов с термоингаляционной травмой, разделив их на 2 разные группы, а также обобщить результаты исследований — провести мета-анализ полученных данных.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Положительный опыт применения ВПО у пациентов с термической, в том числе с термоингаляционной травмой, позволяет утверждать о серьезных обоснованиях использования указанной методики для данной категории пациентов. Можно с уверенностью утверждать, что в руках у клиницистов появился еще один инструмент респираторной терапии, который должен занять свое место в ряду других методов лечения дыхательной недостаточности.

Тем не менее, вопрос этот требует дополнительного изучения. С учетом вероятных перспектив было бы крайне полезно запланировать ряд исследований, поставив цели, задачи, разработать протоколы и осуществлять респираторную поддержку ВПО по протоколу, в том числе в сравнении с традиционной оксигенотерапией и НИВЛ. Только на основании полученных данных можно будет рекомендовать те или иные критерии инициации/прекращения/противопоказа-

ния к процедуре ВПО у пациентов с термической, в том числе термоингаляционной травмой, методику проведения ВПО (подбор и управление параметрами), методы контроля эффективности и безопасности.

**Информация о конфликтах интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования: научная работа и подготовка данной статьи финансировалась из личных средств авторов данной статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских. 2-е издание, перераб. и доп. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2017: 928. Intensivnaya terapiya. Natsional'noye rukovodstvo. Pod red. B.R. Gel'fanda, I.B. Zabolotskikh. [Intensive care. National guide.2nd edition, revised and expanded]. Moscow, GEOTAR-Media, 2017: 928.
- 2. Güldoğan C.E., Kendirci M, Gündoğdu E, Yastı A.Ç. Analysis of factors associated with mortality in major burn patients. Turk J Surg. 2018; 20: 1-8.
- 3. Ботвина К.С., Пышминцева Н.П., Сайфитдинов Ю.Х., Сучков Д.В., Шень Н.П. Результаты интенсивной терапии у детей с тяжелой термической травмой. Университетская медицина Урала 2017; 2 (9): 19-21. Botvina K.S., Pyshmintseva N.P., Sayfitdinov Yu. Kh., Suchkov D.V., Shen' N.P. [Results of intensive therapy in children with severe thermal injury]. Universitetskaya meditsina Urala 2017; 2 (9): 19-21.
- 4. Cowl C.T. Assessment and treatment of acute toxic inhalations. Curr Opin Pulm Med. 2019; 25(2): 211-216.
- 5. Grimaldi D., Hraiech S., Boutin E., Lacherade J.C., Boissier F., Pham T., Richard J.C., Thille A.W., Ehrmann S., Lascarrou J.B., Aissaoui N. Hypoxemia in the ICU: prevalence, treatment, and outcome. SRLF Trial Group. Ann Intensive Care. 2018 Aug 13; 8(1): 82. doi: 10.1186/s13613-018-0424-4.
- 6. Deutsch C.J, Tan A., Smailes S., Dziewulski P. The diagnosis and management of inhalation injury: An evidence based approach. Burns. 2018; 44(5): 1040-1051.
- 7. Шабанов В.Э., Саввин Ю.Н., Алексеева А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э., Деменко В.В. Клинические рекомендации по политравме. Издательство: Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Минздрава России. Москва, 2016. eLIBRARY ID: 28985072. Shabanov V.E., Savvin Yu.N., Alekseyeva A.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E., Demenko V.V. Klinicheskiye rekomendatsii po politravme. [V. V. Clinical practice recommendations on polytrauma]. Izdatel'stvo: Vserossiyskiy tsentr meditsiny katastrof «Zashchita» Minzdrava Rossii. Moscow, 2016. eLIBRARY ID: 28985072.
- 8. Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Смирнова С.В., Боровкова Н.В., Борисов В.С., Логинов Л.П., Андреев Ю.В. Нозокомиальная пневмония у пострадавших с ожогами и ингаляционной травмой. Анестезиология и реаниматология 2017; 62(6): 436-441. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-436-441. Spiridonova T.G., Zhirkova Ye.A., Smirnova S.V., Borovkova N.V., Borisov V.S., Loginov L.P., Andreyev Yu.V. [Nosocomial pneumonia in patients with burns and inhalation injury]. Anesteziologiya i reanimatologiya 2017; 62(6): 436-441. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-436-441.
- 9. Gupta K., Mehroda M., Kumar P., Gogia A.R., Prasad A., Fisher J. A. Smoke Inhalation Injury: Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. Indian J Crin Care Med 2018; 22(3): 180-188.
- 10. Rech M.A., Mosier M.J., McConkey K., Zelisko S., Netzer G., Kovacs E.J., Afshar M. Outcomes in Burn-Injured Patients Who Develop Sepsis. J Burn Care Res 2019; Feb 26.

- 11. Порханов В.А., Вагнер Д.О., Богданов С.Б., Зиновьев Е.В., Шлык И.В. Подходы к трахеостомии у пациентов с глубокими ожогами шеи и ингаляционной травмой. Вестник хирургии им И.И. Грекова 2018; 177(4): 52-55. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-4-52-55. Porkhanov V.A., Vagner D.O., Bogdanov S.B., Zinov'yev Ye.V., Shlyk I.V. [Approaches to tracheostomy in patients with deep burns neck and inhalation trauma]. Vestnik khirurgii im I.I. Grekova 2018; 177(4): 52–54.
- 12. Логинов Л.П., Смирнов С.В., Борисов В.С., Брыгин П.А., Каплунова М.Ю. Трахеостомия у обожженных с тяжелой термоингаляционной травмой. Комбустиология 2017; Часть 2: 59-60. Loginov L.P., Smirnov S.V., Borisov V.S., Brygin P.A., Kaplunova M. Yu., Loginov L.P., Smirnov S.V., Borisov V.S., Brygin P.A., Kaplunova M. Yu. [Tracheostomy have baked with heavy thermoinsulation injury]. Combustiologiya 2017; Part 2: 59-60.
- 13. Арефьев И.Ю., Чернышев С.Н., Фролов А.П. Актуальные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с термической травмой. Комбустиология 2018; Часть 2: 61-62. Aref'yev I. Yu., Chernyshev S.N., Frolov A.P. [Topical issues of medical care for patients with thermal trauma]. Combustiologiya 2018; Part 2: 61–62.
- 14. Фролов А.П., Чашина А.В., Кудрицкий С.Ю., Подолян Б.В. Особенности лечения раннего периода ожоговой травмы. Комбустиология 2018; Часть 1: 61–62. Frolov A.P., Chashina A.V., Kudritskiy S. Yu., Podolyan B.V. [Features of treatment of the early period of burn injury]. Combustiologiya 2018; Part 1: 61-62.
- 15. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России, 2015. Сайт ФАР России http://www.far.org.ru/. Diagnostika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Klinicheskiye rekomendatsii Federatsii anesteziologov-reanimatologov Rossii, 2015. [Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome. Clinical guidelines of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists Russia, 2015. http://www.far.org.ru/]
- 16. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П., Алексеев А.Г. Концепция мультидисциплинарного и дифференцированного лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности. Часть І. Медицинский алфавит. 2018; 2(18): 12–18. Vlasenko A.V., Yevdokimov Ye.A., Rodionov Ye.P., Alekseyev A.G. [The Concept of multidisciplinary and differentiated treatment of severe acute respiratory failure. Part I]. Meditsinskiy alfavit. 2018; 2(18): 12–18.
- 17. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П., Алексеев А.Г. Концепция мультидисциплинарного и дифференцированного лечения тяжелой острой дыхательной недостаточности. Часть 2. Медицинский алфавит. 2018; 3(28): 12-18. Vlasenko A.V., Yevdokimov Ye.A., Rodionov Ye.P., Alekseyev A.G. [The Concept of multidisciplinary and differentiated treatment of severe acute respiratory failure. Part 2]. Meditsinskiy alfavit. 2018; 3(28): 12-18.
- 18. Лекманов А.У., Азовский Д.К., Пилютик С.Ф., Абрамова В.М. Внесосудистая вода в легких — предиктор развития полиорганной недостаточности у детей с тяжелым ожоговым повреждением. Анестезиология и реаниматология 2017; 62(1): 23–28. Lekmanov A.U., Azovskiy D.K., Pilyutik S.F., Abramova V.M. [Extravascular water in the lungs is a predictor of the development of multiple organ failure in children with severe burn injury]. Anesteziologiya i reanimatologiya 2017; 62(1): 23–28.
- 19. Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Борисов И.Г. Гипергидратация у обожженных: современное состояние вопроса. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь 2018; 7(4): 341–348. Spiridonova T.G., Zhirkova Ye.A., Borisov I.G [Hyperhydration in burnt: the current state of the issue]. Zhurnal

- im. N. V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' 2018; 7(4): 341-348.
- 20. Batchinsky A.I., Wyckoff R., Choi J.H., PhD D., Burmeister D., Jordan B.S., Necsoiu C., Burkett S.E., Morris M.J., Chung K.K., Cancio L.C. Dynamics of ARDS development due to smoke inhalation injury: implications for prolonged field care. J Trauma Acute Care Surg 2019; Feb 13.
- 21. Gigengack R.K., van Baar M.E., Cleffken B.I., Dokter J., van der Vlies C.H. Burn intensive care treatment over the last 30 years: Improved survival and shift in case-mix. Burns 2019; Mar 02.
- 22. Шелухин Д.А., Павлов А.И., Ершов А.Л. Экстракорпоральная мембранная оксигенация у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и первый опыт ее применения во время авиационной медицинской эвакуации в России. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2015; 3: 24–34. Shelukhin D.A., Pavlov A.I., Yershov A.L. [Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure and the first experience of its application during the aviation medical evacuation in Russia]. Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh 2015; 3: 24–34.
- 23. Военнов О.В., Бояринов Г.А. Актуальные вопросы теории и практики аппаратной вентиляции легких (респираторной поддержки) II часть. Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2018: 130. Voyennov O.V., Boyarinov G.A. Aktual'n∙yye voprosy teorii i praktiki apparatnoy ventilyatsii legkikh (respiratornoy podderzhki) II chast'. Nizhniy Novgorod, Izdatel'stvo NiZHGMA [Topical issues of theory and practice of mechanical ventilation of lung (respiratory support), part II. Nizhny Novgorod, 2018: 130.]
- 24. Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М., Стец В.В., Половников С.Г. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии. Общая реаниматология 2015; 11(2): 6-17. Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Stets V.V., Polovnikov S.G. [Respiratory support in safe mode with nosocomial pneumonia]. Obshchaya reanimatologiay 2015; 11(2): 6-17. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-6-17
- 25. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Применение высокопоточной оксигенотерапии при манифестации острой дыхательной недостаточности различного генеза. Медицинский алфавит 2018; 2(18): 58. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Yevdokimov Ye.A. [The use of high-strength oxygen therapy in the manifestation of acute respiratory failure of various origins]. Meditsinskiy alfavit 2018; 2(18): 58.
- 26. Соколова М.М., Кузьков В.В., Родионова Л.Н., Киров М.Ю. Кислород в интенсивной терапии и анестезиологии — друг или враг? Вестник анестезиологии и реаниматологии 2015; 12(3): 56-64. Sokolova M.M., Kuz'kov V.V., Rodionova L.N., Kirov M. Yu [Oxygen in intensive care and anesthesiology-friend or foe?]. Vestnyk anesthesiologii i reanimatologii 2015; 12(3): 56-64. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-3-56-64.
- 27. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А. Основные методы коррекции дыхательной недостаточности в реальной клинической практике. Астма и аллергия 2016; 4. Pribylov S.A., Pribylova N.N., Shabanov Ye.A. [The Main methods of correction of respiratory failure in real clinical practice]. Astma i allergiya 2016; 4.
- 28. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Высокопоточная оксигенотерапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы. Медицинский алфавит 2017; 3(29): 16–26. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Evdokimov E.A. [High-flow oxygen therapy in the treatment of acute respiratory

- failure of various origins: opportunities and prospects]. Meditsinskiy alfavit 2017; 3(29): 16-26.
- 29. Frat J.P., Thille A., Mercat A. et al. High-flow Oxygen through Nasal Cannule in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. NEJM 2015; 372: 2185-2196.
- 30. Dres M., Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva 2017; Oct-Dec; 29(4): 399–403. doi: 10.5935/0103–507X.20170060. Epub 2017, Nov 30.
- 31. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Применение высокопоточной оксигенотерапии при манифестации острой дыхательной недостаточности различного генеза. Медицинский алфавит 2018; 2(18): 58. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Yevdokimov Ye.A. [The use of high-strength oxygen therapy in the manifestation of acute respiratory failure of various origins]. Meditsinskiy alfavit 2018; 2(18): 58.
- 32. Fraser J.F., Spooner A.J., Dunster K.R., Anstey C.M., Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. Thorax 2016; 71(8): 759–761.
- 33. Mauri T., Alban L., Turrini C., Cambiaghi B., Carlesso E., Taccone P., Bottino N., Lissoni A., Spadaro S., Volta C.A., Gattinoni L., Pesenti A., Grasselli G. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Intensive Care Med 2017; Oct; 43(10): 1453-1463. doi: 10.1007/s00134-017-4890-1. Epub 2017, Jul 31.
- **34.** de Waal C.G., Hutten G.J., Kraaijenga J.V., de Jongh F.H., van Kaam A.H. Electrical activity of the diaphragm during nCPAP and high flow nasal cannula. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017; Sep; 102(5): F434-F438. doi: 10.1136/archdischild-2016-312300. Epub 2017, Mar 14.
- 35. Okuda M., Tanaka N., Naito K., Kumada T., Fukuda K., Kato Y., Kido Y., Okuda Y., Nohara R. Evaluation by various methods of the physiological mechanism of a high-flow nasal cannula (HFNC) in healthy volunteers. BMJ Open Respir Res 2017; Jul 20; 4(1): e000200. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000200.
- **36.** Groves N., Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. Aust Crit Care 2007; 20(4): 126-131.
- 37. Möller W., Feng S., Domanski U., Franke K.J., Celik G., Bartenstein P., Becker S., Meyer G., Schmid O., Eickelberg O., Tatkov S., Nilius G. Nasal high flow reduces dead space. J Appl Physiol (1985). 2017 Jan 1; 122(1): 191-197. doi: 10.1152/japplphysiol.00584.2016. Epub 2016, Nov 17.
- 38. Maury E., Alves M., Bigé N. High-flow nasal cannula oxygen therapy: more than a higher amount of oxygen delivery. J Thorac Dis 2016; Oct; 8(10): E1296-E1300.
- 39. Korppi M., Heikkilä P. High-flow oxygen therapy: Don't forget warming, humidification and changed airway pressure. Pediatr Int 2016; Oct; 58(10): 1094-1095. doi: 10.1111/ped.13098.
- 40. Shen Y., Zhang W. High-flow nasal cannula versus noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: interaction between PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and tidal volume. Crit Care 2017; Nov 22; 21(1): 285. doi: 10.1186/s13054-017-1861-4. No abstract available. PMID: 29166943.
- 41. Masclans J.R., Pérez-Terán P., Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Med Intensiva 2015; Nov; 39(8): 505-515. doi: 10.1016/j.medin.2015.05.009. Epub 2015, Oct 1.
- **42.** Hernández G., Vaquero C., González P., Subira C., Frutos-Vivar F., Rialp G. et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs

conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(13): 1354-1361.

- **43.** Ricard J. D. Hazards of intubation in the ICU: role of nasal high flow oxygen therapy for preoxygenation and apneic oxygenation to prevent desaturation. Minerva Anestesiol 2016; Oct; 82(10): 1098-1106. Epub 2016, May 6.
- 44. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Эффективность высокопоточной оксигенотерапии при лечении ОДН на этапе прекращения ИВЛ. В книге: Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации, сборник тезисов. 2018. C. 26–27. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Yevdokimov Ye.A. [The effectiveness of high-flow oxygenotherapy in the treatment of ODN at the stage of cessation of ventilation. In the book: Topical issues of improving anesthesiological and resuscitation care in the Russian Federation, a collection of abstracts]. V knige: Aktual'n·yye voprosy sovershenstvovaniya anesteziologoreanimatsionnoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii, sbornik tezisov 2018. P. 26-27.
- 45. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А. Возможности высокопоточной оксигенотерапии при отлучении от респиратора трахеостомированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза. В книге: Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации, сборник тезисов. 2018. С. 25–26. Vlasenko A.V., Koryakin A.G., Yevdokimov Ye.A. [Possible high-flow oxygen therapy at weaning from the respirator tracheostomised patients with acute respiratory failure of various origins. In the book: Topical issues of improving anesthesiological and resuscitation care in the Russian Federation, a collection of abstracts]. V knige: Aktual'n.yye voprosy sovershenstvovaniya anesteziologo-reanimatsionnoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii, sbornik tezisov 2018. P. 25–26.
- 46. Jaber S., Monnin M., Girard M., Conseil M., Cisse M., Carr J. et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. Intensive Care Med 2016: 42(12): 1877-1887.
- 47. Makdee O., Monsomboon A., Surabenjawong U., Praphruetkit N., Chaisirin W., Chakorn T., Permpikul C., Thiravit P., Nakornchai T. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. Ann Emerg Med 2017; Oct; 70(4): 465-472.e2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.028. Epub 2017, Jun 23.
- 48. Azoulay E., Lemiale V., Mokart D., Nseir S., Argaud L., Pène F., Kontar L., Bruneel F., Klouche K., Barbier F., Reignier J., Berrahil-Meksen L., Louis G., Constantin J.M., Mayaux J., Wallet F., Kouatchet A., Peigne V., Théodose I., Perez P., Girault C., Jaber S., Oziel J., Nyunga M., Terzi N., Bouadma L., Lebert C., Lautrette A., Bigé N., Raphalen J.H., Papazian L., Darmon M., Chevret S., Demoule A. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; Oct 24. doi: 10.1001/ jama.2018.14282.
- 49. Stéphan F., Barrucand B., Petit P., Rézaiguia-Delclaux S., Médard A., Delannoy B., Cosserant B., Flicoteaux G., Imbert A., Pilorge C., Bérard L., BiPOP Study Group. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(23): 2331-2339. [PubMed].
- **50.** Renda T., Corrado A., Iskandar G., Pelaia G., Abdalla K., Navalesi

- P. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. Br J Anaesth 2018; Jan; 120(1): 18-27. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.010. Epub 2017, Nov 21.
- 51. Byerly F.L., Haithcock J.A., Buchanan I.B., Short K.A., Cairns B. A. Use of high flow nasal cannula on a pediatric burn patient with inhalation injury and post-extubation stridor. Burns 2006; Feb; 32(1): 121–125. Epub 2005, Jul 12. No abstract available. PMID:16019146.
- 52. Jones S.W., Williams F.N., Cairns B.A., Cartotto R. Inhalation Injury: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Clin Plast Surg 2017; Jul; 44(3): 505-511. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.009. Epub 2017, Apr 18.
- 53. Feng J.Y., Chien J.Y., Kao K.C., Tsai C.L., Hung F.M., Lin F.M., Hu H., Huang K.L., Yu C.J., Yang K.Y. Predictors of Early Onset Multiple Organ Dysfunction in Major Burn Patients with Ventilator Support: Experience from A Mass Casualty Explosion. Sci Rep 2018; Jul 19; 8(1): 10939. doi: 10.1038/s41598-018-29158-3.
- 54. Witkowski W., Kawecki M., Surowiecka-Pastewka A., Klimm W., Szamotulska K., Niemczyk S. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. Med Sci Monit 2016; Oct 17; 22: 3755–3763.
- 55. Lam N.N., Hung T.D., Hung D.K. Acute respiratory distress syndrome among severe burn patients in a developing country: application result of the berlin definition. Ann Burns Fire Disasters 2018; Mar 31; 31(1): 9-12.
- 56. Mauri T., Yoshida T., Bellani G., Goligher E.C., Carteaux G., Rittayamai N., Mojoli F., Chiumello D., Piquilloud L., Grasso S., Jubran A., Laghi F., Magder S., Pesenti A., Loring S., Gattinoni L., Talmor D., Blanch L., Amato M., Chen L., Brochard L., Mancebo J.; PLeUral pressure working Group (PLUG — Acute Respiratory Failure section of the European Society of Intensive Care Medicine). Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. Intensive Care Med 2016; Sep; 42(9): 1360–1373. doi: 10.1007/s00134-016-4400-x. Epub 2016, Jun 22.
- 57. Gille J., Bauer N., Malcharek M.J., Dragu A., Sablotzki A., Taha H., Czeslick E. Reducing the Indication for Ventilatory Support in the Severely Burned Patient: Results of a New Protocol Approach at a Regional Burn Center. J Burn Care Res 2016; May-Jun; 37(3): e205-e212. doi: 10.1097/BCR.0000000000000238.
- **58.** Miller A.C., Ferrada P.A., Kadri S.S., Nataraj-Bhandari K., Vahedian-Azimi A., Quraishi S.A. High-Frequency Ventilation Modalities as Salvage Therapy for Smoke Inhalation-Associated Acute Lung Injury: A Systematic Review. J Intensive Care Med 2018; Jun; 33(6): 335-345. doi: 10.1177/0885066617714770. Epub 2017, Jun 26.
- **59.** Ainsworth C.R., Dellavolpe J., Chung K.K., Cancio L.C., Mason P. Revisiting extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in burns: A case series and review of the literature. Burns 2018; Sep; 44(6): 1433-1438. doi: 10.1016/j.burns.2018.05.008. Epub 2018, Jun 11.
- 60. Szentgyorgyi L., Shepherd C., Dunn K.W., Fawcett P., Barker J.M., Exton P., Maybauer M.O. Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure resulting from burns and smoke inhalation injury. Burns 2018; Aug; 44(5): 1091-1099. doi: 10.1016/j. burns.2018.01.022. Epub 2018, Mar 2.
- 61. Архипов Е.Н., Ашарин А.Н., Тюрников Ю.И. Методика применения вспомогательной регулируемой высокопоточной поддержки дыхания термовлагоадаптированной кислородовоздушной смесью по технологии «OPTIFLOW (AIRVO2)» у пациентов с термоингаляционной травмой и отравлением продуктами горения и угарными газами. Комбустилогия, 2017; Часть 1: 59-60. Arkhipov Ye.N., Asharin A.N., Tyurnikov Yu.I. [Method of application of auxiliary controlled high-flow support of breathing thermo-moisture adapted oxygen-air mixture technology «OPTIFLOW (AIRVO2)» in patients with

#### Обзоры

thermoingalation injury and poisoning by combustion products and carbon monoxide]. Combustiologiya 2017; Part 1: 59-60.

- 62. Архипов Е.Н., Ашарин А.Н., Тюрников Ю.И. Технология «Орtiflow (AIRVO2)» как альтернатива искусственной вентиляции легких у пациентов с термоингаляционной травмой. Комбустиология. Электронный научно-практический журнал. Сборник научных трудов. 2018; 61-62. Часть 1. Arkhipov Ye.N., Asharin A.N., Tyurnikov Yu.I. [Technology «Optiflow (AIRVO2)» as an alternative to artificial lung ventilation in patients with thermal injury]. Combustiologiya 2018; Part 1: 61-62.
- 63. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации ФАР России, 2018. Сайт ФАР России http://www.far.org.ru/. The use of non-invasive ventilation (second revision). Clinical guidelines of FAR of Russia, 2018. The website FAR of Russia http://www.far.org.ru/.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.В. Военнов — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реа-

ниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

- В.И. Загреков д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии НИИТО Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- И. Ю. Арефьев к. м. н., проректор по лечебной работе, руководитель ожогового центра, директор Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- А.П. Фролов к.м.н., заведующий отделением анестезиологииреанимации ожоговых отделений Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Военнов Олег Вячеславович, e-mail: ovoennov@yandex.ru

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ И ДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

УДК: 614.446.; 614.39. 03.01.02 – биофизика; 14.02.02 – эпидемиология Поступила 22.04.2020 г.

#### О.В. Другова<sup>1\*</sup>, Е.А. Павлов<sup>2</sup>, А.П. Баврина<sup>1</sup>, А.С. Благонравова<sup>1</sup>, Н.В. Саперкин<sup>1</sup>, О.В. Ковалишена<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — разработка моделей для прогноза развития эпидемии COVID-19 в Нижегородской области. Материалы и методы. Для построения моделей использовались статистические данные, представленные на официальных открытых инетернет — источниках. Динамическая модель рассчитана на основе компьютерного моделирования в пакете прикладных программ MatLab R2018b. Для построения статистической модели использовалось приложение MS Excel, а также пакет прикладных программ AtteStat для статистической обработки временных рядов.

В качестве основных переменных модели выбраны общедоступные величины: количество инфицированных (Infectious), количество умерших (Dead) и количество выздоровевших (Recovered). Изменение данных характеристик описывалось математико-статистическими методами.

Результаты. Математико-статистический анализ изменения во времени основных показателей развития эпидемии показал, что динамическая модель позволяет оценить скорость нарастания и спада числа заражённых в исследуемой популяции. Преимуществом этой модели является возможность прогнозирования наступления пика эпидемии, реального количества инфицированных в любой временной точке процесса. Однако, статистическая модель оказывается более состоятельной в отношении краткосрочного прогноза скорости прироста заражённых и предпочтительна для расчета количества инфицированных только до тех пор, пока наблюдается рост данной величины.

Заключение. Сочетанное использование разработанных моделей с целью анализа и прогнозирования развития эпидемии позволяет достаточно точно предопределять скорость и масштабы поражения популяции на протяжении всего времени жизни эпидемиологического процесса.

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция; COVID-19; математическое моделирование; динамическая модель; прогнозирование.

## STATISTIC AND DYNAMIC ASPECTS OF THE PREDICTION OF THE COVID-19 SPREAD IN NIZHNY NOVGOROD REGION

#### O.V. Drugova<sup>1\*</sup>, E.A. Pavlov<sup>2</sup>, A.P. Bavrina<sup>1</sup>, A.S. Blagonravova<sup>1</sup>, N.V. Saperkin<sup>1</sup>, O.V. Kovalishena<sup>1</sup>

The aim of the study was to develop models to predict a range of possible scenarios for spreading the COVID-19 in the Nizhny Novgorod region.

Materials and methods. The statistical open data web sites were used for building models. The dynamic model was calculated using computer simulation in the MatLab R2018b application package. In statistical models' building MS Excel was used, as well as the AtteStat application package was used for statistical processing of time series.

As the main variables of the model, publicly available values were chosen: the number of infected patients, the number of deaths and the number of recovered patients. The values of changes of these characteristics were described using mathematical and statistical methods.

Results. Mathematical and statistical analysis of the evolution of the main indicators of the epidemic over

 $<sup>^{2}</sup>$ Центр биомедицинских исследований и инжиниринга, ОАО «Мера», Нижний Новгород

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Center of Biomedical Research and Engineering, Mera OJSC, Nizhny Novgorod

time showed the distinctive features of the models. The dynamical model allows us to estimate the rate of growth and fall of the number of infected in the study population. The advantage of this model is the ability to predict the onset of the peak of the epidemic, the true number of infected patients at any time point in the process. However, the statistical model turns out to be more consistent with respect to the short-term forecast of the growth rate of infected people and is preferable for calculating the number of infected people only as long as the growth of this value is observed.

**Conclusion** The combined use of the created models for analysis and prediction of the further development of the epidemic allows us to determine the speed and extent of the pandemic defeat throughout the epidemiological process.

**Keywords:** coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; mathematical modeling; dynamical model; prediction, forecasting.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

С января 2020 г. началось глобальное распространение COVID-19 — инфекции, обусловленной бета-коронавирусом SARS-CoV-2. На территорию Российской Федерации инфекция была занесена из Китайской Народной Республики. Постепенно количество заболевших стало нарастать, и к середине апреля COVID-19 регистрировали во всех субъектах нашей страны. Несмотря на эффективное реагирование на распространение новой коронавирусной инфекции в России, у практического здравоохранения сохраняется потребность в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения нашей страны, а также в своевременном, доступном и эффективном лечении.

Использование методов компьютерного моделирования при прогнозировании инфекционных заболеваний — одно из перспективных направлений научно-исследовательской деятельности. Построение адекватной математической модели и ее анализ позволяют получать доказательные данные и значительно упростить решение многих ключевых задач эпидемиологии, лечения и профилактики CO-VID-19. В научно-практическом отношении важно обратить внимание на прогноз распространения эпидемии и определение оптимальной стратегии управления эпидемическим процессом (например, оценка процентного соотношения популяции, необходимой для обязательной вакцинации с целью предотвращения распространения эпидемии).

В настоящее время разработаны целые классы моделей для описания инфекционных процессов на различных уровнях организации (клетки иммунной системы, отдельный организм, популяция). Так, для моделирования распространения инфекционных заболеваний используются регрессионные модели, статистические методы авторегрессии, модели на основе машинного обучения (динамические байесовские сети, искусственные нейронные сети), динамические системы в форме дифференциальных уравнений, имитационные модели на основе клеточных автоматов и т.д. Подробный обзор имеющихся классов моделей и перспектив их использования в краткосрочных и долгосрочных прогнозах представлен в работе М.А. Кондратьева [1].

В рамках изучения мирового опыта моделирования применительно к COVID-19 необходимо отметить ряд исследований, которые были проведены

как в Китае, так и на других территориях. Констанцским университетом (Германия) разработан интерактивный инструмент мониторинга потребностей в коечном фонде и маршрутизации пациентов в зависимости от формирующейся заболеваемости [2].

Группа исследователей из Institute for health metrics and evaluation (США) использовала нелинейную модель смешанных эффектов и микросимуляционные индивидуальные модели прогнозирования частоты смертельных исходов и, в зависимости от этого параметра,— занятости коек в целом, и по отделениям реанимации, а также использования искусственной вентиляции, в целом по стране, и по отдельным штатам [3].

В формате электронных таблиц в колледже Weill Cornell Medicine (США) был сконструирован калькулятор для расчета количества пациентов с COVID-19 с учетом пропускной способности и ИВЛ. Использование модели С5V на основе математических алгоритмов и детерминированных симуляций позволяет оценить частоту госпитализаций в районе обслуживания данной медицинской организации, а также смоделированную нагрузку на больницы, связанную с такими пациентами, на отделения различного профиля, включая реанимационные, с вниманием на величину и время пикового ежедневного количества обычных коек и коек интенсивной терапии [4].

Динамическую оценку эпидемии COVID-19 также можно проводить с помощью модели, предложенной Базельским университетом. Этот подход основан на классической SIR-модели, с расширением ее за счет добавления данных о подвергавшихся риску заражения, но пока не контагиозных людях, случаях тяжелого и критического течения, которые потребовали госпитализации, а также лицах с потенциально фатальным прогнозом. Ко всему прочему, эта модель позволяет изучать сезонные изменения эпидемического процесса посредством использования синусоидальной функции. Таким образом, можно определять среднее значение R<sub>0</sub>, косинус-амплитуду (сезонное давление), а также пиковый месяц передачи инфекции. Кроме того, данная модель позволяет следить, как в динамике сокращается передача инфекции на фоне мероприятий по инфекционному контролю [5].

С целью оценки эффективности различных мер, в том числе самоизоляции, оценки рисков, связанных с частичным ослаблением ограничений, и прогнозирования тенденции на материковом Китае была

разработана математическая динамическая модель. Она основана на методе Монте-Карло по схеме марковских цепей [6]. Группой исследователей из Китая предложена SUQC-модель, в которой используются данные о восприимчивых, некарантинизированных, карантинизированных без подтверждения и подтвержденных случаях инфекции. Таким образом, присутствует возможность дальнейшей классификации лиц, находящихся в категории инфицированных; возможность моделировать эффект от противоэпидемических мер; способность различать в категории инфицированных подтвержденные случаи и общее количество инфицированных. Этот подход позволил дать оценку развитию ситуации в Китае в динамике, а также учесть влияние карантина и других ограничительных мероприятий [7]. Аналитические прогнозы распространения инфекции также были даны по городу Москве и в целом по стране. Группой ученых из Лондонской школы гигиены и тропической медицины (Великобритания) были разработаны и использованы стохастические симуляции для оценки эффекта проведения скрининга температуры пассажиров на наличие инфекции в аэропортах [8].

Таким образом, разработка прогностических моделей в отношении новой коронавирусной инфекции ведется по нескольким направлениям (популяционные модели, сценарные прогнозы и т.д.). Современные вычислительные возможности позволяют изучать изменения детерминанта эпидемического процесса в динамике, а также влияние противоэпидемических мероприятий. В то же время эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции, вызванной новым типом вируса, в совокупности с особенностями отечественной системы здравоохранения диктуют необходимость разработки оптимизированных прогностических моделей.

Учитывая распространенность COVID-19, охватившей большинство стран мира, в том числе и Россию, построение адекватных моделей для детального описания процесса с возможностью дальнейшего прогноза распространения заболевания (числа инфицированных, умерших, выздоровевших) и необходимости принятия дополнительных мер для управления эпидемиологическим процессом является на сегодняшний день одной из важнейших задач, стоящих перед медицинскими учреждениями региона и России в целом.

Цель исследования — разработка статистических и динамических моделей для прогноза развития эпидемии COVID-19 в Нижегородской области.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для построения моделей использовались статистические данные (демографические, зарегистрированная заболеваемость и пр.), представленные в официальных открытых интернет-источниках. Динамическая модель рассчитана на основе компьютерного моделирования в пакете прикладных программ MatLab R2018b. Для создания статистической

модели применялось приложение MS Excel, а также пакет прикладных программ AtteStat для статистической обработки временных рядов.

В качестве основных переменных в динамической модели выбраны общедоступные величины: количество инфицированных (Infectious), количество умерших (Dead) и количество выздоровевших (Recovered). Изменение данных характеристик описывалось математико-статистическими методами.

Статистическая обработка данных. Для анализа временных рядов был выбран метод скользящего среднего. После определения тренда осуществлялось прогнозирование детерминированной компоненты, т.е. экстраполяция полученной тенденции до интересующего нас соотношения параметров, а именно до 1. Качество тренда оценивалось с помощью коэффициента детерминации  $R^2$ . При этом, в соответствии с соотношением Чэддока, найденная функциональная зависимость считалась заметной при значении  $R^2 > 0.5$  и тем более верной, чем ближе это значение находилось к 1.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В условиях распространения инфекции в нашем регионе представляется важным понимать возможности и характерные особенности математикостатистического описания поведения и эволюции эпидемии COVID-19. С этой целью было решено проанализировать две модели: статистическую и динамическую.

Статистическая модель в общем базируется на статистических методах анализа временных рядов (рис. 1).

Соответствующая функция изменения числа выявленных с COVID-19 (рис. 2) представляет собой сумму трех состояний, а именно: инфицированных, умерших и выздоровевших людей.

Из сопоставления кривых (см. рис. 1) мы можем заключить, что при достижении максимального числа инфицированных (далее  $I_{max}$ ) рост функции выявленных с COVID-19 людей замедляется и в дальнейшем выходит на плато. Прирост функции случаев COVID-19 (рис. 3) представляет собой нелинейное одномерное отображение  $C_{n+1} = F(C_n)$ , где функция F есть отношение предыдущего значения числа выявленных к текущему.

Отображение  $C_{n+1} = F(C_n)$  имеет единственную устойчивую неподвижную точку в  $C^* = 1$  (рис. 4), что соответствует выходу числа выявленных людей с COVID-19 на плато.

Возможность определить скорость прироста выявленных случаев и оценить выход данного показателя на плато является ключевой при прогнозировании увеличения числа заболевших.

Данный подход мы применили для оценки прироста количества выявленных заболевших на территории Нижегородской области. Анализ временного ряда, характеризующий скорость прироста, позволил выделить детерминированную компоненту. Далее линия тренда была аппроксимирована степенной функцией

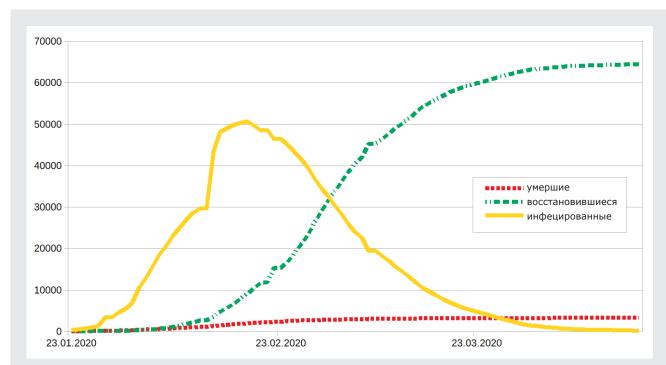


Рис. 1. Динамика числа инфицированных COVID-19, умерших и восстановившихся людей на территории г. Ухань за период с 23.01.2020 по 16.04.2020

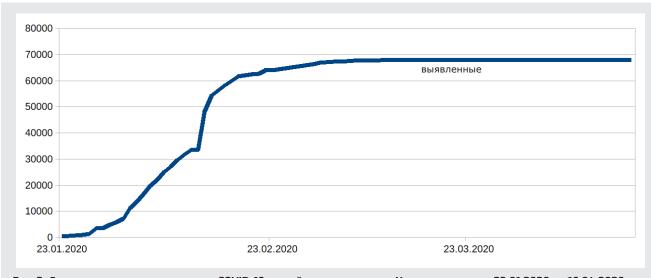


Рис. 2. Динамика числа выявленных с COVID-19 людей на территории г. Ухань за период с 23.01.2020 по 16.04.2020

для оценки прироста числа выявленных заболеваний COVID-19. Значение коэффициента детерминации  $R^2$  составило 0,69563. В дальнейшем линия тренда была экстраполирована до пересечения с неподвижной точкой отображения прироста  $(C^*=1)$ . Видно (рис. 5), что значение экстраполированной функции с  $C_n=1$  будет достигнуто на 48-й день.

Начальной датой для оценки функции  $F(C_n)$  было принята 10.04.2020. Таким образом, момент выхода на плато можно определить как 27.05.2020. С учетом определенных флюктуаций значений функции прироста (см. рис. 3) данная оценка но-

сит приближенный характер. При этом она дает возможность установить верхнюю временную границу для построения краткосрочных прогнозов других показателей распространения инфекции: роста числа инфицированных лиц, верхнего временного предела достижения  $I_{max}$ , оценки числа умерших и выздоровевших людей.

В частности, для создания краткосрочного прогноза числа инфицированных нами были использованы полиномиальные типы регрессионных трендов различных степеней с последующей экстраполяцией (рис. 6).

Nº 2 (63) 2020

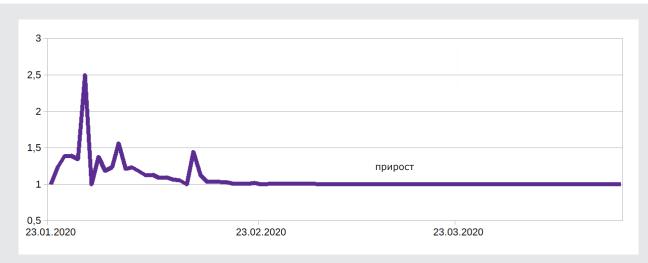


Рис. З. Функция прироста числа выявленных с COVID-19 людей на территории г. Ухань за период с 23.01.2020 по 16.04.2020

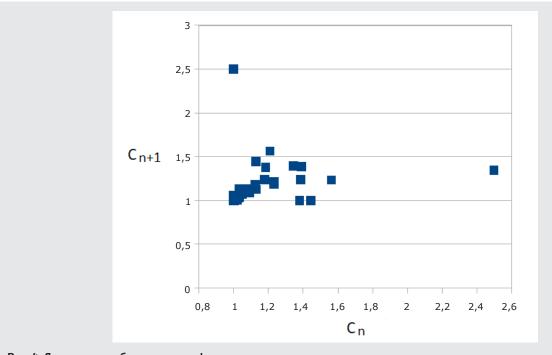


Рис. 4. Динамика отображения как функции прироста числа выявленных

Коэффициент детерминации при построении регрессионной функции варьировался от 0,96 до 0,99 (см. табл.), что позволяло констатировать высокое качество тренда.

Стоит учитывать, что данный вид прогноза носит краткосрочный характер (ближайшие 5–7 дней) и является достаточно достоверным, с учетом регулярного обновления и корректировок построенных регрессионных моделей, только до установленного временного предела.

В качестве динамической модели была выбрана широко используемая в эпидемиологии SIR-модель. Она представляет собой четырехмерное отображе-

ние (рис. 7) и в общем виде может быть записана следующим образом:

$$\begin{split} S_{n+1} &= S_n - \beta \; S_n \; I_n, \\ I_{n+1} &= I_n + \beta \; S_n \; I_n - \mu \; I_n - \gamma \; I_n, \\ D_{n+1} &= D_n + \mu \; I_n, \\ R_{n+1} &= R_n + \gamma \; I_n \; , \end{split}$$

где переменная  $S_{\it n}$  описывает число здоровых людей, которые находятся в группе риска и имеют

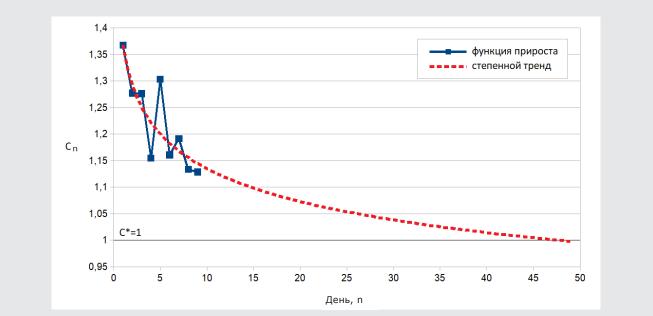
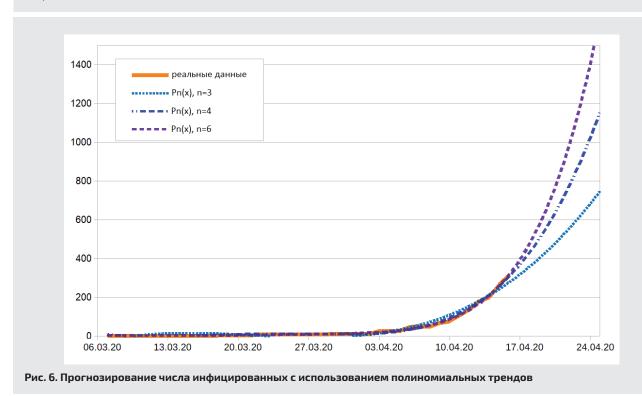


Рис. 5. Функция прироста числа выявленных с COVID-19 на территории Нижегородской области, тренд и его экстраполяция



риск заражения,  $I_n$  — число инфицированных людей,  $D_n$  — число умерших людей,  $R_n$  — число выздоровевших людей, параметр  $\beta$  описывает вероятность заражения инфицированным человеком неинфицированного (с учетом масштабирования общего числа подверженных заражению людей), параметры  $\mu$  и  $\gamma$  — коэффициенты смертности и выздоровления соответственно.

Использование дискретного аналога SIR-модели позволяет обойти ограничения, связанные с чис-

ленным интегрированием, а именно необходимости подбора как самого метода, так и шага численного интегрирования. В свою очередь, это значительно упрощает ее практическое использование при компьютерном моделировании для прогнозирования динамики заболеваемости в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

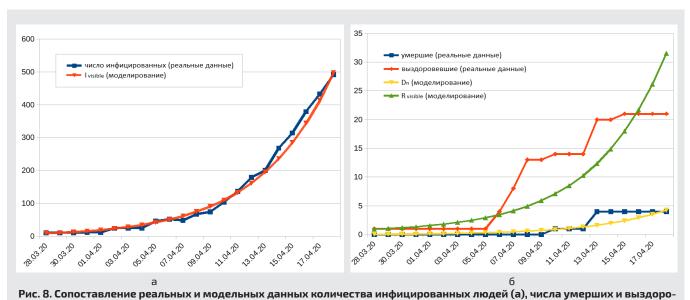
При построении математической модели необходимо учитывать, что среди инфицированных случаев часть фракции будет скрыта (обозначено да-



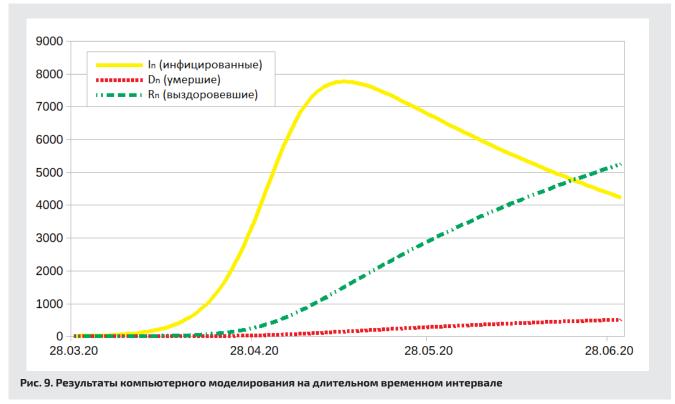
Рис. 6. Прогнозирование числа инфицированных с использованием полиномиальных трендов

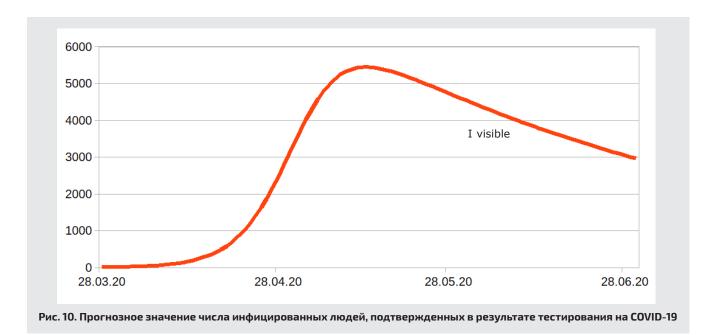
#### Коэффициенты детерминации, характерные для различных степеней полиномиального тренда

Линия тренда	Коэффициент детерминации
Полиномиальная $P_n(x)$ , $n=3$	$R^2 = 0,9625$
Полиномиальная $P_n(x)$ , $n=4$	$R^2 = 0,992825$
Полиномиальная $P_n(x)$ , $n=6$	$R^2 = 0,996393$



вевших людей (б)





лее как hidden). Данное обстоятельство учтено при расчете динамики инфицированных случаев как фракции:

 $I_{visible} = 0.7 \; I_{n}$  — больные, выявленные в ходе медицинского обследования,  $I_{hidden} = 0.3 \; I_{n}$  — скрытые носители возбудителя инфекции.

Аналогично распределены фракции для выздоровевших людей:  $R_{visible} = 0.7~R_n$ ;  $R_{hidden} = 0.3~R_n$ . Данные о распространенности заболевания СО-VID-19 на территории Нижегородской области за период с 06.03.2020 по 18.04.2020 рассматривали в разрезе «подтвержденные/умершие/выздоровевшие», где количество подтвержденных (confirmed) соответствовало сумме:  $I_{visible} + D_n + R_{visible}$ . На основе этих данных были подобраны параметры динамической модели:  $\beta = 0.000023$ ,  $\mu = 0.00126$ ,  $\gamma = 0.013$ , которые позволяют достаточно точно воспроизвести динамику распространения заболевания на начальном этапе (рис. 8).

Дальнейшее компьютерное моделирование с использованием подобранных параметров дало возможность построить долгосрочный прогноз распространения COVID-19 на территории Нижегородской области (рис. 9, 10).

Имеются основания полагать, что максимум числа инфицированных будет достигнут к 13.05.2020 и составит  $I_{max} = 7771$ , при этом количество находящихся на излечении  $I_{visible}$  достигнет примерно 5440 человек.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование распространения этой инфекции в нашем регионе с использованием статистических подходов основано на анализе распространения инфекции на той территории, где данное заболевание прошло свой пик и в настоящее время стремится к завершению. К таковой категории относится эпидемический очаг заболевания в г.

Ухань провинции Хубэй (Китай). Эпидемиологические данные о распространении заболевания в указанном регионе [9] позволяют выявить ряд особенностей динамики и использовать их для прогнозирования развития ситуации на территории Нижегородской области и своевременной корректировки работы медицинской службы в целом. С помощью статистических методов была предложена идея формирования краткосрочного прогноза числа заболевших, а также возможности временной оценки выхода функции подтвержденных случаев на плато.

При построении динамической модели распространения COVID-19 в Нижегородской области реализован подход, предложенный в ставшей уже классической работе [10]. Данный класс динамических моделей, называемых SIR-моделями, успешно используется при моделировании инфекционных заболеваний ([11-16] и ссылки в них). Стоит обратить внимание на тот факт, что, согласно отчетам ряда исследователей [17-19], заболевание у 30% инфицированных COVID-19 протекает без симптомов. Поэтому в полученной нами динамической модели коэффициенты, учитывающие вклад скрытых (hidden) и видимых (visible) инфицированных, равны 0,3 и 0,7 соответственно. Математическое моделирование на основе динамического подхода позволило показать, что динамика изменения числа людей по трем состояниям «инфицированные, умершие, выздоровевшие» может быть описана с использованием четырехмерной динамической системы с дискретным временем (отображения). В свою очередь, это и дает возможность прогнозирования в краткосрочной и долгосрочной перспективах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование развития эпидемического процесса COVID-19 крайне востребовано для

определения нужд практического здравоохранения и проведения эффективных противоэпидемических и профилактических мероприятий. С учетом быстро меняющейся исходной информации и неоднозначного качества данных, получаемых из различных источников, необходимо оперативно оптимизировать прогностические модели, в том числе с использованием более сложных алгоритмов.

Сочетанное применение разработанных нами моделей с целью анализа и прогнозирования региональных особенностей развития эпидемии COVID-19 позволяет достаточно точно оценивать скорость и масштабы поражения популяции на протяжении всего периода развития эпидемического процесса.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний. Компьютерные исследования и моделирование, 2013; 5(5): 863-882. Kondratyev M. A. Forecasting methods and models of disease spread. Computer Research and Modeling, 2013; 5(5): 863-882.
- 2. Murray C.J.L. Forecasting COVID-19 impact on hospital bed-days, ICU-days, ventilator-days and deaths by US state in the next 4 months. IHME COVID-19 health service utilization forecasting team. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20043752.
- 3. https://phs.weill.cornell.edu/cornell-covid-caseloadcalculator-c5v.
  - **4.** https://coronavis.dbvis.de/.
  - **5.** https://covid19-scenarios.org/about.
- 6. Wan H., Cui J., Yang G.-J. Risk estimation and prediction by modeling the transmission of the novel coronavirus (COVID-19) in mainland China excluding Hubei province. doi: https://doi.org/10. 1101/2020.03.01.20029629.
- 7. Zhao S., Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. Quant Biol., 2020; 8: 11–19. doi: https://doi. org/10.1007/s40484-020-0199-0.
- 8. Quilty B.J., Clifford S., Flasche S., Eggo R.M., CMMID nCoV working group. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). EuroSurveill, 2020; 25(5). doi: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000080.
- 9. https://ru.wikipedia.org/wiki/Распространение\_COVID-19\_в\_ Китае.
- 10. Kermack W.O., McKendrick A. G. Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Proceedings of the Royal Statistical Society A, 1927; 115: 700-721.
- 11. Anderson R., May R. Infection Diseases of Humans: Dynamics and Control. New York: Oxford University Press: 1991.
- **12.** Diekmann O., Heesterbeek J.A.P. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation. John Wiley and Sons; 2000.
- 13. Murray J.D. Mathematical Biology, I. Heidelberg: Springer-Verlag; 2002.

- 14. Keeling M.J., Rohani P. Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. Princeton University Press; 2007.
- 15. Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: Физматлит; 2010. Bratus A.S., Novozhilov A.S., Platonov A.P. Dinamicheskie sistemy i modeli biologii [Dynamical Systems and Models in Biology]. Moscow: Fizmatlit; 2010.
- 16. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. М.: Бином–Лаборатория знаний; 2011. Romanyukha A.A. Matematicheskie modeli v immunologii epidemiologii infektsionnyh zabolevaniy [Mathematical models in immunology and epidemiology of infectious diseases]. Moscow: Binom — Laboratoriya znaniy; 2011.
- 17. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med, 2020. doi: 10.7326/ M20-0504.
- 18. Ferguson N.M., Laydon D., Nedjati-Gilani G., Imai N., Ainslie K., Baguelin M., Bhatia S., Boonyasiri A., Cucunuba Z., Cuomo-Dannenburg G., Dighe A., Dorigatti I., Fu H., Gaythorpe K., Green W., Hamlet A., Hinsley W., Okell L.C., van Elsland S., Thompson H., Verity R., Volz E., Wang H., Wang Y., Walker P.G.T., Walters C., Winskill P., Whittaker C., Donnelly C.A., Riley S., Ghani A.C. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London report (16-03-2020), doi: https://doi.org/10.25561/77482.
- 19. Yang Liu Y., Yan L.M., Wan L., Xiang T.-X., Le A., Liu J.M., Peiris M., Poon L.L.M., Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Lancet Infect Dis., 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- О.В. Другова, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.А. Павлов, ведущий специалист Центра биомедицинских исследований и инжиниринга ОАО «Мера», Нижний Новгород;
- А.П. Баврина, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- А.С. Благонравова, д. м. н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н.В. Саперкин, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- О.В. Ковалишена, д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Другова Ольга Валентиновна, e-mail: olgadrugova@gmail.com

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

УДК: 616.12-005.4-085 14.01.05 — кардиология Поступила 22.04.2020 г.

#### К.С. Колосова\*, Н.Ю. Григорьева

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

**Цель исследования** — выявить особенности клинического течения ИБС у пациентов различных возрастных групп. **Материалы и методы**. Обследованы 125 пациентов (50 женщин и 75 мужчин) с диагнозом ишемической болезни сердца. Пациентов разделили на 3 группы согласно классификации возраста (ВОЗ, 2012): группа 1 — лица молодого возраста (18–44 года), группа 2 — среднего (45–59 лет) и группа 3 — пожилого и старческого (60–90 лет) возраста. Пациентов опрашивали, проводили селективную коронарографию, брали биохимический анализ крови.

**Результаты**. У пациентов пожилого и старческого возраста в клиническом течении ИБС значимо чаще встречаются безболевые формы ИБС, в отличие от больных молодого и среднего возраста, что связано, прежде всего, с наличием СД 2-го типа и ХОБЛ. Среди факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста реже встречается курение и отягощенная наследственность в виде раннего дебюта ИБС у близких родственников, но чаще регистрируется низкая физическая активность. Абдоминальное ожирение более свойственно молодым пациентам. Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий чаще встречаются в группе пожилого и старческого возраста при отсутствии статистически значимого различия между группами по локализации поражения коронарных артерий.

**Заключение**. У пациентов пожилого и старческого возраста в клиническом течении ИБС значимо чаще встречаются безболевые формы ИБС. Пациенты различных возрастных групп отличаются по факторам риска, данным селективной коронарографии, но не отличаются по локализации поражения коронарных артерий.

**Ключевые слова**: ишемическая болезнь сердца; различные возрастные группы; стабильная стенокардия; особенности клинического течения; факторы риска.

# FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

#### K.S. Kolosova\*, N. Yu. Grigoryeva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Aim of study: to identify the features of the clinical course of CHD in patients of different age groups.

**Materials and methods**. The study was conducted on 125 patients (50 (40.0%) women and 75 (60%) men) diagnosed with coronary heart disease. The patients were divided into 3 groups. The distribution into groups was carried out according to the age classification (WHO, 2012): group 1 — young people (18–44 years), group 2 — middle-aged (45–59 years) and group 3-elderly and senile (60–90 years). Patients were interviewed, selective coronary angiography was performed, and a biochemical blood test was taken.

**Results**. In elderly and senile patients in the clinical course of CHD significantly more common: pain-free forms of CHD, in contrast to patients of young (p = 0.01) and middle age (p = 0.007), which is primarily due to the presence of type 2 diabetes ( $\phi$  = 0.499, p = 0.00001) and COPD ( $\phi$  = 0.25, p = 0.005). Among the risk factors in elderly and senile patients, compared with young and middle-aged patients, Smoking is less common (p 1–2 = 0.168; p 1–3 = 0.0008; p 2–3 = 0.01), burdened heredity in the form of early IHD debut in close relatives (p 1–2 = 0.046; p 1–3 = 0.00005; p 2–3 = 0.008), low physical activity is more common (p 1–2 = 0.692; p 1–3 = 0.013; p 2–3 = 0.00003), abdominal obesity is more common in young patients compared to the average, senile and elderly (p 1–2 = 0.0025; p 1–3 = 0.0001; p 2–3 = 0.552). According to the SCG data, hemodynamically significant coronary artery stenosis is more common in the elderly and senile group (p 1–3 = 0.005; p 2–3 = 0.003) in the absence of statistical significance between the study groups for the localization of coronary artery damage.

**Conclusion**. In elderly and senile patients in the clinical course of CHD significantly more common: pain-free forms of CHD, in contrast to young and middle-aged patients, which is primarily associated with the presence of type 2 diabetes and COPD. Patients of different age groups differ in the risk factors given by selective coronary angiography, but do not differ in the localization of coronary artery damage.

Keywords: ischemic heart disease; various age groups; stable angina; features of the clinical course; risk factors.

**36** Ma N₂ 2 (63) 2020

#### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы в экономически развитых странах наблюдается снижение смертности от болезней системы кровообращения. Однако в структуре общей заболеваемости ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующую позицию в экономически развитых и развивающихся странах и является причиной 30% всех смертей у лиц от 35 лет [1].

Хорошо известно, что заболеваемость ИБС увеличивается с возрастом в связи с наследственно детерминированными процессами старения и развитием атеросклероза, поэтому вполне логично, что ИБС считается возраст-ассоциированным заболеванием [2, 3]. Клиническое течение ИБС в различном возрасте имеет свои особенности, что обусловлено и степенью стенозирования коронарных артерий, и факторами сердечно-сосудистого риска, и сопутствующей патологией.

Особый интерес представляет собой изучение ИБС в молодом возрасте. Пациенты, у которых впервые диагностировали ИБС в молодом возрасте, отличаются от пожилых и старческих больных по течению, клиническим проявлениям, наличию факторов риска, исходам заболевания [4]. В 90% случаев больные ИБС в молодом возрасте уже имеют хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. По данным The Bogalusa Heart Study, основными причинами развития ИБС в молодом возрасте являются атеросклероз, курение и артериальная гипертензия [6]. Наличие данных факторов уже в молодом возрасте способно привести к развитию инфаркта миокарда. Еще одной особенностью течения ИБС у пациентов молодого возраста является наличие чистых коронарных сосудов, причем интактное состояние коронарных артерий может быть даже при возникновении острого инфаркта миокарда [7].

Остается малоисследованной роль факторов риска ССЗ у категории пациентов старше 65 лет, которые составляют большую долю больных с ИБС. В ряде исследований говорится, что паспортный возраст не всегда может быть использован в качестве оценочного фактора сердечно-сосудистого риска у пожилых лиц [8], потому что старение организма само по себе не всегда становится фактором, провоцирующим развитие патогенетических процессов, приводящих к возникновению заболеваний [9]. С возрастом увеличивается встречаемость сопутствующих болезней, маскирующих клиническую картину ИБС, что вызывает необходимость своевременной диагностики ИБС и назначения наиболее подходящей терапии [10]. Диагностика ИБС затрудняется еще и из-за того, что далеко не всегда пожилые больные способны выполнить требуемую нагрузку при проведении нагрузочных проб ввиду наличия ряда заболеваний, таких как остеоартроз, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни периферических артерий [11].

**Цель исследования** — выявить особенности клинического течения ИБС у пациентов различных возрастных групп.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России г. Нижнего Новгорода, на базе терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода в период с 2017 по 2020 гг. Исследование проведено на 125 пациентах (50 женщин (40,0%) и 75 мужчин (60%)) с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца», поступивших в стационар для выполнения селективной коронарографии. Пациентов разделили на 3 группы (табл. 1), согласно классификации возраста 2012 г. ВОЗ:

группа 1 — лица молодого возраста (18–44 года); группа 2 — среднего (45–59 лет);

группа 3 — пожилого и старческого (60-90 лет) возраста.

Все больные соответствовали критериям включения и исключения. Критерии включения: ИБС: стенокардия II–III функционального класса, острый коронарный синдром в анамнезе. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 90 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца, сопутствующая патология в стадии обострения, постоянная форма фибрилляции предсердий, имплантированный электрокардиостимулятор, деменция, беременность, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Обследование пациентов проводили с помощью опроса, сбора анамнеза, лабораторных и инструментальных методов. Определяли концентрацию общего холестерина (OXC), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и глюкозы. Результаты выражали в ммоль/л. Селективную коронарографию (СКГ) выполняли на рентгенохирургической установке «Innova 3100 IQ» (GE Medical Systems, 2011). Манипуляция проводилась по методике Джадкинса (M. Judkins, 1967) через радиальный или бедренный доступ. Для определения гемодинамической значимости стеноза была выбрана шкала Coronary Artery Surgery Study (CASS), где гемодинамически значимым стенозом считалось сужение коронарной артерии, кроме ствола левой коронарной артерии, ≥70%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ IBM SPSS Statistics 24 («IBM»), STATISTICA 10.0 для Windows («StatSoft») и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft»). Нормальность распределения анализируемых показателей определялась критерием Шапиро–Уилка. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы и 25-го, 75-го перцентилей (Ме [25р;75р]). Статистическую значимость различий трех групп определяли по критерию

Таблица 1

#### Общая характеристика больных

Параметр	Группа 1. Молодой возраст	Группа 2. Средний возраст	Группа 3. Пожилой и старческий возраст	р	
Общее кол-во пациентов	15	38	72	-	
Мужчины, абс. (%)	14 (93,3%)	27 (71,1%)	34 (47,2%)	p mg = 0,001	
Женщины, абс. (%)	1 (6,7%)	11 (28,9%)	38 (52,8%)	p1-2 = 0,143 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,026	
Средний возраст, лет	43 [40; 43]	55 [52; 58]	67 [63; 70]	p mg =0,0001 p 1-2 <0,0001 p 1-3 <0,0001 p 2-3 <0,0001	
Длительность ИБС, лет	2 [2; 3]	6 [5; 7]	11 [10; 14]	p mg =0,0001 p 1-2 <0,0001 p 1-3 <0,0001 p 2-3 <0,0001	
Аортокоронарное шунтирование или коронарное стентирование в анамнезе, абс. (%)	4 (26,7%)	4 (10,5%)	15 (20,3%)	p mg = 0,281	
Стабильная стенокардия II ФК, абс. $(\%)$	11 (73,3%)	21 (55,3%)	38 (52,8%)	n ma = 0.3/13	
Стабильная стенокардия III ФК, абс. (%)	4 (26,7%)	17 (44,7%)	34 (47,2%)	p mg = 0,343	
ИМ в анамнезе, абс. (%)	6 (40,0%)	19 (50,0%)	22 (30,6%)	p mg = 0,132	
Артериальная гипертония, абс. (%)	12 (80,0%)	37 (97,4%)	71 (98,6%)	p mg = 0,023 p 1-2 = 0,064 p 1-3 = 0,015 p 2-3 = 1,0	
Хроническая сердечная недостаточность с «сохраненной фракцией выброса ЛЖ», абс. (%)	14 (93,3%)	29 (76,3%)	63 (87,5%)	p mg = 0,185	
Хроническая сердечная недостаточность со «сниженной фракцией выброса ЛЖ», абс. (%)	1 (6,7%)	2 (5,3%)	0 (0%)	p mg = 0,098	
Хроническая сердечная недостаточность с «промежуточной фракцией выброса ЛЖ», абс. (%)	0 (0 %)	7 (18,4%)	9 (12,5%)	p mg = 0,215	

Краскела–Уоллиса. В дальнейшем о различиях между группами попарно судили по U-критерию Манна–Уитни. По качественному бинарному признаку группы сравнивали с помощью вычисления относительных частот, статистическую значимость определяли с помощью хи-квадрата Пирсона, если ожидаемые частоты были меньше 5, то р устанавливали с помощью точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при p < 0.05, при попарном сравнении трех групп — при p < 0.017 (поправка Бонферрони). Анализ связанности для качественных переменных проводился с помощью коэффициента ассоциации  $\phi$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов изучаемых возрастных групп мы проанализировали встречаемость факторов риска ИБС (табл. 2). Пациенты пожилого и старческого возраста курят значительно реже, чем молодые или среднего возраста. Отягощенная наследственность в виде раннего дебюта ИБС у близких родственников реже вы-

являлась в группе 3. Абдоминальное ожирение у лиц старшего возраста встречалась реже, чем у более молодых. Низкая физическая активность в виде неинтенсивных аэробных физических упражнений менее 150 мин в неделю чаще фиксировалась у пациентов пожилого и старческого возраста, в отличие от более молодых. Следует отметить, что мужчины реже встречались в группе пожилого и старческого возраста. В подтверждение полученных результатов можно сказать, что увеличение количества женщин, страдающих ИБС, в пожилом и старческом возрасте указывает на возникновение менопаузы, а значит, на снижение кардиопротективного действия женских половых гормонов, в связи с чем в пожилом и старческом возрасте становится больше женщин, страдающих ИБС [12], а также подобная тенденция возможна вследствие высокой смертности у мужчин.

Из таблицы 3 видно, что пациенты средней возрастной группы чаще других жаловались на боль за грудиной при физической нагрузке. Заметно значимое различие между молодыми пациентами отно-

Таблица 2 Распространенность факторов риска среди пациентов ИБС в различных возрастных группах

Фактор риска	Группа 1, n=15	Группа 2, n=38	Группа 3, n=72	р
Курение, абс. (%)	11 (73,3%)	20 (52,6%)	20 (27,8%)	p mg = 0,001 p 1-2 = 0,168 p 1-3 = 0,0008 p 2-3 = 0,01
Отягощенная наследственность, абс. (%)	12 (80,0%)	19 (50,0%)	18 (25,0%)	p mg = 0,0001 p 1-2 = 0,046 p 1-3 <0,0001 p 2-3 = 0,008
Абдоминальное ожирение, абс. (%)	9 (60,0%)	6 (15,8%)	8 (11,1%)	p mg <0,0001 p 1-2 = 0,0025 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,552
Низкая физическая активность, абс. (%)	6 (40,0%)	13 (34,2%)	54 (75%)	p mg <0,0001 p 1-2 = 0,692 p 1-3 = 0,013 p 2-3 <0,0001
Мужской пол, абс. (%)	14 (93,3%)	27 (71,1%)	34 (47,2%)	p mg = 0,001 p 1-2 = 0,144 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,0168

Характеристика исследуемых групп по жалобам

Таблица 3

Жалобы	Группа 1, n=15	Группа 2, n=38	Группа 3, n=72	р
Одышка, абс. (%)	12 (80%)	32 (84,2%)	50 (69,4%)	p mg = 0,21
Боль за грудиной, абс. (%)	5 (33,3%)	32 (84,2%)	43 (59,7%)	p mg =0,0012 p 1-2 =0,0006 p 1-3 = 0,062 p 2-3 = 0,009
Сердцебиения, абс. (%)	1(6,7%)	17 (44,7%)	29 (40,3%)	p mg = 0,028 p 1-2 = 0,008 p 1-3 = 0,013 p 2-3 = 0,652
Безболевая форма, абс. (%)	0 (0%)	3 (7,9%)	22 (30,6%)	p mg =0,0022 p 1-2 = 0,550 p 1-3 = 0,01 p 2-3 = 0,007

сительно пациентов среднего, пожилого и старческого возраста по наличию жалоб на сердцебиения. По результатам ЭКГ-мониторирования у ряда пациентов зафиксирована безболевая ишемия миокарда II типа, характеризующаяся наличием как болевых, так и безболевых проявлений. Безболевая форма ИБС встречалась значительно чаще у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 и вовсе отсутствовала в группе 1 (см. табл. 3).

Анализ ассоциации между хронической обструктивной болезнью легких и безболевой формой ИБС показал наличие статистически значимой взаимосвязи ( $\phi$ =0,25, p=0,005). Между сахарным диабетом 2-го типа и безболевой формой ИБС была обнаружена значимая связанность ( $\phi$ =0,499, p=0,00001). Полученный результат подтверждает информацию о том, что СД 2-го типа и ХОБЛ способны влиять на болевой порог, из-за чего пациенты с данными заболеваниями чаще страдают от безболевых форм ИБС [13, 14].

ХОБЛ у изучаемых пациентов определялась крайне редко, в группе 1 отсутствовала. СД 2-го типа встречался также нечасто, и его распространенность не имела значимого различия в изучаемых возрастных группах.

Всем исследуемым пациентом был проведен биохимический анализ гликемии натощак. Пожилые и старческого возраста пациенты имели более высокие уровни глюкозы, в отличие от групп молодого и среднего возраста (группа 1-5,0 [4,7; 5,7], группа 2-5,2 [4,9; 5,6], группа 3-5,55 [5,2; 6,1], р mg = 0,002, р 1-2=0,22, р 1-3=0,003, р 2-3=0,011).

Гипертоническая болезнь статистически значимо чаще встречалась у пациентов старческого и пожилого возраста относительно молодых больных (98,6% против 80%, p=0,015), и частота ее обнаружения вовсе не различалась у пациентов групп 1 и 2, а также 2 и 3 (группа 1-80%, группа 2-97,4%, p=0,064; группа 2-97,4%, группа 3-98,6%, p=1,0). Такое повышение частоты встречаемости гипертони-

ческой болезни связано с увеличением возраста, которое сопровождается повышением частоты данного заболевания.

Частота встречаемости постинфарктного кардиосклероза и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий не имела значимых различий в исследуемых группах.

Был проведен анализ липидного спектра у пациентов разных возрастов. Значительных отклонений ОХС от норм обнаружено не было, так как 98,4% больных получали статины. Уровень ЛПВП повышался с возрастом (группа 1-1,1 [0,9;1,2], группа 2-1,3 [1,1;1,5], группа 3-1,5 [1,2;1,7]; р 1-2=0,009, р 1-3 <0,0001, р 2-3 = 0,081). Подобные результаты встречались в публикациях других авторов. Ими так же были замечены более высокие уровни триглицеридов у молодых больных в сравнении с пожилыми, но наши исследования не подтвердили подобное различие [4]. Такая тенденция, вероятно, говорит об увеличении риска неблагоприятных событий и летального исхода у пациентов более молодого возраста с атеросклерозом коронарных артерий даже при наличии невысоких значений ЛПНП.

Пациенты молодого возраста по данным селективной коронарографии имели гемодинамически значимые стенозы коронарного русла в 13,3% случаев, среднего возраста — в 23,7%, пожилого и старческого возраста — в 52,8%. На основании представленных данных можно сказать, что большее количество гемодинамически значимых стенозов коронарных сосудов имеется у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении как с группой молодого возраста, так и среднего возраста (p=0,005, p=0,003соответственно).

Поражение ствола левой коронарной артерии встречалось лишь у пожилых и лиц старческого возраста. По локализации коронарного стеноза ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей артерии, правой коронарной артерии и огибающей артерии не было обнаружено значимых различий между группами.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов пожилого и старческого возраста в клиническом течении ИБС значимо чаще встречаются безболевые формы ИБС, в отличие от более молодых пациентов, что связано, прежде всего, с наличием СД 2-го типа и ХОБЛ. Среди факторов риска у пожилых и стариков по сравнению с молодыми и пациентами среднего возраста реже наблюдаются курение, отягощенная наследственность в виде раннего дебюта ИБС у близких родственников, чаще встречается низкая физическая активность. Лиц с абдоминальным ожирением больше среди молодых пациентов, чем среди лиц среднего, старческого и пожилого возраста. По данным селективной коронарографии гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий чаще выявляются у пожилых и пациентов старческого возраста

при отсутствии статистически значимого различия между группами по локализации поражения коронарных артерий.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- 1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37(42): 3232–3245, https://doi.org/10.1093/ eurheartj/ehw334.
- 2. Козлов К.Л., Солдатов В.М., Пальцева Е.М., Седов Е.В., Полякова В.О., Линькова Н.С. Роль сигнальных молекул эндотелия в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний. Успехи геронтологии 2015; 28(1): 29-36. Kozlov K.L., Soldatov V.M., Paltseva E.M., Sedov E.V., Polyakova V.O., Linkova N.S. The role of endothelial signal molecules in pathogenesis of age-associated diseases. Uspehi gerontologii 2015; 28(1): 29-36.
- 3. Клинические рекомендации: стабильная ишемическая болезнь сердца. М.; 2016. Klinicheskie rekomendatsii: stabil'naya ishemicheskaya bolezn serdtsa [Clinical recommendations: stable coronary heart disease]. Moscow, 2016.
- 4. Андреенко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология* 2018; 58(10): 53–58, http://doi.org/10.18087/ cardio.2018.10.10184. Andreenko E. Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. Prevalence and cardio-vascular risk factors. Kardiologiya 2018; 58(10): 53-58, http://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10184.
- 5. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., Sapp S.K., Ohman E.M., Brener S.J., Topol E.J. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290(7): 898-904, http://doi. org/10.1001/jama.290.7.898.
- 6. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Наткина Д.У. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидная патология как причины инфаркта миокарда у молодого пациента. Клиническая медицина 2015; 93(10): 52–57. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Natkina D.U. Risk factors of cardiovascular diseases and comorbid pathology as causes of myocardial infarction in a young patient. Klinicheskaya meditsina 2015; 93(10): 52-57.
- 7. Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Иванов П.А. Острый инфаркт миокарда у молодых лиц без причинной связи с коронаросклерозом. Забайкальский медицинский вестник 2013; 2: 72–76. Lykov A.V., Parkhomenko Y.V., Ivanov P.A. Acute myocardial infarction in young adults without a causal relationship to koronarosklerosis. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik 2013; 2: 72–76.
- 8. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: The prevalence of frailty in community dwelling older adults in the St. Petersburg district — the "crystal" study. J Am Geriatr Soc 2011; 59(6): 980–988, https://doi.org/10.1111/j.1532–5415.2011.03448.x.
- 9. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии. Геронтология 2013; 1(1): 5-16. Ilnitskiy A.N., Prashchayev K.I. Frailty as the concept of modern gerontology. Gerontologiya 2013; 1(1): 5–16.
- 10. Чукаева И.И., Ларина В. Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники. Лечебное дело 2017; 1: 6-15. Chukaeva I.I.,

Larina V.N. Geriatric syndromes in a primary care setting. *Lechebnoe delo* 2017; 1: 6–15.

- 11. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е. Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины 2020; 1: 11–46, http://doi.org/10.37586/2686–8636–1–2020–11–46. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., Ostapenko V.S., Mkhitaryan E.A., Sharashkina N.V., Tyukhmenev E.A., Pereverzev A.P., Dudinskaya E.N. Clinical guidelines on frailty. Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny 2020; 1: 11–46, http://doi.org/10.37586/2686–8636–1–2020–11–46.
- 12. Бондарева З.Г., Федорова Е.А., Кунгурцева О.А., Цыганкова О.В., Руяткин Д. С. Основные факторы риска и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у женщин. Сердце: журнал для практикующих врачей 2017; 16(2): 110–115, http://doi.org/10.18087/rhj.2017.2.2325. Bondareva Z.G., Fedorova E.L., Kungurtseva O.A., Tsygankova O.V., Ruyatkin D.S. The main risk factors and features of coronary heart disease and acute myocardial infarction course in women. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey 2017; 16(2): 110–115, http://doi.org/10.18087/rhj.2017.2.2325.
- 13. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова

- Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение 2014; 22(11): 811–816. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaya E. Yu., Oralbekova Zh.M., Gubzhokova O.M. Comorbidity in COPD: the role of chronic systemic inflammation. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie 2014; 22(11): 811–816.
- **14.** Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина* 2015; 93(2): 5–9. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenkova G.G., Shishkina E. S. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 93(2): 5–9.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **К.С. Колосова**, очный аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н.Ю. Григорьева**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Колосова Ксения Сергеевна,

e-mail: ksunay@yandex.ru

Особенности клинического течения ИБС **№** 2 (63) 2020 **41** 

#### Оригинальные исследования

# АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

УДК: 616.9–07:576.895.42 14.02.02— эпидемиология; 14.01.09— инфекционные болезни Поступила 22.02.2020 г.

#### В.В. Сапожникова

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

**Цель исследования** — определение связи клинико-лабораторных показателей, уровней специфических антител и концентрации иммунорегуляторных цитокинов сыворотки крови у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом с использованием факторного анализа.

**Материалы и методы.** У 30 пациентов с персистирующей стадией иксодового клещевого боррелиоза изучены клинико-анамнестические особенности, параметры общего анализа крови, концентрации цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35), уровни специфических антител (IgM и IgG) сыворотки крови в периоде обострения. Группа контроля включала 30 относительно здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с группой обследованных больных. Обработка результатов проведена с использованием статистических параметрических и непараметрических методов, факторного анализа (метод главных компонент) в StatSoft Statistica v 10.0.

**Результаты.** Персистирующая стадия иксодового клещевого боррелиоза манифестировала у пациентов через 1,5±0,31 года после присасывания клеща, в 63,3% случаев отмечалось отсутствие лечебно-профилактических мероприятий в раннем периоде инфекции. Среди больных преобладали лица трудоспособного возраста. Часто у пациентов определялась комбинация специфических антител к антигенам В. afzelii и В. garinii в сыворотке крови, а также поражения нервной системы, сердца. У всех пациентов поражения систем органов являлись сочетанными; наиболее часто регистрировались полиорганные патологии: суставов и нервной системы; суставов, нервной системы и сердца. У больных определены нарушения в цитокиновом профиле сыворотки крови: гиперсекреция IL-17A, IL-23, IL-35 и дефицит выработки IL-33.

**Заключение.** По результатам факторного анализа хронические поражения нервной системы, суставов и сердца у пациентов с персистирующей стадией иксодового клещевого боррелиоза связаны с повышенными уровнями IL-17A, IL-35, IL-23, дефицитом IL-33.

**Ключевые слова:** хронический иксодовый клещевой боррелиоз; боррелиозная инфекция; персистирующая стадия; цитокины; специфические антитела; факторный анализ; метод главных компонент.

## MULTIVARIATE ANALYSIS OF CLINICAL LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS OF PATIENTS WITH CHRONIC IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS

#### V. V. Sapozhnikova

Kirov State Medical University, Kirov

**Aim of study:** to determine the relationship of clinical and laboratory parameters, levels of specific antibodies (IgM and IgG) and the concentration of immunoregulatory cytokines (IL-17A, IL-23, IL-35) in patients with chronic ixodic tick-borne borreliosis using multivariate analysis.

**Materials and methods.** Defined clinical and anamnestic features, parameters of a general blood test, concentration of cytokines (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35), levels of specific antibodies (IgM and IgG) of blood serum of 30 patients with a persistent stage of ixodic tick-borne borreliosis in the period of exacerbation. The control group included 30 relatively healthy donors, comparable in age and sex with the group of examined patients. The results were processed using statistical parametric and nonparametric methods, multivariate analysis (principal component method) in StatSoft Statistica v 10.0.

**Results.** The persistent stage of ixodic tick-borne borreliosis manifested in patients in 1.5  $\pm$  0.31 years after tick suction, there was a lack of treatment and prophylactic measures in the early period of infection in 63.3% of cases. Among patients, working age population prevailed (66.7%, 95% -CI (50.90; 82.56)). A combination of specific antibodies to B. afzelii and B. garinii antigens (86.7%, 95% -CI (75.33; 98.14)) in the blood serum, as well as damage of the nervous system (93.3%), 95% CI (84.98; 100.00)), of joints (93.3%, 95% CI (84.98; 100.00)), of heart (40.0%, 95% CI (23.58; 56.49)) were often revealed in the patients. All patients' organ system lesions were combined; polyorgan pathologies were most often recorded: in joints and nervous system — 53.3%, 95% -CI (36.60; 70.12); in joints, nervous system and heart — 33.3%, 95% -CI (17.50; 49.16). Patients abnormalities were identified in the cytokine profile of blood serum: hypersecretion of IL-17A, IL-23, IL-35 and deficiency of IL-33 production.

**42 №** № 2 (63) 2020 В.В. Сапожникова

**Conclusion.** According to the multivariate analysis, chronic lesions of the nervous system, joints and heart of patients with persistent stage of ixotic tick-borne borreliosis are associated with elevated levels of IL-17A, IL-35, IL-23 and IL-33 deficiency. **Key words**: chronic ixodic tick-borne borreliosis; borreliosis infection; persistent stage; cytokines; specific antibodies; multivariate analysis; principal component analysis.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция, Лайм-боррелиоз) — природноочаговое инфекционное трансмиссивное заболевание, возбудителем которого являются спирохеты генокомплекса Borrelia burgdorferi sensu lato, передающееся иксодовыми клещами.

Боррелиозная инфекция характеризуется склонностью к хроническому течению с поражением нервной системы, суставов, сердца и кожных покровов [1–5]. У больных с персистирующей стадией боррелиозной инфекции стойкие дегенеративные изменения органов и систем приводят к ухудшению качества жизни и инвалидности [6–7].

В странах Евразии и Северной Америки хронический иксодовый клещевой боррелиоз может развиться у 3,5–45,0% пациентов даже после курсового антибактериального лечения острого инфекционного процесса, без антибактериальной терапии — у 60,0% пациентов [1, 8–10].

Поражения органов и систем у больных с персистирующей стадией связывают с тропностью боррелий к тканям нервной, сердечно-сосудистой систем и суставов, существованием L-форм, системными васкулитами, аутоиммунными реакциями, нарушениями в цитокиновом профиле с дисбалансом Th1-и Th2-типов иммунного ответа, аутотолерантностью к боррелиям системы Treg [1, 10–16]. Актуальным является системный анализ всей совокупности клинических, лабораторных, иммунологических параметров у больных, позволяющий определить наиболее информативные факторы иммунопатогенеза заболевания и связь между исследуемыми признаками [17–19].

**Цель исследования** — определение связи клиниколабораторных показателей, уровней специфических IgM и IgG и концентрации иммунорегуляторных IL-17A, IL-23, IL-35 у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом с использованием метода факторного анализа.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и иммунологических показателей у больных с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом. В исследовании с 2012 по 2016 год принимали участие 30 пациентов с персистирующей стадией боррелиозной инфекции в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст составил 50,6±13,99 года), из них мужчин — 36,7%. Больные наблюдались в кабинетах инфекционных заболеваний лечебно-профилактических учреждений г. Кирова. Исследование соответствовало российским, международным этическим и законодательным нормам. Диагноз иксодового клещевого боррелиоза был установлен на основании данных анам-

неза, клинико-лабораторного обследования и специфической серологической диагностики согласно с классификацией Е. Asbring (1988) с дополнениями Н.Н. Воробьевой (2013) [4]. Специфическая диагностика боррелиозной инфекции у больных включала определение IgM и IgG к антигенам В. afzelii, В. garinii методом иммуночипа в ФБУН «Центральный научноисследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Концентрации цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) в сыворотке крови оценивались в периоде обострения.

Группа контроля включала 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с группой больных.

Исследование цитокинового профиля сыворотки крови проводилось в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндоэкологических системах ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России с использованием реактивов «Uscscn Life Science Ins. Wuhan», «Bender MedSystems».

Результаты исследования обработаны в программе StatSoft Statistica v 10.0 (лицензионный номер 136-394-673, серийный номер AXAR609H372830FA-3). Качественные данные представлены в виде процентных долей и 95% доверительных интервалов (95%-ДИ). Анализ таблиц сопряженности проводился с вычислением критерия  $\chi^2$ . Оценка распределения количественных данных включала построение гистограммам и установление критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных определялись среднее арифметическое значение, среднеквадратичное отклонение ( $M\pm\sigma$ ). При отличном от нормального распределении показателей вычислялись медиана, нижний и верхний квартили (Me (Q25,00; Q75,00)). При установлении достоверности различий независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При изучении связи между двумя рядами количественных данных определялся непараметрический коэффициент Спирмена. Различия значений были статистически значимы при p<0,05.

#### Результаты

Установлено, что хронический иксодовый клещевой боррелиоз развивается через  $1,5\pm0,31$  года после присасывания клеща. В группе пациентов лица трудоспособного возраста встречались чаще, чем пенсионеры ( $66,7\pm0,48$  и  $33,3\pm0,09\%$  соответственно; p<0,01). Среди больных 46,7% (95%-ДИ (29,94;63,46)) перенесли эритемную форму, 40,0% (95%-ДИ (23,58;56,49)) — безэритемную. Антибактериальную терапию получали 26,7% (95%-ДИ (11,85;41,56)) пациентов с безэритемной формой и 10,0% (95%-ДИ (0,00;20,11)) с эритемной формой.

У 16,7% (95%-ДИ (4,18;29,22)) больных после безэритемной формы и у 10,0% (95%-ДИ (0,00;20,11)) пациентов после эритемной формы были выявлены поражения систем органов:

нервной системы в виде астеновегетативного синдрома — 10,0%, 95%-ДИ (0,00;20,11); серозного менингита — 3,3%, 95%-ДИ (0,00;9,39), сенсорной нейропатии — 10,0%, 95%-ДИ (0,00;20,11);

Лайм-кардита — 10,0%, 95%-ДИ (0,00;20,11); артралгии — 6,7%, 95%-ДИ (0,00;15,08).

Манифестация боррелиозной инфекции у пациентов на персистирующей стадии выявлена в 13,3% (95%-ДИ (1,94;24,78)) случаев.

Характерными клиническими проявлениями у больных с персистирующей стадией были нейроборрелиоз и поражение опорно-двигательного аппарата, а также сердца и кожных покровов (табл. 1).

Длительность поражений нервной системы составила  $7.2\pm0.63$  года. Симптомы нейроборрелиоза развивались в среднем через  $1.8\pm0.43$  года после факта присасывания клеща.

Стаж воспалительно-дегенеративных изменений в суставах составил 7,2 $\pm$ 0,92 года. Пациенты жаловались на артралгии (93,3%, 95%-ДИ (84,98;100,00)), утреннюю скованность (56,7%, 95%-ДИ (40,06;73,35)). Признаки артрита при динамическом наблюдении выявлялись в 33,3% (95%-ДИ (17,50;49,16)) случаев; проявления артроза — в 46,7% (95%-ДИ (29,94;63,46)) случаев. Поражения суставов диагностировались у пациентов через 1,6 $\pm$ 0,21 года после факта присасывания клеща.

У больных с хроническим иксодовым клещевым бор-

релиозом через  $1,9\pm0,22$  года после присасывания клеща развивалась патология сердечно-сосудистой системы (см. табл. 1). Стаж поражений сердца составил  $7,9\pm1,79$  лет. Больные жаловались на неприятные ощущения в области сердца (26,7%, 95%-ДИ (11,85;41,56)), перебои в работе сердца (26,7%, 95%-ДИ (11,85;41,56)), одышку при физической нагрузке (13,3%, 95%-ДИ (1,94;24,78)). Высокая частота поражений сердца оказалась связанной со стажем инфекционного процесса более 7 лет.

У всех больных поражения систем органов являлись сочетанными. Самыми распространенными были варианты:

поражения суставов и нервной системы — 53,3%, 95%-ДИ (36,60;70,12);

суставов, нервной системы и сердца — 33,3%, 95%-ДИ (17,50;49,16).

Реже встречались полиорганные поражения: суставов, нервной системы и кожи — 6,7%, 95%-ДИ (0,00;15,08);

сердца и суставов — 3,3%, 95%-ДИ (0,00;9,39); нервной системы и сердца — 3,3%, 95%-ДИ (0,00;9,39).

Среднее содержание IgM к антигенам боррелий у больных с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом в периоде обострения составило  $7,5\pm1,45$  (КП), IgG —  $14,2\pm5,45$  (КП).

Ряд современных научных исследований посвящен изучению активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИФНа, ИФНβ, ИФНγ, ФНОа, IL-1a, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27), выраженности клеточного и гу-

Таблица 1 Органные поражения у больных с персистирующей стадией боррелиозной инфекции (n=30)

Патология систем органов	Характеристика, процентная доля (95%-ДИ)	Выявление антител к антигенам бор- релий генокомплекса B.b. sensu lato, процентная доля (95%-ДИ)	
Нейроборрелиоз	Сочетанные поражения центральной и периферической нервной системы — 70,0% (54,64;85,43)	B. afzelii + B. garinii (80,0% (66,60;93,47));	
(93,3%, 95%-ДИ (84,98;100,00))	Изолированные поражения центральной нервной системы— 23,3% (9,16;37,57)	B. garinii (10,0% (0,00;20,11)); B. afzelii (3,3%, (0,00;9,39))	
Поражения опорно- двигательного аппарата (93,3%, 95%-ДИ (84,98;100,00))	Коленных суставов — 83,3% (70,84;95,88)	B. afzelii + B. garinii (83,3% (70,84;95,88)); B. garinii (6,7% (0,00;15,08)); B. afzelii	
	Кистей и стоп — 60,0% (43,58;76,49)		
	Локтевых суставов — 53,3% (36,60;70,12)	(3,3% (0,00;9,39))	
	Синусовая брадикардия — 20,0% (6,60;33,47)		
	Синусовая аритмия — 6,7% (0,00;15,08)		
	Наджелудочковые экстрасистолии — 6,7% $(0,00;15,08)$		
Патология сердечно-сосудистой системы (40,0%, 95%-ДИ (23;58;56,49))	Желудочковые экстрасистолии — 6,7% (0,00;15,08)	B. afzelii +B. garinii (33,3% (17,50;49,16));	
	Атриовентрикулярные блокады I степени — 3,3% $(0,00;9,39)$	B. afzelii (3,3% (0,00;9,39)); B. garinii (3,3% (0,00;9,39))	
	Атриовентрикулярная блокада II степени — 3,3% (0,00;9,39)		
	Блокады ножек пучка Гиса — 13,3% (1,94;24,78)		
	Снижение внутрипредсердной проводимости — 3,3% $(0,00;9,39)$		
Поражения кожи (6,7%, 95%-ДИ (0,00;15,08))	Хронический атрофический акродерматит — 3,3% (0,00;9,39)	B. afzelii + B. garinii (6,7% (0,00;15,08))	
	Лимфоцитома кожи грудной железы — 3,3% $(0,00;9,39)$		

**44 M** № 2 (63) 2020

морального иммунитета у больных с хронической боррелиозной инфекцией [1, 10-16].

IL-23 играет важную роль в Th-1 дифференцировке лимфоцитов. Повышенные концентрации IL-23 выявляются у больных с воспалением в нервной и эпителиальной ткани [2, 14, 15]. У пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом концентрации IL-23 в сыворотке крови достоверно превышали показатели здоровых лиц (52,09 (32,46;72,45) пг/мл и 32,46 (17,56;56,10) пг/мл); p<0,05), что свидетельствовало о выраженности воспалительных процессов и активном Th1-типе иммунного ответа.

IL-33 ответственен за выраженность Th2-типа иммунного ответа [2]. У больных концентрации IL-33 соответствовали показателям группы сравнения  $(6,79\ (4,35;9,23)\ и\ 6,79\ (4,35;11,67)\ пг/мл)$ , что говорило об отсутствии активности гуморального иммунного ответа.

Гиперсекреция IL-17A выявляется при аутоиммунных воспалительных процессах в нервной ткани и синовии суставов [2, 14, 15]. У больных концен-

трации IL-17A в сыворотке крови достоверно превышали значения здоровых лиц (2,65 (0,64;6,91) и 0,10 (0,00;0,64) пг/мл); p<0,001), что указывало на выраженность воспалительных процессов.

Иммуносупрессивный IL-35 выделяется Т-регуляторными лимфоцитами и ограничивает активность провоспалительного IL-17A [2]. У пациентов концентрации IL-35 в сыворотке крови превышали показатели здоровых доноров (26,69 (12,62;38,19) и 21,24 (13,68;29,44) пг/мл; p<0,05), что характеризовало активность иммуносупрессивных реакций.

Далее проведен факторный анализ клинических проявлений (поражения нервной и сердечно-сосудистой системы, суставов и кожи), уровней IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом (рис. 1).

Значимые факторные нагрузки на оси главных компонент имели факторы «суставы», «нервная система», «сердце», «IL-17A», «IL-23», «IL-35», специфические «IgM» и «IgG», являющиеся наиболее

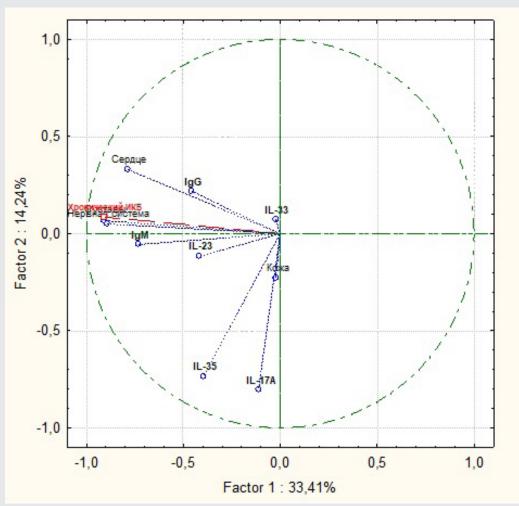


Рис. 1. Клинические особенности, цитокиновый профиль и уровни IgM, IgG сыворотки крови у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом (n=30): F<sub>1—2</sub> — главные компоненты; • — параметры-отклики («суставы», «нервная система», «сердце», «IL-17A», «IL-23», «IL-33», «IL-35», «IgM»); ■ — входящий группирующий фактор («Хронический иксодовый клещевой боррелиоз»)

информативными параметрами иммунопатогенеза хронической боррелиозной инфекции. Низкие факторные нагрузки имели «IL-33» и «кожа».

По результатам корреляционного и факторного анализа, показатели выработки IL-23 и IL-33 у больных не были взаимосвязаны; факторы цитокинов «IL-23» и «IL-33» располагались в различных квадрантах системы координат осей главных компонент F<sub>1</sub> и F<sub>2</sub>. Следовательно, у больных изолированная активность провоспалительного IL-23 при дефиците выработки IL-33 характеризовала выраженность воспалительных деструктивных реакций Th1-иммунного ответа при ограниченности Th2-иммунного ответа. По результату факторного и корреляционного анализа цитокинового профиля у больных с хронической боррелиозной инфекцией выработка IL-17A и IL-35 не являлась взаимосвязанной, что характеризовало изолированную активность систем Th17 и Treg.

Итак, иммунопатогенетическими особенностями у пациентов с персистирующей стадией боррелиозной инфекции являлись выраженность воспалительных процессов (повышенные концентрации IL-17A, IL-23) и активность противовоспалительных реакций (гиперсекреция IL-35).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов (50,6±13,99 года) и преобладание среди них лиц трудоспособного возраста (66,7%) сопоставимы с результатами предыдущих исследований в Кировской области, Красноярске (43,2-44,6 года) [12, 13, 20]. Частое наличие у больных хроническим ИКБ сочетанной патологии (суставов и нервной системы — 53,3% (36,60;70,12); суставов, нервной системы и сердца — 33,3% (17,50;49,16)) отмечалось и исследователями в Кировской области, Ярославле, Красноярске, Челябинске [15, 20-22]. Результаты специфической серологической диагностики (метод иммуночипа), свидетельствующие о микстинфекции (B. afzelii, B. garinii) y 86,7% (75,33;98,14) больных, соответствуют предыдущим исследованиям в Кировской области, Челябинске, где выявлено одновременное заражение пациентов несколькими геновидами боррелий [3, 21].

Частая сочетанная патология центральной и периферической нервной системы, выявленная у 70,0% (54,64;85,43)) больных, сопоставима с результатами исследований в Ярославле, Красноярске [13, 22]. В патогенезе нейроборрелиоза большое значение имеют тропность боррелий к нервной ткани, церебральный васкулит, поражения астроцитов и олигодендроцитов, преобладание воспалительных реакций Th1-типа иммунного ответа, участие Th-17- и Treg-систем, секреция цитокинов IL-6, IL-8, IL-18, IFN-у [11, 16].

Патология опорно-двигательного аппарата определена у 93,3% (84,98;100,00) больных. По другим данным, поражения суставов встречаются у 45,0-67,0% пациентов с хронической боррелиозной инфекцией [20, 23]. Высокая частота суставной патологии может связываться с длительностью дегене-

ративных изменений в суставах  $(7,2\pm0,92\ года)$ . В патогенезе поражений суставов при хронической боррелиозной инфекции выделяют сенсибилизацию Т-лимфоцитов к антигенам синовиальной оболочки, нарушения клеточного иммунитета [1, 11].

У больных в 40,0% случаев (23;58;56,49) определены клинические и электрофизиологические признаки нарушения сердечно-сосудистой системы. Распространенность Лайм-кардитов у пациентов в России 25,4–50% [20, 21]. Показано, что спирохеты оказывают прямое повреждающее действие на миокард, индуцируют местные воспалительные реакции [24].

Хронический атрофический акродерматит и лимфоцитома кожи грудной железы отмечались у двух пациентов (6,7% (0,00;15,08)). Поражения кожи у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом связаны с высокими уровнями воспалительных Th1-интерлейкинов, а также с накоплением специфических иммунных комплексов [11, 25].

У пациентов с персистирующей стадией определены повышенные уровни маркера выраженности Th1-типа иммунного ответа IL-23 при отсутствии активности Th2-цитокина IL-33. Известно, что стойкий первичный Th1-иммунный ответ должен индуцировать собственный антагонистичный Th2-тип иммунного ответа, который выключает Th1-воспаление, и инфекция угасает. Изолированный выраженный Th1-ответ связывают с риском хронических воспалительных заболеваний. Возможный дефицит активности реакций Th2-иммунного ответа связывают с внутриклеточной локализацией боррелий, слабовыраженной спирохетемией, применением антибактериальных средств [1, 11].

У больных с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом определены повышенные концентрации медиатора Th-17 провоспалительного IL-17A и высокие уровни иммуносупрессивного IL-35, медиатора Treg-системы. Отмечено, что активность системы Th-17 связана с развитием аутоиммунной патологии и повреждающими формами воспалительных реакций, а активация системы Treg способствует угнетению иммунного ответа на патоген и создает возможность для длительной персистенции боррелий [1, 11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микст-инфекция (В. afzelii и В. garinii) определяется у больных с персистирующей стадией боррелиоза в  $86.7\pm6.65\%$  случаев. Среди пациентов с боррелиозной инфекцией преобладают лица трудоспособного возраста ( $66.7\pm16.65\%$ ).

Хронический иксодовый клещевой боррелиоз развивается через  $1,5\pm0,31$  года после присасывания клеща, в  $63,3\pm18,35\%$  случаев связан с отсутствием лечебно-профилактических мероприятий, проявляется у большинства больных поражениями нервной системы ( $93,3\pm3,35\%$ ) и суставов ( $93,3\pm3,35\%$ ).

Иммунопатогенетическими особенностями у пациентов с хроническим иксодовым клещевым бор-

релиозом являются гиперсекреция IL-17A, IL-23, IL-35 и дефицит выработки IL-33.

По результатам факторного анализа, хронические поражения нервной системы, суставов и сердца у пациентов с персистирующей стадией боррелиозной инфекции связаны с повышенными уровнями IL-17A, IL-35, IL-23, дефицитом IL-33.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Бараулина А.С., Кологривова Е.Н., Жукова О.Б., Чечина О.Е. Особенности продукции цитокинов при хронизации иксодового клещевого боррелиоза. Бюллетень сибирской медицины 2010; 1: 21–26. Baraulina A.S., Kologrivova E.N., Zhukova O.B., Chechina O.E. Peculiarities of cytokine production in chronic ixodic tick-borne borreliosis. Byulleten' sibirskoj mediciny 2010; 1: 21–26.
- 2. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции. Вятский медицинский вестник 2016; 4: 52–56. Bondarenko A.L., Sapozhnikova V. V. The dynamics of the levels of interleukins IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 blood serum in patients with erythema form I stage of borreliosis infection. Vyatskij medicinskij vestnik 2016; 4: 52–56.
- 3. Утенкова Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2013; 1: 31–35. Utenkova E.O. Outcomes of ixodes tick borreliosis. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy 2013; 1: 31–35.
- 4. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Неболсина А.П. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермский медицинский журнал 2016; 4: 6–11. Vorob'eva N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Nebolsina A.P. Clinical and pathogenetic features and prevention of ixodic tickborne borreliosis. Permskij medicinskij zhurnal 2016; 4: 6–11.
- 5. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы современное состояние проблемы. Инфекционные болезни 2015; 13(2): 61–67. Sarksyan D. S. Ixodes tick-borne borrelioses — state of the art. Infekcionnye bolezni 2015; 13(2): 61-67.
- **6.** D'Adamo C.R., McMillin C.R., Chen K.W., Lucas E.K., Berman B.M. Supervised resistance exercise for patients with persistent symptoms of Lyme disease. Med Sci Sports Exerc 2015; 7(11): 2291-2298, http://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000683.
- 7. van den Wijngaard C.C., Hofhuis A., Harms M.G., Haagsma J.A., Wong A., de Wit G.A., Havelaar A.H., Lugnér A.K., Suijkerbuijk A.W., van Pelt W. The burden of Lyme borreliosis expressed in disabilityadjusted life years. Eur J Public Health 2015; 25(6): 1071–1078, http://doi.org/10.1093/eurpub/ckv091.
- 8. Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов. Архив внутренней медицины 2015; 6(26): 21–27. Yankovskaya Ya. D., Chernobrovkina T. Ya., Koshkin M.I. The current state of the problem of ixodid tick-borne borreliosis. Arhiv vnutrennej mediciny 2015; 6(26): 21-27.
- 9. Maloney E. L. Controversies in persistent (chronic) Lyme disease. J Infus Nurs 2016; 39(6): 369-375, http://doi.org/10.1097/ NAN.000000000000195.
- 10. Borgermans L., Goderis G., Vandevoorde J., Devroey D. Relevance of chronic Lyme disease to family medicine as a complex

- multidimensional chronic disease construct: a systematic review. Int J Family Med 2014; 6(26): 21–27, http://doi.org/10.1155/2014/138016.
- 11. Скрипченко Н.В., Балинова А. А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал инфектологии 2012; 4(2): 5–14. Skripchenko N.V., Balinova A. A. Modern views on the pathogenesis of ixodid tick-borne borreliosis. Zhurnal infektologii 2012; 4(2): 5–14.
- 12. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата. Сибирское медицинское обозрение 2014; 2: 62-67. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and pathogenetic characteristics of chronic ixodic tick-borne borreliosis with damage to the musculoskeletal system. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2014; 2: 62–67.
- 13. Миноранская Н.С. Клинико-иммунологическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с неврологическими проявлениями. Современные проблемы науки и естествознания 2014; 2: 295. Minoranskaya N.S. Clinical and immunological characteristics of chronic ixodic tick-borne borreliosis with neurological manifestations. Sovremennye problemy nauki i estestvoznaniya 2014; 2: 295.
- 14. Oosting M., ter Hofstede H., van de Veerdonk F.L., Sturm P., Kullberg B. G., van der Meer J.W.M. Role of interleukin-23 (IL-23) receptor signaling for IL-17 responses in human Lyme disease. Infect Immun 2011; 79(11): 4681-4687, http://doi.org/10.1128/IAI.05242-11.
- 15. Strle K., Stupica D., Drouin E.E., Steere A.S., Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans. Clin Infect Dis 2014; 58(3): 372-380, http://doi.org/10.1093/cid/cit735.
- 16. Pietikäinen A., Maksimow M., Kauko T., Hurme S., Salmi M., Hytönen J. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation 2016; 13(1): 273, http://doi.org/10.1186/s12974-016-0745-x.
- 17. De Keukeleire M., Robert A., Luyasu V., Kabamba B., Vanwambeke S.O. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in Belgian forestry workers and associated risk factors. Parasit Vectors 2018; 11(1): 277, http://doi.org/10.1186/s13071-018-2860-2.
- 18. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. НСV-цирроз печени: клиника, диагностика, прогностические критерии его формирования на этапе хронического гепатита С. Вятский медицинский вестник 2010; 3: 3–8. Bondarenko A.L., Baramzina S.V. HCV cirrhosis: clinical presentation, diagnosis, prognostic criteria for its formation at the stage of chronic hepatitis C. Vyatskij medicinskij vestnik 2010; 3: 3–8.
- 19. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований. М: ЛЕНАНД; 2015. Halafyan A. A. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy [Modern statistical methods of medical research]. Moscow: LENAND; 2015.
- 20. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Быстрых Н.Ю. Клинические проявления позднего периода Лайм-боррелиоза. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2005; 6: 44-45. Bondarenko A.L., Tikhomolova E.G., Bystrykh N. Yu. Clinical manifestations of late Lyme borreliosis. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii 2005; 6: 44-45.
- 21. Конькова-Рейдман А.Б., Тарасов В.Н., Злобин В.И. Клещевые трансмиссивные инфекции на Южном Урале: этиология, эпидемиология, клиника, профилактика. Уральский медицинский журнал 2011; 13(91): 8–13. Kon'kova-Reydman A.B., Tarasov V.N., Zlobin V.I. Tick-transmitted diseases in the Southern Urals: etiology, epidemiology, clinical features, prevention. Ural'skij medicinskij zhurnal 2011; 13(91): 8-13.

#### Оригинальные исследования

- **22.** Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Буланова В.А. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. *Медицинский совет* 2012; 6: 28–35. Baranova N.S., Spirin N.N., Bulanova V.A. Damage to the nervous system in chronic Lyme borreliosis. *Medicinskij sovet* 2012; 6: 28–35.
- **23.** Vázquez-López M.E., Díez-Morrondo C., Sánchez-Andrade A., Pego-Reigosa R., Díaz P., Castro-Gago M. Articular manifestations in patients with Lyme disease. *Reumatol Clin* 2016; 12(6): 327–330, http://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.10.013.
- **24.** Scheffold N., Herkommer B., Kandolf R., May A. E. Lyme carditisdiagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(12): 202–208, http://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0202.

**25.** Blaise S. Fiandrino G., Satger B., Carpentier P. H. Lyme disease acrodermitis chronica atrophicans: misleading vascular signs. *J Mal Vasc* 2014; 39(3): 212–215, http://doi.org/10.1016/j.jmv.2014.02.004.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**В. В. Сапожникова**, к. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России

**Для контактов:** Сапожникова Вера Викторовна, e-mail: v\_v\_sapozhnikova@mail.ru

**48** Ma No 2 (63) 2020

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УДК: 616.132.2-036.11:616.98:578.834.1 14.01.05 — кардиология Поступила 04.05.2020 г.

#### Н.Ю. Григорьева\*, Е.И. Тарловская

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

В обзоре обобщены данные ряда мировых сообществ по проблеме тактического подхода к ведению пациентов с острым коронарным синдромом при пандемии коронавирусной инфекции. Особое внимание уделено патогенетическим механизмам развития острого коронарного синдрома при COVID-19. Также освещены вопросы маршрутизации и выбора оптимального способа лечения коронарной патологии у пациентов с целью оказания своевременной медицинской помощи в условиях создавшейся эпидемиологической ситуации.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; коронавирусная инфекция; COVID-19.

# MANAGEMENT STRATEGIES OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME DURING COVID-19 PANDEMIC

#### N. Yu. Grigoryeva\*, E. I. Tarlovskaya

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The review summarizes the data of a number of world communities on the problem of a tactical approach to the management of patients with acute coronary syndrome in a pandemic of COVID-19. Particular attention is given to the pathogenetic mechanisms of the development of acute coronary syndrome with COVID-19. The issues of routing and choosing the best way to treat coronary pathology in patients for providing timely medical care in the current epidemiological situation are also highlighted. **Key words**: acute coronary syndrome; myocardial infarction; COVID-19.

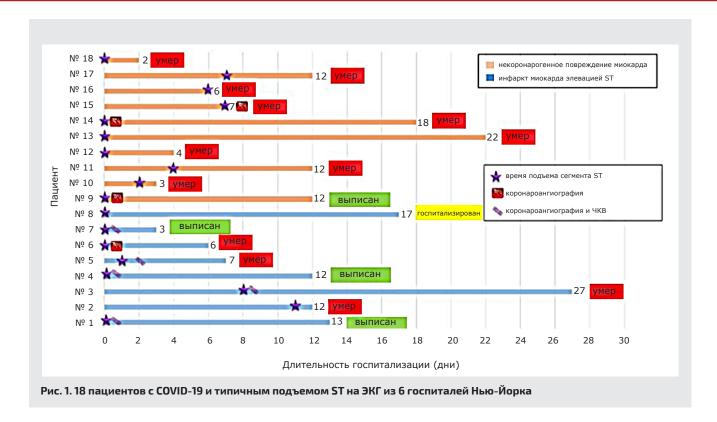
#### **ВВЕДЕНИЕ**

На сегодняшний момент потенциальными механизмами поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при коронавирусной инфекции считаются прямое повреждение миокарда с развитием миокардита, микрососудистые тромбозы из-за прогрессирующей гиперкоагуляции, дестабилизация атеросклеротических бляшек с развитием острого коронарного синдрома. Эти изменения могут быть следствием как выраженного системного воспаления («цитокиновый шторм»), развивающегося при COVID-19, так и токсического действия применяемых для лечения пациентов противовирусных препаратов [1–5]. Кроме того, пока неизвестны возможные механизмы длительного хронического повреждения ССС у больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

Существуют данные, что у больных с сердечнососудистыми заболеваниями (ССЗ) коронавирусная инфекция протекает тяжелее, чем у других пациентов [1–5]. Из умерших 3200 пациентов с коронавирусной инфекцией у 73,8% имела место артериальная гипертензия, у 30% — ишемическая болезнь сердца, у 22% — фибрилляция предсердий [4]. Вполне вероятно, что COVID-19 может привести к дестабилизации существующих ССЗ.

Представляют практический интерес данные наблюдения S. Bangalore и соавт. [6] за 18 пациентами с COVID-19 и типичным подъемом ST на ЭКГ (рис. 1).

При анализе электрокардиографических, эхокардиографических и ангиографических данных 8 пациентам (44%) был поставлен клинический диагноз инфаркта миокарда (ИМ). Эти пациенты имели более высокие уровни тропонина и D-димера, чем 10 пациентов (56%) с некоронарным повреждением миокарда. Девяти больным была выполнена коронарная ангиография, по данным которой у 6 пациентов имело место обструктивное поражение коронарных артерий. Большинство из них (5 пациентов) подвергли чрескожному коронарному вмешатель-



ству (одного больного — после тромболизиса). В общей сложности 13 пациентов (72%) умерли в больнице (4 пациента с ИМ и 9 с некоронарным повреждением миокарда). Авторы делают выводы, что для пациентов с COVID-19, у которых наблюдается повышение сегмента ST, характерны изменчивость клинической картины, высокая распространенность некоронарного повреждения миокарда и плохой прогноз [6].

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ССС ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В клинической практике острое поражение ССС определяется прежде всего по повышению уровня тропонина. Потенциальными механизмами острого повреждения сердца при коронавирусной инфекции считаются вирусный и невирусный миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС), повышенная активность симпатоадреналовой системы, острый респираторный дистресс-синдром и тяжелая гипоксия [7, 8]. Специфическое поражение миокарда, характерное для COVID-19, нередко с повышением уровня тропонина, может создавать трудности и способствовать гипердиагностике острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне коронавирусной инфекции [2], поэтому при подозрении на ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений - типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости ЛЖ, характерные осложнения (нарушения ритма и острая сердечная недостаточность).

Однако не стоит забывать о том, что острое по-

вреждение миокарда у пациентов с COVID-19 может быть связано с разрывом атеросклеротической бляшки вследствие цитокиновой бури, а также с гипоксическим повреждением, спазмом коронарных артерий, микротромбами или прямым повреждением эндотелия [9-12]. При магнитно-резонансной томографии у таких пациентов выявляется выраженный интерстициальный отек миокарда [11].

Таким образом, в условиях пандемии коронавирусной инфекции ОКС может быть как следствием самой инфекции у инфицированных лиц, так и самостоятельным заболеванием, однако в этом случае при оказании помощи должны быть уверенность и подтверждение того, что пациент не инфицирован коронавирусом. Все это диктует необходимость разработки алгоритмов оказания медицинской помощи населению с ОКС в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Первичная ЧКВ должна остаться стандартом лечения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ-пST) в лечебных учреждениях, где это возможно. Однако требуется строгое соблюдение эпидемиологических мероприятий, а значит, четкое выполнение ряда действий со стороны медицинского персонала, направленное на сохранение его здоровья, с одной стороны, и своевременное оказание медицинской помощи, с другой.

# ВЗГЛЯД РАЗЛИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ СООБЩЕСТВ НА ПРОБЛЕМУ ОКС ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время на основании собственного опыта рядом медицинских сообществ мира предло-

жены алгоритмы действий в подобной ситуации они имеют ряд отличий, несмотря на общность положений.

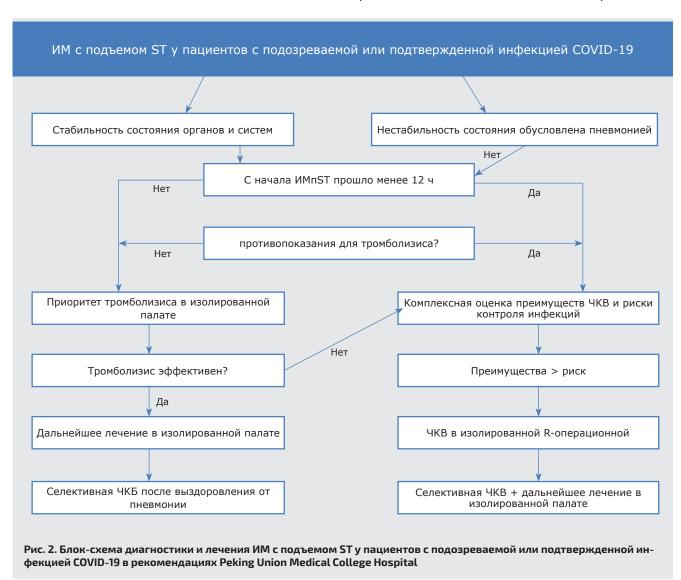
В рекомендациях Peking Union Medical College **Hospital** по ведению пациентов с ОКС [13] отмечается, что одна из основных проблем лечения пациентов с ОКС заключается в том, что большинство медицинских центров не имеют профессионально защищенных лабораторий катетеризации сердца и кардиологических отделений для респираторных инфекционных больных.

При госпитализации пациента с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ) и COVID-19 существует конфликт между временем, необходимым для ПЦР-диагностики, и временем ранней реперфузии при ОИМ. Поэтому рекомендуется начать экстренный тромболизис у пациентов с ИМ с подъемом ST, если COVID-19 не может быть исключен в течение короткого времени. По вопросу показаний и противопоказаний следует обратиться к кардиологам, реперфузионная терапия миокарда должна стартовать в течение 30 мин.

Согласно рекомендациям Пекинского госпиталя [13], при поступлении в сосудистый центр пациентов с ИМпST с подтвержденным COVID-19 следует немедленно начать строгую изоляцию и оценить противопоказания к тромболизису (рис. 2). Пациентов с противопоказаниями незамедлительно нужно перевести в инфекционное медицинское учреждение для дальнейшего лечения. Больным без противопоказаний к тромболизису сначала выполняют тромболизис, а затем переводят в инфекционное медицинское учреждение для дальнейшего лечения.

Если ИМ развился у пациента, уже госпитализированного с COVID-19, эксперты [14] рекомендуют проводить реперфузионную терапию в случае отсутствия острой дыхательной недостаточности, обусловленной пневмонией. При наличии тяжелой дыхательной недостаточности риск перевешивает возможную пользу.

Для пациентов, у которых не развилась тяжелая дыхательная недостаточность, а от начала ИМпST прошло менее 12 ч и противопоказания отсутствуют, предпочтительной тактикой считается тромболизис



(как следует из документа, тактика тромболизиса выбрана из соображения меньшего риска заражения медицинского персонала и помещения госпиталя, так как не требуется отдельная операционная). При недостаточной эффективности тромболизиса прибегают к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) в изолированной рентген-операционной.

Если с начала ИМпST прошло более 12 ч или пациент имел противопоказания для тромболизиса, то рекомендуется комплексно оценить пользу и риски, учитывая, в том числе, возможность гарантировать контроль инфекции. Когда преимущества ЧКВ неоспоримы, а контроль инфекции обеспечен, то осуществляют ЧКВ в изолированной рентген-операционной [13].

Стратегия лечения пациентов без подъема сегмента ST должна основываться на стратификации риска GRACE [13].

В апреле вышло согласованное заявление Общества сердечно-сосудистой ангиографии (SCAI), Американского колледжа кардиологов (АСС) и Американского колледжа врачей скорой помощи (АСЕР). В документе изложены принципы ведения пациентов с ОИМ во время пандемии COVID-19 [15]. Подчеркивается, что сложно проводить дифференциальную диагностику между ОКС и миокардитом, имитирующим ИМ с подъемом сегмента ST, а также стрессовой кардиомиопатией. В документе рассматриваются вопросы ухода за пациентами с акцентом на различные клинические проявления, а также соответствие средств индивидуальной защиты для работников здравоохранения. Отдельно описана роль отделения неотложной помощи и возможность проведения катетеризации сердца при необходимости. Во время пандемии COVID-19 первичная ЧКВ остается стандартом лечения пациентов с ИМпST в лечебных учреждениях, где это возможно, однако требуется строгое соблюдение эпидемиологических мероприятий.

В связи с этим, рассматривается вопрос удлинения

времени для принятия решения о необходимости ЧКВ. В отношении пациентов, чей диагноз ИМпST сомнителен вследствие атипичной симптоматики, диффузного подъема сегмента ST или нетипичной ЭКГ, целесообразна дополнительная неинвазивная оценка, включающая дальнейшую стратификацию риска COVID-19 и трансторакальную эхокардиографию. Коронарная КТ ангиография может быть рассмотрена в случаях, когда результаты подъема ST и трансторакальной эхокардиографии расходятся. Преимущество инвазивного подхода заключается в возможности ранней реперфузии, однако следует четко оценивать преимущества и риски этой процедуры у больного с тяжелой коронавирусной инфекцией [15]. Первичная ЧКВ является стандартом оказания помощи пациентам, которых можно быстро, в течение 120 мин, перевести в центр ЧКВ. Для пациентов, у которых быстрая реперфузия с первичным ЧКВ невозможна, целесообразно практиковать фармакоинвазивный подход с начальным фибринолизом в течение 30 мин после постановки диагноза ИMnST и последующим ЧКВ.

По ведению пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбST) эксперты АСС единодушны с экспертами Пекинского госпиталя и считают, что тактика должна основываться на стратификации риска GRACE. При высоком риске и нестабильной гемодинамике возможно рассмотрение вопроса о выполнении коронарографии. У пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема ST в случае отсутствия признаков высокого риска коронарография может быть отложена на период после излечения от коронавирусной инфекции [14, 15].

**Европейское общество кардиологов (ESC)** также представило развернутый документ по ведению пациентов в период пандемии коронавирусной инфекции [16]. Особое внимание уделено тактическому подходу при ОКС.

При ведении пациентов с ИМ6ST предлагается определить, к какой группе риска из четырех относится пациент (рис. 3).



Пациенты с повышением уровня тропонина и отсутствием острых клинических признаков нестабильности (изменения ЭКГ, рецидив боли) могут проходить лечение с использованием преимущественно консервативного подхода. Неинвазивная визуализация позволит ускорить стратификацию риска и избежать применения инвазивных методов, что в дальнейшем приблизит выписку.

Для пациентов с высоким риском медицинская стратегия направлена на стабилизацию при планировании ранней (<24 ч) инвазивной стратегии. Однако время инвазивной стратегии может быть больше 24 ч в зависимости от получения результатов тестирования. В случае положительного теста SARS-CoV-2 инвазивное вмешательство возможно только в специально оборудованной под лечение больных с COVID-19 операционной.

Пациенты с промежуточным риском должны быть тщательно оценены с учетом альтернативных диагнозов, таких как ИМ II типа или миокардит. В случае, если какой-либо из дифференциальных диагнозов кажется правдоподобным, следует рассмотреть неинвазивную стратегию.

Пандемия COVID-19 не должна нарушать своевременную реперфузию пациентов с ИМпST [16]. Реперфузионная терапия по-прежнему показана пациентам с симптомами ишемии продолжительностью менее 12 ч и постоянным повышением сегмента ST по крайней мере в двух отведениях ЭКГ. Одновременно должна быть обеспечена инфекционная безопасность медицинского персонала. С этой целью в сомнительных на COVID-19 случаях тактика должна быть такой же, как при положительном COVID-19.

Эксперты ESC, так же как и ACC, рассматривают возможное время максимальной задержки от постановки диагноза до реперфузии в 120 мин [15, 16]. Все пациенты должны пройти тестирование на SARS-CoV-2. Первичная ЧКВ остается предпочтительной реперфузионной терапией при соблюдении всех мер безопасности для медицинских работников и других пациентов, в связи с этим ЧКВ допустимо отсрочить до 60 мин. Если целевое время не может быть достигнуто и фибринолиз не противопоказан, он должен стать терапией первой линии.

На основании анализа данных, а также учитывая особенности ведения больных во время пандемии, Российское кардиологическое общество (РКО) разработало алгоритм ведения пациентов с ОКС [17]. Эксперты подчеркивают, что при оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС. Однако необходимо учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов и препаратов для лечения ОКС [17].

Экспертами РКО разработана маршрутизация пациентов с ОКС в условиях пандемии коронавирусной инфекции [17], в зависимости от оснащения регионов центрами ЧКВ. При наличии в регионе нескольких ЧКВ-центров, расположенных на небольшом расстоянии (например, в пределах одного города), следует рассмотреть возможность направления пациентов с подтвержденным COVID-19 или высоким риском инфекции (симптомы, установленный контакт с больным) и ОКС в один изолированный ЧКВцентр. При наличии только одного ЧКВ-центра, располагающего несколькими рентген- операционными, одна из них становится изолированной зоной для инфицированных, со строгим разделением потоков пациентов с коронавирусной инфекцией (или её высокой вероятностью) и неинфицированных, включая раздельные палаты реанимации и интенсивной терапии. При наличии одного ЧКВ-центра с одной рентген-операционной необходимо разделение потоков пациентов в зависимости от эпидемиологического статуса, включая раздельные палаты реанимации и интенсивной терапии, и внедрение протокола проведения интервенционных вмешательств инфицированным пациентам с соблюдением необходимых мер защиты и заключительной дезинфекцией.

Эксперты РКО подчеркивают, что при изменении маршрутизации пациентов с ОКС необходимо учитывать региональные особенности (возможности проведения реперфузионной терапии, дополнительный коечный фонд, возможности амбулаторного наблюдения в случае ранней выписки), текущую эпидемиологическую ситуацию и её прогнозируемую динамику [17].

Также в руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 [17] экспертами РКО представлен алгоритм ведения пациента с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (рис. 4).

При ОКС с подъемом ST в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать первичную ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар. Высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным коронарной ангиографии у пациентов с ОКСпST в сочетании с коронавирусной инфекцией и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения коронарографии пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем, в случае тяжёлого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, респираторной поддержки, вероятность развития ИМ I типа низка, и выполнение коронарографии в большинстве случаев нецелесообразно.

Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный ста-

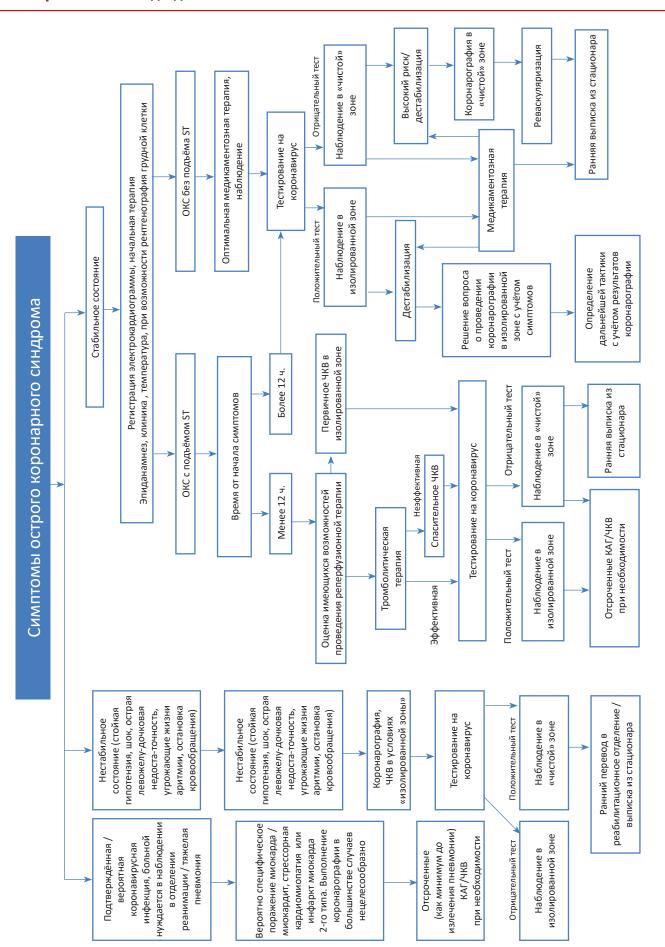


Рис. 4. Тактика ведения пациента с ОКС в условиях коронавирусной инфекции (предложена экспертами РКО)

ционар или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра, в том числе невозможности безопасно выполнить вмешательство в рекомендуемые сроки пациенту с подтверждённой коронавирусной инфекцией или высокой её вероятностью. Ограниченные возможности выполнения первичных ЧКВ инвазивными стационарами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации следует рассматривать как основание для расширения использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в сочетании с COVID-19 следует проводить тщательную дифференциальную диагностику и стратификацию риска для определения показаний к выполнению коронарографии [17]. У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия). У пациентов с подтверждённым или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКС без подъема ST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ II типа, предпочтительна первоначальная консервативная стратегия с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо отсроченно, после выздоровления от коронавирусной инфекции.

#### ЗАКЛЮЧ ЕНИЕ

Несмотря на некоторые особенности, эксперты ACC, ESC, Китая, России представили похожие алгоритмы ведения больных с ОКС в условиях пандемии коронавирусной инфекции [13, 15-17].

Признается, что уровень тропонина является важным прогностическим фактором, который надо определять исходно и мониторировать в ходе лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также при появлении или усугублении жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 необходимо регистрировать ЭКГ при поступлении в стационар и мониторировать ее по показаниям. Эхокардиографию следует выполнять пациентам с признаками сердечной или коронарной недостаточности и/или имеющим хронические ССЗ [18].

Клиническая картина острого коронарного синдрома у пациента с COVID-19 может быть замаскирована особенностями течения инфекционного заболевания. При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений и данных обследования (ЭКГ, эхоКГ, тропонины) в динамике.

При поступлении в стационар пациента с подозрением на COVID-19 и ИМ с подъемом ST следует начать экстренный тромболизис, если COVID-19 не может быть исключена в течение короткого времени (≤30 мин).

Если ИМ с подъемом ST развился у пациента, уже госпитализированного с COVID-19, необходимо про-

вести реперфузионную терапию в случае отсутствия острой дыхательной недостаточности, обусловленной пневмонией. При наличии тяжелой дыхательной недостаточности риск перевешивает возможную пользу.

Если с начала ИМ с подъемом ST прошло более 12 ч или пациент имеет противопоказания для тромболизиса, целесообразно провести комплексную оценку пользы и рисков, учитывая, в том числе, возможность гарантировать контроль инфекции. В случае, если преимущества ЧКВ неоспоримы, а контроль инфекции гарантирован, разрешается организовать проведение ЧКВ в изолированной рентген-операционной.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- 1. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J 2020; pii: ehaa231, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231.
- 2. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P. L. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. JAMA Cardiol 2016; 1(3): 274-281, https://doi.org/ 10.1001/jamacardio.2016.0433.
- 3. Zheng Y., Ma Y., Zhang J., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020; 17(5): 259-260, https://doi.org/ 10.1038/s41569-020-0360-5.
- **4.** Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. Istituto Superiore di Sanità; 2020. URL: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/ Report-COVID-2019\_20\_marzo\_eng.pdf.
- **5.** COVID-19 clinical guidance for the CV care team: an ACC clinical bulletin. American College of Cardiology; 2020. URL: https://www. univadis.co.uk/viewarticle/covid-19-clinical-guidance-for-the-cvcare-team-an-acc-clinical-bulletin-715187.
- 6. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., Shah B., Ibrahim H., Friedman G.H., Thompson C., Alviar C.L., Chadow H.L., Fishman G.I., Reynolds H.R., Keller N., Hochman J.S. ST-Segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. N Engl J Med 2020; https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020.
- 7. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8(4): 420-422, https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 8. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Saudi Med 2016; 36(1): 78-80, https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78.
- 9. Huang, C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 10. Wang D, Hu B, Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; https://doi.org/10.1001/ jama.2020.1585.

- **11.** Chen C., Chen C., Yan J. T. Zhou N., Zhao J.P., Wang D. W. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48(0): E008, https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- **12.** Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; Doi: https://doi.org/iama 2020 2648
- **13.** Jing Z.C., Zhu H.D., Yan X.W., Chai W.Z., Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J* 2020; pii: ehaa258, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa258.
- **14.** Zhang Y., Xu Y. *Diagnosis and Treatment of Acute Myocardial Infarction and Protection of Cardiologists in COVID-19 outbreak.* COVID-19 and Cardiovascular Disease Management Webinars: Epidemiology, CVD Treatment & Management. American College of Cardiology; 2020. URL: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease-2019-covid-19-hub#sort=%-40fcommonsortdate90022%20descending.
- **15.** Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C., Mattu A., Kirtane A.J., Jauhar R., Meraj P., Rokos I.C., Rumsfeld J.S., Henry T.D. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; pii: S0735–1097(20)35026–9, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039.
- **16.** ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. European Society of Cardiology; 2020. URL: https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance.
- 17. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федо-

- тов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии СО-VID-19. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(3): 3801, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2020–3–3801. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Y., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Y., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A. N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2020; 25(3): 3801, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2020–3–3801.
- **18.** Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив* 2020; 9: 5–21, https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I. et al. Agreed position of experts of the Eurasian Association of Therapists on the management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov2. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020; 9: 5–21, https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Н.Ю. Григорьева**, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минэдрава России;
- **Е.И. Тарловская**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

**Для контактов:** Григорьева Наталья Юрьевна, e-mail: grigoreva28@mail.ru

**56 MA** № 2 (63) 2020 H.Ю. Григорьева, Е.И. Тарловская

### ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА

УДК: 616-001.17-002-085.281 14.02.02 — эпидемиология Поступила 23.12.2019 г.

#### Ю.Ю. Кутлаева<sup>1\*</sup>, А.А. Голубкова<sup>2</sup>, В.А. Багин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбу<mark>рг;</mark>

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва;

**Цель исследования** — на основании характеристики пейзажа культур микроорганизмов, выделенных из очагов гнойной инфекции у пациентов ОРИТ ожогового центра, дать рекомендации по оптимизации эмпирической анти-

Материалы и методы. Исследование включало анализ результатов 2986 лабораторных исследований биологического материала 556 пациентов ОРИТ ожогового центра МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга.

Результаты. В структуре пейзажа культур микроорганизмов, выделенных из очагов гнойной инфекции у пациентов с тяжелой ожоговой травмой, более 70% составляли неферментирующие грамотрицательные бактерии (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii). Из очагов гнойно-септических инфекций микроорганизмы высевали как в монокультуре, так и в ассоциациях. Установлено, что наибольшее количество штаммов Pseudomonas aeruginosa были резистентны к ципрофлоксацину, и наименьшее — к ингибиторозащищенным пенициллинам, в частности к пиперациллину/тазобактаму. Наибольшее количество штаммов Acinetobacter baumannii были резистентны к цефтазидиму, а наименьшее — к амикацину. Из штаммов Staphylococcus aureus наибольшее количество культур были резистентны к цефазолину, а наименьшее — к оксациллину. У Klebsiella pneumoniae наибольшее количество штаммов были устойчивы к ампициллину, наименьшее — к имипенему.

Заключение. В структуре микробного пейзажа культур микроорганизмов, выделенных из очагов гнойной инфекции пациентов с тяжелой ожоговой травмой, преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii). Штаммы Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus aureus были определены как мультирезистентные (MDR), так как были устойчивы к антибиотикам из трех и более классов. С целью оптимизации эмпирической антибиотикотерапии для лечения тяжелых инфекций, обусловленных мультирезистентными микроорганизмами, необходимо использовать систему ротации антибиотиков и рекомендовать назначать антибиотики, к которым штаммы клинически значимых микроорганизмов сохраняли чувствительность. Такая стратегия возможна только при организации качественного микробиологического мониторинга. Ключевые слова: ожоговая травма; гнойно-септические инфекции; возбудители; антибиотикорезистентность.

### OPTIMIZING ANTIBACTERIAL THERAPY OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PATIENTS OF ICU OF THE BURN CENTER

#### Y. Y. Kutlaeva<sup>1\*</sup>, A. A. Golubkova<sup>2</sup>, V. A. Bagin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow;

Aim of study is to give recommendations on optimizing empirical antibiotic therapy based on the characteristics of the landscape of microbial culture media isolated from foci of purulent infection in patients of the burn center presenting acute respiratory infections.

Materials and methods. The study included analysis of the results of 2986 laboratory tests of biological material of 556 patients with ICU of the burn center of the UIA "City Clinical Hospital No. 40" in Yekaterinburg.

Results. In the landscape structure of cultures of microorganisms isolated from foci of purulent infection in patients with severe burn injury, more than 70% were nonfermenting gram-negative bacteria (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii). From the foci of purulent-septic infections, microorganisms were seeded both as monoculture and as associations. The greatest number of Pseudomonas aeruginosa strains were found to be resistant to ciprofloxacin, and the smallest one — to inhibitor-resistant penicillins, in particular piperacillin/tazobactam. The largest number of Acinetobacter baumannii strains were resistant to ceftazidime, and the smallest one — to amikacin. The largest number of cultures of the strains of Staphylococcus aureus were resistant to cefazolin, and the smallest one — to oxacillin. In Klebsiella pneumoniae, the largest number of strains were resistant to ampicillin, the smallest one — to imipenem

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Yekaterinburg City Hospital № 40, Yekaterinburg

**Conclusion**. Nonfermenting gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) predominated in the structure of the microbial landscape of cultures of microorganisms isolated from foci of purulent infection in patients with severe burn injury The strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were identified as multi-resistant (MDR), as they were resistant to antibiotics from three or more classes. It is necessary to use the antibiotic rotation system and recommend antibiotics to which strains of clinically significant microorganisms remained susceptible in order to optimize empirical antibiotic therapy for the treatment of severe infections caused by multidrug-resistant microorganisms. Such a strategy is possible only with performing of high-quality microbiological monitoring.

**Key words:** burn injury; nosocomial infections; pathogens; antibiotic resistance.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Ожоговая травма нарушает целостность кожи и слизистых оболочек, вызывая коагуляционный некроз эпидермиса, различных слоев дермы и тканей, расположенных по периферии места повреждения. Отделяемое ожоговой раны является идеальной средой для размножения микроорганизмов, что приводит к массивной микробной инвазии как эндогенной флорой пациента, при нарушении естественных барьеров, так и экзогенной микрофлорой, в том числе госпитальными штаммами. В ОРИТ постоянно происходит активная передача микроорганизмов между тремя сочленами экосистемы отделения — пациенты, больничная среда и персонал [1].

Большинство авторов отмечает, что в ОРИТ в микробном «пейзаже» возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), как правило, преобладают условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы (78,5%), такие как Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter baumannii [1, 2]. В исследовании EPIC II так же обратили внимание на то, что в ОРИТ частота госпитальных инфекций, вызванных Pseudomonas spp., в зависимости от географического региона составляет от 14,7 до 28,9%, при среднем значении 21,8% [3]. Для ОРИТ ожоговых центров актуальной проблемой остается антибиотикорезистентность возбудителей гнойносептических инфекций к применяемым антибиотикам и возможность селекции госпитальных штаммов. В силу особенностей течения инфекционного процесса при ожогах, различий в сроках госпитализации, частоте операций и способности микроорганизмов существовать в виде биопленок микрофлора становится высоковирулентной, мультирезистентной и даже панрезистентной к антибиотикам.

Јаскleen Faheem Gendy [4] отмечал высокую распространенность *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к имипенему,— 85%. Крайне высокие показатели устойчивости у этого возбудителя зарегистрированы к фторхинолонам (ципрофлоксацину) — 95,1% штаммов, аминогликозидам, в частности к амикацину — 93%. Несколько меньшей была доля штаммов, резистентных к аминогликозидам: гентамицину (62%) и тобрамицину (58%). По данным INICC и US NHSN, среди штаммов *Pseudomonas aeruginosa* доля устойчивых к фторхинолонам составляла от 30,5 до 42,1%, к пиперациллину/тазобактаму — от 20,2 до 36,2%, к имипенему/меропенему — от 23 до 47,2%, к цефепиму — от 12 до 100% [5].

По результатам российских исследований РЕВАНШ

и РИОРИТА, в ОРИТ установлена высокая частота выделения такого возбудителя, как *Pseudomonas aeruginosa*, его доля среди всех грамотрицательных микроорганизмов достигала 29,9–34,6%. Большинство штаммов *Pseudomonas aeruginosa* были резистентны к ципрофлоксацину (65,1%), к пиперациллину/тазобактаму (42,4%), имипенему (39%) и цефепиму (58,6%).

В последние годы в медицинских организациях (MO) России в этиологии нозокомиальных инфекций несколько снизилась роль такого возбудителя, как Staphylococcus aureus, хотя его устойчивость к антимикробным препаратам в динамике возросла [6]. Так, если в 2001–2002 гг. доля MRSA среди выделенных штаммов Staphylococcus aureus составляла 33,4%, то в 2011–2012 гг. она увеличилась до 66,9%. Еще одной группой препаратов, к которым существенно увеличилась устойчивость у Staphylococcus aureus, стали фторхинолоны. Доля штаммов, резистентных к ципрофлоксацину, по данным ряда исследований, в последние годы составляет до 70,0%. Практически 98,4% штаммов MRSA (98,4%) демонстрируют устойчивость к данному препарату. Ряд антимикробных препаратов, таких как ванкомицин, даптомицин, линезолид, ко-тримоксазол, фузидин, тигециклин, сохраняют высокую активность в отношении большинства микроорганизмов, в том числе MRSA [4, 6]. В более поздних работах уже обсуждались вопросы появления штаммов, устойчивых к вышеперечисленным антибиотикам [6].

В отношении нозокомиальных штаммов семейства Enterobacteriaceae материалы исследовательской группы «МАРАФОН» свидетельствуют о широком распространении резистентности у представителей этого семейства к большинству антибактериальных препаратов в России и за рубежом. Крайне высокая частота формирования резистентности к цефалоспоринам у всех видов энтеробактерий (>80%) и прежде всего у Klebsiella pneumoniae (>90%), обусловленная в основном продукцией ESBL (78%), исключает возможность их применения для эмпирической терапии внутрибольничных инфекций, связанных с возбудителями из этой группы. Несмотря на то, что карбапенемы сохраняют активность в отношении большинства (86-97%) нозокомиальных штаммов энтеробактерий, в последние годы следует отметить увеличение доли изолятов, резистентных к препаратам данной группы, в том числе штаммов, продуцирующих карбапенемазы (3,7%) [7]. Авторы отмечают высокую частоту сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамным антибиотикам — аминогликозидам (36-74%) и фторхинолонам (70%) [7-9].

Цель исследования — на основании характеристики пейзажа культур микроорганизмов, выделенных из очагов гнойной инфекции у пациентов ОРИТ ожогового центра, дать рекомендации по оптимизации эмпирической антибиотикотерапии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в г. Екатеринбурге в период с 2010 по 2018 гг. на базе ОРИТ ожогового центра МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» и включало анализ результатов 2986 лабораторных исследований биологического материала 556 пациентов. В работе использовали классический микробиологический метод посева на питательные среды биоматериала из очагов гнойной инфекции пациентов: отделяемого ожоговой раны, крови, бронхоальвеолярного лаважа, эндотрахеального аспирата и мочи. Выделение штаммов микроорганизмов проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Резистентность к антибиотикам у клинически значимых микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом. После удаления из базы данных повторно выделенных штаммов и микроорганизмов с концентрацией в биологическом материале пациентов менее чем 105/г ткани был проведен анализ в отношении антибиотиков из основных групп, используемых для лечения пациентов ОРИТ с ожоговой травмой.

Штаммы Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter baumannii исследовали на резистентность к ципрофлоксацину — фторхинолону II поколения, амикацину — аминогликозиду III поколения, цефтазидиму – цефалоспорину III поколения, пиперациллину/тазобактаму — ингибиторозащищенному пенициллину, имипенему — карбапенему. У штаммов Staphylococcus aureus определяли резистентность к цефазолину цефалоспорину II поколения и оксациллину — пенициллину полусинтетического происхождения. У штаммов Klebsiella pneumoniae оценивали устойчивость к амикацину — аминогликозиду III поколения, цефтриаксону — цефалоспорину III поколения, ампициллину — пенициллину полусинтетического происхождения и имипенему — карбапенему.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 13.3 (разработчик StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, для чего использовали критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Номи-

нальные данные описывали с указанием процентных долей и доверительных интервалов.

Статистическую обработку проводили с учетом характера распределения полученных данных. Различия между показателями оценивали при помощи критерия X<sup>2</sup>, при уровне доверительных значений p<0,05.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов выполнены в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2010 по 2018 г. из биотопов пациентов были выделены 2986 штаммов микроорганизмов. В динамике по годам имело место увеличение количества отобранных проб биоматериала от пациентов, так же как и числа положительных находок микроорганизмов. Доля положительных находок при исследовании микрофлоры патологических локусов пациентов составила 81,4[76,9-98,7]%. Более чем половина из них приходилась на микроорганизмы, которые высевали из отделяемого ожоговой раны (59,8%[43,8-65,8]%), 32,0[20,1-41,6]% из эндотрахеального аспирата, 6,5[3,6-7,4]% — из крови и 1,7[0,8-2,0]% — из мочевыводящих путей (рис. 1).

Представляло интерес изучить последовательность заселения микрофлорой отдельных биотопов пациентов с ожоговой травмой с момента поступления. Так, в первую неделю госпитализации выделяли преимущественно грамположительные микроорганизмы, в том числе Staphylococcus aureus. К концу первой, началу второй недели пребывания в отделении имело место заселение биотопов пациентов грамотрицательными микроорганизмами, циркулировавшими в ОРИТ, такими как Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii и Klebsiella pneumoniae. При последующих исследованиях биоматериала из «открытых» локусов пациентов грамотрицательные микроорганизмы выделяли чаще — 84,0[68,2-95,3]%, чем грамположительные.

У каждого шестого пациента с тяжелой ожоговой травмой (16,0[14,6-18,1]%) обнаруживали микроорганизмы-продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL), такие как Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli и др., а также Pseudomonas aeruginosa, продуцент металло-β-лактамаз и метициллинрезистентные стафилококки — *Staphylococcus aureus*. В 19,0[17,6-21,5]% случаев такие микроорганизмы высевали из крови пациентов, в 18,9[16,3-20,6]% — из ожоговой раны, в 16,7[14,8-18,4]% — из мочевыводящих путей и несколько реже, в 9,8[7,1-11,5]%, из эндотрахеального аспирата.

Наши данные подтверждают исследования других авторов [1, 3, 5-8] о том, что клинически значимыми возбудителями гнойно-септических инфекций в ОРИТ, в том числе у пациентов с ожогами, являются НГОБ

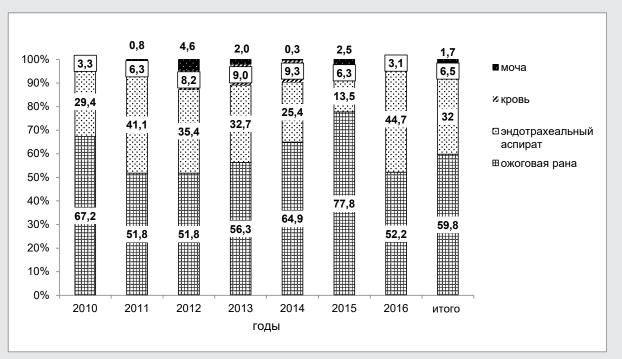


Рис. 1. Доля положительных высевов микрофлоры из отдельных биотопов пациентов, 2010–2018 гг.

и представители семейства энтеробактерий, такие как Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterococcus spp., Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, то есть именно те микроорганизмы, которые входят в группу так называемых ESKAPE-патогенов. При анализе частоты высева данных микроорганизмов из различных локусов пациентов было установлено, что Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus и Escherichia coli выделяли из всех биотопов, хотя чаще из ожоговой раны и эндотрахеального аспирата. Acinetobacter baumannii из ожоговой раны высевали в 59,9%[43,9–76,3]%, из эндотрахеального аспирата в 35,5[17,3-58,2]%, а из крови — в 4,7[1,6-9,4]%. Штаммы Streptococcus pyogenes выделяли только из ожоговой раны в 82,4[68,2-97,1]% случаев и крови в 17,6[14,8-21,1]%. Представителей семейства энтеробактерий — Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus aureus (MRSA) чаще высевали из ожоговой раны, реже из эндотрахеального аспирата и только в единичных случаях из крови и мочи пациентов. Культуру *Pseudomonas aeruginosa*, продуцента металло-β-лактамаз, получали из эндотрахеального аспирата в 75,0[56,1-91,7]% случаев.

В биоматериале микроорганизмы присутствовали как в монокультуре, так и в 76,8[53,2–95,1]% случаев в ассоциациях с другими микроорганизмами. Пейзаж отделяемого ожоговой раны и эндотрахеального аспирата в 79,7[58,1–96,2]% был представлен ассоциацией микроорганизмов, тогда как из крови и мочевыводящих путей микроорганизмы выделяли преимущественно в монокультуре, 70,3[66,9–98,7] и 61,9[52,9–84,8]% соответственно.

При анализе резистентности к антибиотикам клинически значимых микроорганизмов, выделяемых из различных локусов пациентов, было установлено, что наибольшая доля штаммов *Pseudomonas aeruginosa* была устойчива к ципрофлоксацину — 68,3 [62,8–73,4]%, наименьшая, 43,1 [37,0–46,5]%, — к ингибиторозащищенным пенициллинам — пиперациллину/тазобактаму (рис. 2).

В динамике за 7 лет отмечено статистически значимое снижение доли штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, резистентных к ципрофлоксацину. Так, если в 2010 г. к данному антибиотику были устойчивы 89,47 [66,9–98,7]% штаммов, то в 2015 г. — только 47,6 [32,0–63,6]% (p=0,001). Однако в 2016 г. ситуация изменилась и количество штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину, увеличилось в 1,6 раза, или с 47,6[32,0–63,6]% в 2015 г. до 76,3[59,8–88,6]% в 2016 г. (p=0,01).

Аналогичные изменения имели место по частоте выделения штаммов *Pseudomonas aeruginosa,* резистентных к амикацину. Наибольшим их количеством было 75,0[47,6-92,7]% в 2010 г., наименьшим — 38,1[23,6-54,4]% (p=0,008) в 2015 г. В 2016 г. произошло увеличение количества штаммов *Pseudomonas aeruginosa,* резистентных к амикацину, до 57,5 [42,2-71,7]%, т.е. в 1,5 раза, хотя эти изменения были статистически незначимыми (p=0,1).

Частота выделения штаммов *Pseudomonas aeruginosa,* резистентных к цефтазидиму, в 2010 г. составляла 82,4 [56,6–96,2]%, далее она снижалась и в 2013 г. оказалась 47,8 [32,9–63,1]% (p=0,03). Однако уже в 2016 г. доля штаммов, резистентных к цефтазидиму, выросла до 74,4 [58,8–86,5]% (p=0,02).



Рис. 2. Доля антибиотико-резистентных штаммов Pseudomonas aeruginosa к основным группам антибиотиков, 2010-2018 гг.,%

Резистентность у Pseudomonas aeruginosa к пиперациллину/тазобактаму так же в динамике менялась, и наименьшее количество таких штаммов, 21,4 [4,66-50,8]%, было в 2010 г., тогда как в 2016 г. более половины выделенных культур, 54,1 [36,9-70,5]% (р=0,05), были устойчивы к этому антибиотику.

Резистентность изолятов Pseudomonas aeruginosa к имипенему находилась примерно на одном уровне. Наибольшее количество устойчивых штаммов зарегистрировано в 2010 г. - 75,0 [42,8-94,5]%, наименьшее — в 2015 г., 44,4 [29,6-60,0]% (p=0,04).

Количество штаммов Acinetobacter baumannii, резистентных к цефтазидиму, составило 85,2 [77,1-91,3]%, а к амикацину — 57,7 [49,7-65,4]%. В динамике наибольшее количество таких штаммов у Acinetobacter baumannii было в 2013 г.— 70,4 [49,8-86,3]%, а наименьшее — в 2016 г., 50,0 [30,7-69,4]%, однако эти изменения также были статистически незначимы (p=0,1). В динамике по годам было отмечено увеличение количества штаммов Acinetobacter baumannii, резистентных к ципрофлоксацину, цефтазидиму, пиперациллину/тазобактаму и имипенему. В 2011 г. половина штаммов Acinetobacter baumannii были устойчивы к ципрофлоксацину (56,5[34,5-6,8]%), однако в 2016 г. уже все исследуемые штаммы, 100,0 [84,6-100,0]%, были резистентны к данному антибиотику (p=0,2).

Широкое использование в лечении пациентов с ожогами защищённых пенициллинов (пиперациллина/тазобактама) привело к увеличению количества резистентных штаммов Acinetobacter baumannii к этой группе антибиотиков с 75,0 [19,4-99,4]% в 2011 г. до 100,0 [29,2-100,0]% в 2016 г. Доля резистентных штаммов Acinetobacter baumannii к имипенему в 2011 г. соответствовала 33,3 [4,3-77,7]%, однако в 2016 г. увеличилась в 2,4 раза и составила 80,0 [59,3-93,2]% (р=1,0) (рис. 3).

При анализе резистентности к антибиотикам штаммов Staphylococcus aureus, выделенных из биотопов пациентов с ожоговой травмой, было установлено,

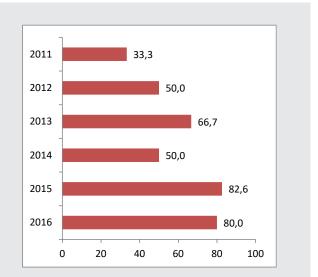


Рис. 3. Доля антибиотико-резистентных штаммов Acinetobacter baumannii к имипенему в 2011–2018 гг.,%

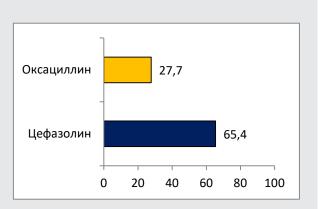


Рис. 3. Доля антибиотико-резистентных штаммов Acinetobacter baumannii к имипенему в 2011–2018 гг.,%

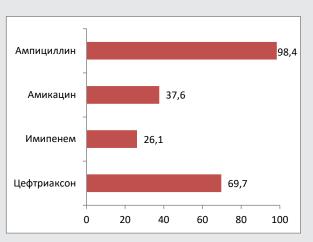


Рис. 4. Доля антибиотико-резистентных штаммов Staphylococcus aureus к основным группам антибиотиков, 2010-2018гг., %

что наибольшее их количество резистентно к цефазолину — 65,4 [44,3–82,8]%, и наименьшее — к оксациллину, 27,7 [19,6–36,9]%, p=000,5 (рис. 4). В динамике частота выделения штаммов Staphylococcus aureus, резистентных к цефазолину, постоянно менялась и в 2010 г. составляла 50,0 [1,3–98,7]%. В 2011 и 2013 гг. все выделенные штаммы были устойчивы к оксациллину, хотя в 2015 г. таких было лишь 8,0 [0,98–26,03]%.

У Klebsiella pneumoniae наибольшая доля резистентных штаммов была к ампициллину, а именно 98,4 [91,6–99,96]%, а наименьшая — к имипенему, 26,1 [17,5–36,3]%, p=0,0001 (рис. 5).

На протяжении периода наблюдения (с 2010 по 2018 г.) количество штаммов Klebsiella pneumoniae, резистентных к ампициллину, находилось примерно на одном уровне. Практически все штаммы Klebsiella pneumoniae от пациентов ОРИТ были устойчивы к ампициллину, и только в 2011 г. доля резистентных штаммов составляла 85,7 [42,1-99,6]%, хотя разница по годам не была статистически достоверной (р>0,005). В период с 2011 по 2014 гг. значительно менялась резистентность штаммов Klebsiella pneumoniae к амикацину. Наименьшее количество резистентных штаммов было зарегистрировано в 2014 г. — 7,7 [0,2-36,0]%, а наибольшее в 2011 г., 65,0 [40,8-84,6]%, р=0,001. К цефтриаксону Klebsiella pneumoniae также демонстрировала изменение устойчивости. В отдельные годы (2010, 2012 и 2013 гг.) резистентных к цефтриаксону штаммов Klebsiella pneumoniae не было вообще. Однако в 2014 г. уже половина выделенных штаммов этого микроорганизма оказалась устойчива к данному антибиотику — 50,0 [1,3-98,7]%. При этом наибольшее количество таких культур было в 2016 г. — 86,7 [59,5-98,3]%. Устойчивые к имипенему штаммы Klebsiella pneumoniae высевали из биотопов пациентов, начиная с 2015 г., и в течение двух последующих лет их резистентность увеличивалась с 33,3 [14,6-57,0]% до 56,7 [37,4-74,5]%, p=0,1.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В микробном пейзаже из очагов гнойной инфекции у пациентов ОРИТ преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*), которые выделяли как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими микроорганизмами.

Штаммы Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae и Staphylococcus aureus были определены как мультирезистентные (MDR), поскольку демонстрировали устойчивость к антибиотикам из трех и более классов.

С целью оптимизации эмпирической антибиотикотерапии при лечении тяжелых инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами, необходимо использовать антибиотики, к которым штаммы клинически значимых микроорганизмов сохраняют чувствительность.

Одним из вариантов решения вопроса рациональной антибиотикотерапии может быть стратегия ротации антибиотиков, основанная на системном микробиологическом мониторинге и резистентности клинически значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам. С другой стороны, в зарубежной литературе в последние годы обсуждается вопрос о так называемой микст-стратегии, суть которой состоит в назначении антибиотиков из разных групп пациентам, одномоментно находящимся в ОРИТ, и сокращение продолжительности курса антибактериальной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Кубраков К.М., Ковалёва И.А., Павленко А.В., Конопелько Е.А. Этиологическая структура и резистентность основных возбудителей раневой инфекции у пациентов с ожоговой болезнью. *Новости хирургии* 2012; 6(20): 53–59. Kubrakov K.M., Kovaleva I.A., Pavlenko A.V., Konopel'ko E.A. Etiological structure and resistance of the main pathogens of wound infection in patients with burn disease. *Novosti khirurgii* 2012; 6(20): 53–59.
- **2.** Салахиддинов К.З., Алексеев А.А., Джумабаев Э.С., Салахиддинова М. Профилактика и лечение осложненных ожоговых ран. *Медицина Кыргызстана*. 2018; 2: 38–41. Salakhiddinov K.Z., Alekseev A.A., Dzhumabaev E.S., Salakhiddinova M. Prevention and treatment of complicated burn wounds. Meditsina Kyrgyzstana. 2018: 2: 38–41
- **3.** Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D. et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21): 2323–2329, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952319.
- **4.** Jackleen Faheem Gendy. Prediction of Risk Factors for Infection Occurrence in Patients with Burn Injury. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare* 2017; 7 (12): 22–30, www.iiste.org;
- **5.** Victor D. Rosenthal et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *American Journal of Infection Control*. 2012; 5(40): 396–407, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908073;
- **6.** Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» в 2013–2014. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия* 2017, 1 (19): 57–62. Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N.V., Eydel'shteyn M.V., i dr. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Staphylococcus aureus in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study «Marathon» in 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya* 2017, 1 (19): 57–62.
- 7. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования Марафон 2015–2016. Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия 2019; 2(21): 147–159. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E. Yu., Shaydullina E.R., Azizov I.S. i dr. Antibiotic resistance of nosocomial strains of

Enterobacteriales in Russian hospitals: results of the multi-center epidemiological study Marathon 2015–2016. Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya 2019; 2(21): 147-159.

- 8. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Кузьменков А.Ю. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016». Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия 2019, 2 (21): 171–180. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E. Yu., Shaydullina E.R., Kuz'menkov A. Yu. i dr. Antibiotic resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial strains of Acinetobacter spp. in hospitals in Russia: results of the multi-center epidemiological study «Marathon 2015–2016». Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya 2019, 2 (21): 171-180.
- 9. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016». Клиническая микробиология антимикробная

химиотерапия 2019; 2 (21): 160–170. Eydel'shteyn M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N.V., Shaydullina E.R., i dr. Antibiotic resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosa in Russian hospitals: results of the multi-center epidemiological study «Marathon 2015– 2016». Klinicheskaya mikrobiologiya antimikrobnaya khimioterapiya 2019; 2 (21): 160-170.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Ю.Ю. Кутлаева, старший преподаватель кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России:
- А.А.Голубкова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора;
- В.А. Багин, к.м.н., заведующий ОРИТ городского ожогового центра МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»

Для контактов: Кутлаева Юлия Юрьевна, e-mail: nostra.87@mail.ru

### ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛОВОГО НЕРВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ УРЕТРАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ МЕТОДОМ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

УДК: 616.833.59–009.7–085.84 14.01.11. — нервные болезни Поступила 12.04.2020 г.

### К. М. Беляков¹, А. В. Ширяева¹\*, О. С. Стрельцова¹, Е. А. Антипенко¹, Д. Д. Максименко², М. А. Молви¹, Е. А. Александрова¹

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Хроническая тазовая боль (ХТБ) является актуальной проблемой, трудно поддающейся лечению. Частью симпто-мокомплекса ХТБ является уретральный болевой синдром (УБС). Целью работы является изучение возможностей магнитной стимуляции при исследовании функционального состояния полового нерва.

**Материалы и методы.** Обследовано 28 женщин в возрасте 18–65 лет: 18 человек с УБС и 10 человек контрольной группы. Проводилось исследование глобальной электромиографии с мышц уретры и влагалища в покое и при произвольном сокращении, а также выполнялась сегментарная сакральная магнитная стимуляция с отведением потенциалов при помощи уретрального и влагалищного катетерных электродов. Оценивались латентность М-ответов, а также их амплитуда.

**Результаты.** Амплитуды интерференционных кривых при отведении потенциалов со сфинктера уретры превышают таковые с мышц влагалища, однако статистически значимых различий между группами не получено. Статистически значимые различия от контрольной группы при сегментарной магнитной стимуляции получены по величине латентности при отведении со сфинктера уретры.

**Выводы.** Преимуществами магнитной стимуляции при исследовании функционального состояния полового нерва у женщин являются абсолютная неинвазивность, безболезненность, получение ответов в 100% случаев. Использование катетерных электродов позволяет стандартизировать положение отведения потенциалов и также улучшает воспроизведение М-ответов.

Ключевые слова: половой нерв; магнитная стимуляция; хронический уретральный болевой синдром.

# POSSIBILITIES OF THE PUDENDAL NERVE STUDYING IN CHRONIC URETHRAL PAIN SYNDROME USING MAGNETIC STIMULATION METHOD

## K. M. Belyakov¹, A. V. Shiryaeva¹\*, O. S. Streltsova¹, E. A. Antipenko¹, D. D. Maksimenko², M. A. Molvi¹, E. A. Alexandrova¹

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

Chronic pelvic pain (CPP) is an actual problem being difficult to treat. The urologic chronic pelvic pain syndrome (UCPPS) is a part of the CPP. The aim of the research is studying the magnetic stimulation possibilities in the study of the pudendal nerve functional state.

**Materials and methods.** 28 female patients aged 18–65 years were examined: 18 patients presenting UCPPS and 10 control patients. The study included the global electromyography of the urethra and vaginal muscles at rest and in voluntary contraction, and sacral segmental magnetic stimulation was performed with the lead of potentials using urethral and vaginal catheter electrodes. The M responses latencies, as well as their amplitudes, were evaluated.

**Results.** The amplitudes of the interference curves in the lead of potentials from the urethral sphincter exceed those from the vaginal muscles, however, statistically significant differences between the groups were not obtained. Statistically significant differences from the control group with segmental magnetic stimulation were obtained by latency in the lead of potentials from the urethral sphincter.

**Conclusions.** The advantages of magnetic stimulation in studying the functional state of the pudendal nerve in women is completely painless and getting response in 100% of cases. The use of catheter electrodes makes it possible to standardize the position of the potential leads and also improves the reproduction of motor evoked responses.

**Key words:** pudendal nerve; magnetic stimulation; chronic urethral pain syndrome.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им Н.А. Семашко», Нижний Новгород

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

#### **ВВЕДЕНИЕ**

До сих пор не установлены причины возникновения хронической тазовой боли (ХТБ), не разработаны принципы успешной курации.

Согласно определению Международного общества по континенции — контролю мочеиспускания (International Continence Society), синдром ХТБ это наличие постоянной или периодически повторяющейся боли в области таза, сопровождающейся симптомами дисфункции нижнего отдела мочевыделительного тракта, нарушения половой функции, кишечной дисфункции при отсутствии подтверждения инфекционного заболевания или другой верифицированной патологии [1, 2]. Согласно рекомендациям руководства Европейской ассоциации урологов от марта 2020 г., термин «хроническая тазовая боль» правомерен в том случае, если рецидивирующая или постоянная боль беспокоит пациента не менее 6 месяцев [1, 3].

Жалобы на боли в области малого таза, в частности в уретре, на дискомфорт при мочеиспускании и во время полового акта предъявляют около 30% женщин [4].

Частью симптомокомплекса XTБ является хронический уретральный болевой синдром (urological chronic pelvic pain syndrome, UCPPS), который характеризуется появлением персистирующей или рецидивирующей боли в уретре при отсутствии подтвержденного инфекционного процесса и других очевидных местных патологических изменений [5, 6]. Считается, что дизурия в 40% случаев обусловлена уретральным болевым синдромом (УБС) и уретритом [7]. До настоящего времени причины возникновения УБС остаются неясными, и отсутствуют четкие рекомендации по его профилактике и лечению. Поиск аспектов патогенеза этого состояния является актуальным.

Одной из причин хронического уретрального болевого синдрома может быть недиагностированная компрессия срамного нерва в половом канале (canalis pudendalis), или канале Алкока, который сформирован расщепленной фасцией внутренней запирательной мышцы [7].

Срамной (половой) нерв является смешанным и иннервирует мышцу, поднимающую задний проход, копчиковую мышцу, сфинктер ануса, поперечную мышцу промежности, луковично-пещеристую мышцу, мочеиспускательный канал и кожу промежности. Являясь каудальной ветвью крестцового сплетения (S2-S4 сегменты), половой нерв выходит из полости малого таза через подгрушевидное отверстие, огибая седалищную ость и крестцово-остистую связку, и через малое седалищное отверстие входит в седалищнопрямокишечную ямку [8, 9]. По латеральной стенке ямки он достигает симфиза и иннервирует спинку полового члена (клитора) в виде концевой ветви n. dorsalis penis (clitoridis). Также он отдает промежностные ветви, являющиеся самыми поверхностными, и нижние заднепроходные ветви, располагающиеся наиболее медиально и иннервирующие анальный сфинктер и кожу над ним [8].

Компрессия полового нерва может развиться из-за воздействия напряженной грушевидной мышцы, а также вследствие сдавления нерва между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками. Сдавление полового нерва у мужчин и женщин встречается в соотношении 1:3 [10, 11]. Наряду с этим, n. pudendus может повреждаться в процессе родов, при травме малого таза, при наличии злокачественных новообразований и герпетического процесса [12, 13]. Поражение полового нерва возможно в рамках полинейропатий различного генеза (дефицитарных, дисметаболических, диализных), что требует дифференциальной диагностики и исключения именно компрессии полового нерва [14].

Существует несколько способов нейрофизиологического исследования проводимости полового нерва и сакральных проводящих путей. К исследованиям с высокой и умеренной степенью доказательности были отнесено, в частности, исследование латентности бульбокавернозного рефлекса (БКР) при электрической стимуляции концевых ветвей полового нерва, увеличение которой свидетельствует о значительном изменении проводимости по дуге сакрального рефлекса (S2-S4). К таким методам относят и анализ вызванного моторного ответа с мышц промежности при транскраниальной и сегментарной стимуляции (электрической/магнитной) [15]. Магнитная стимуляция направлена на исследование моторной проводимости от точки стимуляции до периферических структур, что особенно полезно при нейрофизиологической диагностике нарушения работы сфинктеров и сексуальных дисфункций в дополнение к БКР [16].

Наиболее часто применяется нейрофизиологическое исследование БКР, в рамках которого производятся стимуляция дорсального нерва полового члена/клитора и отведение электрических потенциалов с луковично-пещеристой мышцы при помощи игольчатых электродов [17, 18]. При транскраниальной и сегментарной магнитной стимуляции используются либо ректальные отводящие электроды Св. Марка, либо те же электроды, что и при тестировании БКР [19].

Ключевая проблема указанных методов заключается в том, что при подобных способах наложения электродов исследование становится инвазивным. При БКР далеко не у всех испытуемых, даже в норме, удается получить очевидный ответ. Только в работе G. Granata (2013) описано получение ответов у 100% испытуемых, но это исследование проводилось исключительно на мужчинах [11].

Электрическая стимуляция клитора при БКР у женщин всегда сопровождается выраженными болевыми ощущениями. Кроме того, ввиду технической сложности нейрофизиологического исследования БКР у женщин из-за анатомических особенностей их промежности, тонковолоконного строения бульбокавернозных мышц и их плохой доступности для установки отводящих электродов, отсутствие ответов на стимуляцию может быть ложноположительным. Кроме того, близкое расположение пунктируемой мышцы к влагалищу повышает риск его перфорации игольчатым электродом.

Магнитная стимуляция зарекомендовала себя с лучшей стороны, поскольку является абсолютно безболезненной. Таким образом, она может быть альтернативой стимуляционного компонента исследования, в первую очередь у женщин. Таким образом, остается проблема поиска неинвазивного отведения потенциалов с мышц, иннервируемых срамным нервом. Для изучения проводимости по срамному нерву у женщин нами предложена методика с использованием магнитной стимуляции и новым способом отведения потенциалов (заявка на патент № 2020113300).

**Цель исследования** — изучение возможностей магнитной стимуляции в исследовании состояния полового нерва у женщин.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило когортный, проспективный, одноцентровой характер. Были отобраны 28 женщин в возрасте 18-65 лет. Группу с хроническим УБС составили 18 пациенток, контрольную группу — 10.

Критериями включения в исследование были наличие клинической симптоматики хронического уретрального болевого синдрома, отсутствие данных за воспалительный процесс (по результатам общего анализа мочи, посева мочи на бактериурию) и за любой объективно выявленный патологический процесс в нижних мочевыводящих путях.

Критериями исключения, соответственно, были наличие в нижних мочевыводящих путях патологических процессов, подтвержденных методами лучевой диагностики, цистоскопии, которые могут обусловливать болевой синдром, наличие воспалительных изменений в общем анализе мочи, положительные результаты анализов на рост патологической микрофлоры в уретре.

Магнитная стимуляция выполнялась на аппарате «Нейро-МС/Д», совмещенном с нейромиографом «Нейро МВП-4» («Нейрософт», РФ). Использовался круглый койл (катушка) диаметром 15 см. В каче-

стве отводящих электродов применялись катетерные электроды КЭУ-2.

Вначале проводилась глобальная ЭМГ со сфинктера уретры и влагалища в спокойном состоянии и при произвольном сокращении мышц тазового дна для визуализации и оценки суммарных биоэлектрических потенциалов.

Сегментарная магнитная стимуляция на уровне SI позвонка выполнялась по общепринятому алгоритму. Один отводящий электрод вводился в уретру до внутреннего сфинктера, другой — во влагалище и закреплялся на его передней стенке. Роли активного и референтного электродов менялись поочередно. Оценивались латентность М-ответов, а также их амплитуда.

Соблюдались этические принципы исследования согласно Хельсинкской декларации, у всех пациенток было получено информированное добровольное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Excel и SPSS Statistic V23. Нормальность распределения определялась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В качестве критерия оценки статистической значимости результатов выступал двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Принятый уровень значимости — p<0,05. Данные представлены в виде  $M\pm\sigma$ , где M — среднее арифметическое,  $\sigma$  — среднеквадратичное отклонение.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

При исследовании интерференционных кривых статистически значимых различий между группой с хроническим УБС и контрольной группой не получено. Амплитуды интерференционных кривых при отведении потенциалов со сфинктера уретры превышают таковые с мышц влагалища (рис. 1, табл. 1).

При выполнении магнитной стимуляции и отведении потенциалов с мышц передней стенки влагалища статистически значимые различия группы с хроническим УБС и контрольной группы получены только по величине латентности при отведении со сфинктера уретры (табл. 2).

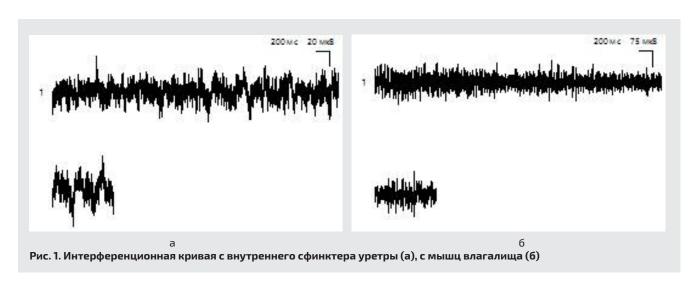


Таблица 1

Амплитуда кривой (мкВ), полученной при интерференционной ЭМГ

Отведение потенциалов	Контрольная группа, n=10	Группа с хроническим УБС, n=18
Сфинктер уретры	2,6±1,1	3,4±2,7
Мышцы передней стенки влагалища	2,0±2,0	2,7±2,0

Примечание: принятый уровень значимости р<0,05.

Таблица 2 Полученные величины латентности и амплитуды M-ответов при сегментарной стимуляции на уровне S2-S4

Отведение потенциалов	Сегментарная латентность, мс		Амплитуда, мВ	
	Контрольная группа, n=10	Группа с хр. УБС, n=18	Контрольная группа, n=10	Группа с хр. УБС, n=18
Сфинктер уретры	5,7±3,5	9,5±2,5*	1,0±1,0	0,6±0,5
Мышцы передней стенки влагалища	5,3±3,3	3,9±2,1	0,8±0,6	1,7±2,0

Примечание: принятый уровень значимости р<0,05.

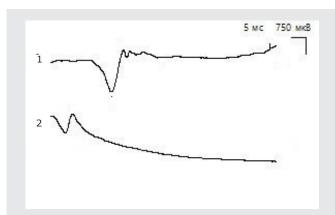


Рис. 2. Результаты ТКМС при отведении с мышц влагалища (линия 1) и сегментарная стимуляция на уровне S2–S4 (линия 2)

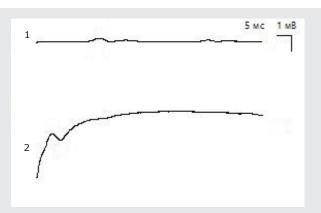


Рис. 3. Результаты ТКМС при отведении с внутреннего сфинктера уретры (линия 1) и сегментарная стимуляция на уровне S2-S4 (линия 2)

Примеры ответов при магнитной стимуляции представлены на рисунках 2 и 3.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, патология срамного нерва обсуждается в аспекте наличия эректильной дисфункции у мужчин. Такая категория пациентов чаще обращается за помощью и легче соглашается на исследование. Технически нейрофизиологическое исследование БКР с электрической стимуляцией у мужчин проще как в части наложения стимулирующих электродов на половой член, так и при размещении отводящих электродов на луковично-пещеристую мышцу. У женщин исследование проводимости по срамному нерву сопряжено с очевидными анатомическими сложностями.

Тем не менее, данное исследование слабо стандартизировано даже у мужчин. В том, что наложение электродов оказалось удачным, никогда невозможно быть уверенным, особенно у полных пациентов, поскольку до сих пор отсутствуют однозначные ориентиры навигации. Следствием вариабельности условий регистрации являются существенные (иногда на порядок) различия норм амплитуды и латентности полученных ответов.

Использование магнитной стимуляции позволяет стандартизировать полученные результаты, а подведение отводящих электродов к передней стенке влагалища и внутреннему сфинктеру уретры, структурам, обладающим навигационной однозначностью, обеспечивает стандартизацию положения отведения.

По предложенной методике нам удалось получить ответы во всех случаях. Болевые ощущения у пациенток отсутствовали.

Преобладание амплитуд интерференционных кривых при отведении потенциалов со сфинктера уретры, а также то, что статистически значимые различия обнаружили лишь данные, полученные со сфинктера уретры, объясняется, вероятно, различным гистологическим строением женской уретры и влагалища и более плотным контактом уретрального электрода с исследуемыми мышцами из-за разности диаметров уретры и влагалища.

Как известно, поперечно-полосатые мышечные волокна могут быть напряжены произвольным усилием. Поскольку в составе стенки уретры скелетномышечных волокон больше, тем самым, более выраженным является напряжение ее мышц, что заведомо определяет более корректный ответ. Контакт электрода с мышечной стенкой влагалища был явно выше уровня мочеполовой диафрагмы, где, как указано ранее, скелетной мускулатуры нет.

Изменения именно в сегментарной латентности также выглядят логично, поскольку в случае внешней компрессии должна страдать в первую очередь именно миелиновая оболочка нерва, что уменьшает скорость распространения возбуждения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Методом магнитной стимуляции возможно изучать функциональное состояние полового нерва у женщин, в том числе при хроническом болевом уретральном синдроме, поскольку данный метод стимуляции имеет большие преимущества перед электростимуляцией. Транскраниальная и сегментарная электростимуляция, а также стимуляция концевой ветви полового нерва при исследовании БКР всегда сопровождаются выраженными болевыми ощущениями. В этом аспекте использование магнитной стимуляции предпочтительнее. Применение катетерных электродов в нашем исследовании делает его неинвазивным и позволяет стандартизировать положение отведения потенциалов и исключить из исследования те мышцы, которые не иннервируются половым нервом или иннервируются им совместно с другими нервами.

По результатам данного нейрофизиологического исследования возможно определение одной из патогенетических основ УБС, который в настоящее время является диагнозом исключения. Полученные данные могут быть использованы не только для диагностики, но и для определения прогноза заболевания и мониторинга эффективности лечения, т.е. для реализации принципа «персонализированной терапии».

**Финансирование исследования.** Работа поддержана грантом РФФИ № 19–07–00395.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- **1.** Есин Р.Г., Федоренко А.И., Горобец Е.А. Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин: мультидисциплинарная проблема (обзор). *Медицинский альманах* 2017; 5: 97–101. Esin R.G., Fedorenko A.I., Gorobets E.A. Chronic non-specific pelvic pain in the case of women: multidisciplinary issue *Medicinskij al'manah* 2017; 5: 97–101.
- **2.** Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., van Kerrebroeck P., Victor A., Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standartisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standartisation

- subcommittee of the International continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167–178, https://doi.org/10.1002/nau.10052.
- **3.** Engeler D., Baranowski A.P., Berghmans B., Borovicka J., Cottrell A.M., Dinis-Oliveira P., Elneil S., Hughes J., Messelink E.J., de C Williams A.C. *Chronic pelvic pain*. European Association of Urology Guidelines; 2020. URL: https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain.
- **4.** Cho S.T. Is urethral pain syndrome really part of bladder pain syndrome? *Urogenit Tract Infect* 2017; 12(1): 22–27, https://doi.org/10.14777/uti.2017.12.1.22.
- **5.** Стрельцова О.С., Киселева Е.Б., Молви М.А., Лазукин В.Ф. Структурные особенности уретры у больных с уретральным болевым синдромом. Экспериментальная и клиническая урология 2019; 3: 170–177. Streltsova O.S., Kiseleva E.B., Molvi M.A., Lazukin V.F. Structural features of the urethra in patients with urethral pain syndrome. Eksperimental'naa i klinicheskaa urologia 2019; 3: 170–177.
- **6.** Anderson R., Wise D., Sawyer T., Nathanson B. H. Safety and effectiveness of an internal pelvic myofascial trigger point wand for urologic chronic pelvic pain syndrome. *Clin J Pain* 2011; 27(9): 764–768; https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31821dbd76.
- **7.** Rothberg M.B., Wong J.B. All dysuria is local a cost-effectiveness model for designing site-specific management algorithms. *The J Gen Intern Med* 2004; 19(5 Pt 1): 433–443, https://doi.org/10.1111/j.1525–1497.2004.10440.x.
- 8. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Amлас анатомии человека. М.: Новая волна; 2018. Т. 4: С. 176–178. Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A. Ya. Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]. Moscow: Novaya volna; 2018. Vol. 4: P. 176–178.
- 9. Репина В.В., Данилов А.Б., Воробьева Ю.Д., Фатеева В.В. Хроническая тазовая боль что важно знать неврологу. Русский медицинский журнал 2014; 0: 51–54. Repina V.V., Danilov A.B., Vorob'eva Yu.D., Fateeva V.V. Chronic pelvic pain what is important for a neurologist to know. Russkij medicinskij zurnal 2014; 0: 51–54.
- **10.** Podnar S. Clinical and neurophysiologic testing of the penilocavernosus reflex. *Neurourol Urodyn* 2008; 27(5): 399–402, https://doi.org/10.1002/nau.20520.
- **11.** Granata G., Padua L., Rossi F., De Franco P., Coraci D., Rossi V. Electrophysiological study of the bulbocavernosus reflex: normative data. *Funct Neurol* 2013; 28(4): 293–295; https://doi.org/10.11138/FNeur/2013.28.4.293.
- **12.** Podnar S. Neurophysiologic studies of the penilo-cavernosus reflex: normative data. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(6): 864–869, https://doi.org/10.1002/nau.20411.
- **13.** Podnar S. Neurophysiology of the neurogenic lower urinary tract disorders. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(7): 1423–1437, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.022.
- **14.** Хрулев А.Е. Дефицитарные, дисметаболические и диализные периферические нейропатии. *Медицинский альманах* 2017; 5: 184–186. Khrulev A.E. Deficient, dysmetabolic, and dialysis peripheral neuropathies. *Medicinskij al'manah* 2017; 5: 184–186.
- **15.** Подгурская М.Г., Каньшина Д.С., Яковлева Д.В., Виноградов О.И. Клинико-нейрофизиологическое исследование тазовых нервов у взрослых и детей с нарушением функции мочеполовой системы. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2018; 2: 123–135. Podgurskaya M.G., Kanshina D.S., Yakovleva D.V., Vinogradov O.I. Clinical and neurophysiological study of pelvic nerves in adults and children with dysfunction of the genitourinary system. Sovremennye problemy zdravoohranenia i medicinskoj statistiki 2018; 2: 123–135.
  - 16. Ghezzi A., Callea L., Zaffaroni M., Montanini R., Tessera G. Motor

potentials of bulbocavernosus muscle after transcranial and lumbar magnetic stimulation: comparative study with bulbocavernosus reflex and pudendal evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(6): 524–526, https://doi.org/10.1136/jnnp.54.6.524.

- 17. Niu X., Shao B., Ni P., Wang X., Chen X., Zhu B., Wang Z., Teng H., Jin K. Bulbocavernosus reflex and pudendal nerve somatosensoryevoked potentials responses in female patients with nerve system diseases. J Clin Neurophysiol 2010; 27(3): 207–211, https://doi. org/10.1097/WNP.0b013e3181dd4fca.
- 18. Siroky M.B., Sax D.S., Krane R.J. Sacral signal tracing: the electrophysiology of the bulbocavernosus reflex. J Urol 1979; 122(5): 661-664, https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56549.
- 19. Loening-Baucke V., Read N.W., Yamada T., Barker A.T. Evaluation of the motor and sensory components of the pudendal nerve. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994; 93(1): 35–41; https://doi. org/10.1016/0168-5597(94)90089-2.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

К.М. Беляков, д.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

- А.В. Ширяева, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- О.С. Стрельцова, д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.А. Антипенко, д.м.н., доцент, профессор, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Д.Д. Максименко, врач-невролог, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;
- М.А. Молви, аспирант кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.А. Александрова, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Ширяева Александра Валерьевна, e-mail: Sandonata@yandex.ru

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК: 616.12-008.313.3-073 14.01.02 — эндокринология 14.01.04 — внутренние болезни Поступила 02.04.2020 г.

#### В.В. Кулешова, М.В. Удалова, К.Г. Корнева\*, А.В. Петров, Л.Г. Стронгин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — оценить эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами (ГКС) у пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в эндокринологический стационар с диагнозом ЭОП. В исследование включено 47 пациентов, из них 14 мужчин (30%) и 33 женщины (70%) в возрасте от 22 до 72 лет. Пациенты были разделены на две группы — получившие и не получившие пульс-терапию ГКС. Активность ЭОП оценивалась по шкале CAS до начала терапии и при телефонном контакте в отдаленном периоде.

**Результаты.** В группе пациентов, получивших терапию ГКС, отмечалось уменьшение активности ЭОП, частота которой была сравнима с группой наблюдения при повторной оценке. Тем не менее, приблизительно у половины пациентов в обеих группах сохранялись 2 и более остаточных симптомов заболевания в отдаленном периоде. Сохранение субъективных симптомов активности было связано с меньшей продолжительностью лечения ГКС.

**Заключение.** Частота симптомов ЭОП в отдаленном периоде оставалась высокой и была сопоставима в группах пациентов, получивших и не получивших пульс-терапию глюкокортикоидами, что свидетельствует об эффективности лечения. Среди пациентов с активной ЭОП большая частота остаточных симптомов связана с более коротким курсом введением ГКС.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия; терапия глюкокортикоидами.

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PULSE THERAPY WITH GLUCOCORTICOIDS IN PATIENTS WITH ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

#### V. V. Kuleshova, M. V. Udalova, K. G. Korneva\*, A. V. Petrov, L. G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**Aim of the study:** to evaluate effectiveness of glucocorticosteroid (GCs) pulse therapy of autoimmune ophthalmopathy in routine clinical practice.

**Study design:** Retrospective analysis of case reports was conducted for 47 patients admitted to the endocrinology department of the local hospital with a clinical diagnosis of autoimmune ophthalmopathy. 47 patients, among them 14 male patients (30%) and 33 female patients (70%) aged 22 to 72 years were included. The patients were divided into two groups depending whether they received steroid pulse-therapy or not. The disease activity was evaluated based on the CAS score at the admission and using phone interviews in the later period.

**Results:** There was a decrease in the activity of endocrine ophthalmopathy, its frequency was similar to the observation group in the late period. Nevertheless, 2 and more residual symptoms of the disease persisted in the long-term period in approximately half of the patients in both groups. In pulse-therapy patients residual symptoms were associated with shorter duration of pulse-therapy.

**Conclusion:** The autoimmune ophthalmopathy residual symptoms were similar in patients who have been treated with GCs pulse-therapy and these who had low disease activity during the initial period which proves the effectiveness of pulse-therapy. Among the patients with active ophthalmopathy residual symptoms were associated with shorter duration of GCs treatment.

Key words: endocrine ophthalmopathy, glucocorticoid therapy.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — хроническое аутоиммунное заболевание, проявляющееся в виде воспаления периорбитальных мягких тканей, пролиферации фибробластов и гиперплазии ретробульбарной клетчатки. Распространенность ЭОП у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) колеблется от 25 до 50%. Кроме того, ЭОП может наблюдаться и при другой аутоиммунной патологии щитовидной железы [1]. Течение ЭОП разнообразно, нередко приводит к необратимым функциональным нарушениям и косметическим дефектам. Выбор тактики лечения зависит от степени тяжести и активности заболевания.

Европейская группа классификации орбитопатии Грейвса (EUGOGO) разработала протокол, предназначенный для оценки тяжести и активности ЭОП, а также руководство для принятия решений по лечению [2]. Клиническая активность заболевания оценивается с помощью классических признаков воспаления (боль, отек, покраснение, нарушение функции). Каждому из 7 положительных ответов присваивается 1 балл. Сумма признаков клинической активности (CAS) колеблется от 0 до 7. ЭОП считается активной при результате 3 балла и более. Степень тяжести определяется в зависимости от влияния заболевания на качество жизни и риска потери зрения. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую или угрожающую потерей зрения ЭОП.

Лечение проводится пациентам с активной формой ЭОП средней или тяжелой степени; оно основано на применении высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС). Лучевая терапия остается вспомогательным методом при активных формах. Данные методы не приносят пользы пациентам в неактивной фазе, у которых проявления заболевания связаны с фиброзными изменениями в тканях орбит. Хирургическое вмешательство может потребоваться при угрожающих зрению состояниях [3, 4]. При выборе тактики лечения учитываются тяжесть прогрессирования, возраст, сопутствующая патология, а также наличие факторов риска развития или обострения заболевания, возможные побочные реакции. Недавние исследования позволили получить представление о потенциальных различиях между схемами лечения ГКС с точки зрения эффективности и побочных эффектов, однако какой-либо стандартизованной концепции до сих пор не сформулировано [5]. Лечение ЭОП остается трудной задачей для врачей эндокринологов и офтальмологов.

**Цель исследования** — оценить эффективность пульс-терапии ГКС у пациентов с ЭОП в реальной клинической практике.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГБУЗ НО ГКБ № 13 г. Нижнего Новгорода с диагнозом ЭОП в период с 2015 по 2019 гг. В исследование включено 47 пациентов, из

них 14 мужчин (30%) и 33 женщины (70%) в возрасте от 22 до 72 лет. Активность клинических признаков воспаления оценивалась на основании шкалы клинической активности CAS [3]. Парентеральная пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон) проводилась пациентам с активной стадией заболевания в случае отсутствия противопоказаний.

Пациенты были разделены на две группы, получившие пульс-терапию ГКС (основная группа) и не получившие стероидную терапию (контрольная группа). В основную группу вошли 24 пациента (4 мужчины и 20 женщин; медиана возраста 51[22;72]), в контрольную — 23 пациента (10 мужчин и 13 женщин; медиана возраста 42[33;68]).

До лечения оценивался тиреоидный статус, выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы и орбит. Симптомы активности ЭОП по шкале CAS (спонтанная ретробульбарная боль, боль при движении глаз, покраснение век, инъекция конъюнктивы склер, отек век, отек конъюнктивы (хемоз), покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца) оценивались исходно до лечения по данным медицинской документации и в динамике во время телефонного контакта с пациентом в декабре 2019 г. Медиана длительности от начала наблюдения до телефонного контакта составила 24[4;47] месяца.

Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica (StatSoft Inc.) версии 7.0. Сравнение количественных независимых переменных выполнено с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, зависимых переменных — с использованием критерия Вилкоксона. Для сравнения частот признака между группами применен критерий X<sup>2</sup>. Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами (Ме медиана, 25-й и 75-й процентиль), качественные признаки — процентными долями и стандартными отклонениями процентных долей (р $\pm \sigma_{\rm D}$ %). Различия между группами считались статистически значимыми при уровне p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 94% случаев ЭОП протекала на фоне ДТЗ, в 6% случаев — на фоне аутоиммунного тиреоидита. У всех пациентов мужского пола ЭОП сочеталась с ДТЗ, у женщин — в 91±4,9% случаев. Пациенты мужского пола были моложе: медиана возраста для них составила 38[29;69] лет, для женщин — 50[22;72] лет (р=0,024). Между исследуемыми группами разница в возрасте не достигала статистической значимости.

Суммарная курсовая доза ГКС составила от 0,5 до 7 г, продолжительность лечения — от 1 до 12 недель. Следует отметить, что у ряда пациентов с активностью 3-4 балла пульс-терапия не проводилась в связи с наличием противопоказаний, а 5 пациентов с активностью CAS менее 3 баллов получили не рекомендованную в данном случае терапию ГКС.

В группе пациентов, проходивших лечение ГКС, отмечалось уменьшение распространенности всех симптомов ЭОП (см. таблицу), достигающее стати-

Частота симптомов активности ЭОП у пациентов, получивших и не получивших лечение пульс-терапией ГКС, %

	Основная гру	уппа (n=24)	Контрольная группа (n=23)		
Симптом	Исходно до лечения После лечения		Исходно	В динамике	
Спонтанная ретробульбарная боль	41,7±10,0	16,7±7,6*	34,8±9,9	8,7±5,8*	
Боль при движении глаз	54,2±10,1	25±8,8*	39,2±10,1	21,7±8,5	
Покраснение век	50±10,2	29,2±9,2	30,4±9,5	0±0*	
Инъекция конъюнктивы склер	58,3±10,0	20,8±8,2*	34,8±9,9	13±7,0	
Отек век	66,7±9,6	41,7±10,0*	65,2±9,9	34,8±9,9*	
Отек конъюнктивы	29,2±9,2	8,3±5,6	13±7,0	8,7±5,8	
Покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца	25±8,8	8,3±5,6	8,7±5,8	4,4±4,2	

<sup>\* —</sup> статистически значимые различия при сравнении «исходно до лечения» и «после лечения», «исходно» и «в динамике» (p<0,05).

стической значимости по таким признакам, как болевые ощущения и инъекция конъюнктивы. В группе больных без пульс-терапии наблюдалось снижение частоты встречаемости спонтанной ретробульбарной боли, покраснения и отека век.

При повторной оценке признаков группы не отличались по симптомам активности ЭОП, что свидетельствует о переходе заболевания после лечения в неактивную форму.

Более высокий суммарный балл по шкале CAS до лечения регистрировался (рис. 1) среди пациентов основной группы — 3[2,5;4] баллов в сравнении с контрольной 2[2;3] балла (p=0,005). Так же в этой группе  $75\pm8,8\%$  пациентов имели активную ЭОП в сравнении с  $39\pm10,2\%$  группы наблюдения (p=0,004).

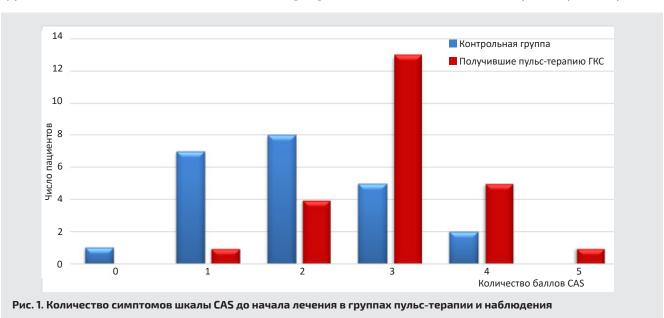
После проведения пульс-терапии ГКС в отдаленном периоде наблюдалось уменьшение симптомов ЭОП, достигавшее статистической значимости в группе лечения — 2[1;3] баллов (p=0,001). В контрольной группе медиана баллов по шкале CAS составила 2[1;2]

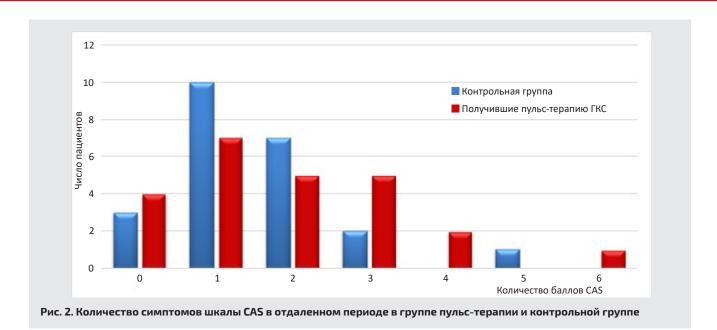
(p=0,058). В результате после лечения группы значимо не отличались по количеству симптомов в отдаленном периоде наблюдения (p>0,05) (рис. 2).

Достоверных отличий в группах по частоте активности ЭОП также не выявлено —  $38\pm9,9\%$  в группе лечения и  $17\pm7,8\%$  в группе наблюдения (p>0,05).

Две и более жалоб регистрировались у  $43\pm10,3\%$  пациентов контрольной группы, тогда как при исходно высокой активности и проведении пульстерапии в основной группе доля таких пациентов составила  $54\pm10,2\%$  (p>0,05). Пациенты с двумя и более симптомами в отдаленном периоде не отличались по полу, возрасту, особенностям течения заболевания (количеству симптомов при поступлении, объему ретробульбарной клетчатки и толщине глазных мышц при УЗИ орбит, объему щитовидной железы и уровню тиреоидных гормонов).

Среди получавших пульс-терапию большая частота остаточных симптомов была связана с меньшей длительностью курса ГКС. У всех пациентов без остаточных симптомов пульс-терапия проводи-





лась 2 нед и более, при наличии остаточных симптомов у 27±11,5% пациентов терапия осуществлялась в течение 1 нед (p=0,039).

Субъективное улучшение течения ЭОП также было связано с более длительной пульс-терапией продолжительностью до 12 нед (медиана 2 [2;2]), тогда как в группе больных, не отмечавших улучшения, терапия выполнялась не более 2 нед (медиана 2 [1;2]) (p=0,022).

У трети пациентов не наблюдалось субъективного улучшения клинических проявлений ЭОП, что сопровождалось сохранением активности по шкале CAS. Суммарная доза ГКС терапии у данных больных составила менее 4 г, тогда как у всех пациентов без остаточных симптомов она была больше.

Заключение. У пациентов с низкой на момент госпитализации активностью ЭОП отмечается высокая частота сохранения остаточных симптомов в отдаленном периоде.

После проведения пульс-терапии у пациентов с активной ЭОП в отдаленном периоде частота остаточных симптомов сопоставима с таковой для группы с исходно неактивным заболеванием, что может рассматриваться как свидетельство эффективности ле-

Клинико-инструментальных предикторов остаточных симптомов у пациентов с неактивной ЭОП, не требующей проведения пульс-терапии, не выявлено.

Относительно пациентов с активной ЭОП имеются указания на связь остаточных симптомов с меньшей дозой и более коротким курсом ГКС, однако из-за малого количества пациентов она отмечалась на уровне тенденции. Несмотря на существующие алгоритмы лечения ЭОП, в реальной клинической практике продолжительность и суммарная курсовая доза ГКС не всегда соответствуют рекомендованным, что снижает эффективность лечения в отдаленном периоде.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Hiromatsu Y., Eguchi H., Tani J., Kasaoka M., Teshima Y. Graves ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med 2014; 53(5): 353-360, https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1518.
- 2. Barrio-Barrio J., Sabater A.L., Bonet-Farriol E., Velázguez-Villoria Á., Galofré J.C. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. J Ophthalmol 2015; 2015: 249125, https://doi.org/10.1155/2015/249125.
- 3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Румянцев П.О., Петунина Н.А., Гринева Е.Н., Стронгин Л.Г., Нероев В.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Вальский В.В., Бровкина А.Ф., Атарщиков Д.С., Бессмертная Е.Г., Липатов Д.В., Астахов Ю.С., Сейдашева Э.И., Золотарев А.В., Догадова Л.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. Проблемы эндокринологии 2015; 61(1): 61–74. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Sviridenko N. Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Rumyantsev P.O., Petunina N.A., Grineva E.N., Strongin L.G., Neroev V.V., Katargina L.A., Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Val'skiy V.V., Brovkina A.F., Atarshchikov D.S., Bessmertnaya E.G., Lipatov D.V., Astakhov Yu.S., Seydasheva E.I., Zolotarev A.V., Dogadova L.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of endocrine ophthalmopathy in autoimmune thyroid pathology. Problemy endocrinologii 2015; 61(1): 61-74.
- 4. Subekti I., Soewondo P., Soebardi S., Darmowidjojo B., Harbuwono D.S., Purnamasari D., Tarigan T.J.E., Wisnu W., Tahapary D.L., Kurniawan F., Sidik M., Nusanti S., Dewiputri S., Suharko H., Suardana G.G., Suroyo I., Wulani V., Siswoyo A.D., Gondhowiardjo S., Kodrat H. Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy. Acta Med Indones 2019; 51(4): 364-371, https://doi.org/10.23886/ eiki.6.9299.
  - 5. Kumari R., Chandra Saha B. Advances in the management of

#### Современные методы диагностики и лечения

thyroid eye diseases: an overview. Int Ophthalmol 2018; 38(5): 2247– 2255, https://doi.org/10.1007/s10792-017-0694-0.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- В.В. Кулешова, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- М.В. Удалова, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- К.Г. Корнева, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутрен-

них болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

- А.В. Петров, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Корнева Ксения Георгиевна,

e-mail: ksenkor@mail.ru



# СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕЛЕКТИВНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ

УДК: 616.12–008.313.3–073 14.01.05 — кардиология Поступила 20.04.2020 г.

#### М. А. Ильмова<sup>1</sup>\*, М. А. Спицына<sup>1</sup>, Л. Ю. Королева<sup>1</sup>, Н. В. Аминева<sup>1</sup>, Г. В. Ковалева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород.

В современной медицине золотым стандартом диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) является селективная коронарография (СКГ) по методу Джаткинса, которая позволяет оценить особенности архитектоники коронарного кровообращения, уровень и степень поражения венечных артерий. Как любая инвазивная процедура СКГ может иметь ряд осложнений, в том числе нарушения сердечного ритма (фибрилляция желудочков, брадикардия, желудочковая тахикардия). В статье приводится описание случая развития устойчивой фибрилляции желудочков у мужчины 54 лет во время проведения СКГ в связи с впервые возникшей стенокардией. Ритм удалось восстановить с помощью дефибрилляции лишь после 8-го разряда мощностью 200 Дж. Представленное клиническое наблюдение позволяет говорить об относительной безопасности СКГ и необходимости более взвешенного подхода к проведению данного исследования.

**Ключевые слова**: острый коронарный синдром; селективная коронарография; фибрилляция желудочков; дефибрилляция.

# THE CASE OF THE DEVELOPMENT OF SUSTAINED VENTRICULAR FIBRILLATION DURING SELECTIVE CORONARY ANGIOGRAPHY

#### M. A. Ilmova<sup>1\*</sup>, M. A. Spitsyna<sup>1</sup>, L.YU. Koroleva<sup>1</sup>, N. V. Amineva<sup>1</sup>, G. V. Kovaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

In modern medicine, the gold standard for the diagnosing of coronary heart disease (CHD) is selective coronary angiography (SCA) using the Judkins technic allowing to evaluate the features of the architectonics of coronary circulation, the level and degree of damage to coronary arteries. Like any invasive procedure, SCA can have a number of complications, including heart rhythm disturbances (ventricular fibrillation, bradycardia, ventricular tachycardia). The article describes a case of the development of stable ventricular fibrillation in a 54-year-old male patient during an SCA associated with the first appeared angina pectoris. The rhythm was restored using defibrillation only after the 8th discharge current with a capacity of 200 J. The presented clinical observation allows us to admit the relative safety of SCA and necessity of a more balanced approach to this study. **Key words**: acute coronary syndrome, coronary angiography, ventricular fibrillation, defibrillation.

Последние клинические рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) предлагают селективную ангиографию в качестве первоначального исследования для диагностики болезни коронарных артерий. Ангиография показана пациентам с высокой клинической вероятностью ИБС и выраженными симптомами, рефрактерными к медикаментозной терапии, а также при типичном болевом синдроме на фоне нагрузок низкого уровня и с клинической оценкой высокого риска неблагоприятных событий [1].

В то же время необходимо помнить и об осложнениях СКГ, к которым относятся следующие: острая или угрожающая окклюзия, перфорация коронарных артерий, диссекция синуса Вальсальвы, перелом коронарного проводника, гемотампонада сердца [2]. В особом внимании нуждаются нарушения ритма сердца, провоцируемые СКГ (фибрилляция желудочков, брадикардия, желудочковая тахикардия). На сегодняшний день на долю такого грозного осложнения, как фибрилляция желудочков (ФЖ), при коронарографиях приходится 0,1–0,4% [3] от числа общих осложнений. Однако летальность при ФЖ достигает 80% [4].

\*\*

Больной К., 54 лет, был экстренно госпитализирован в ОРИТ отделения неотложной кардиологии НОКБ им. Н.А. Семашко с предварительным диагнозом «ОКС без подъёма сегмента ST» на основании следующих жалоб: на фоне стрессовой ситуации возникли жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, не проходящие в покое, без эффекта от нитроглицерина.

В анамнезе артериальная гипертензия I ст., курение по 1 пачке сигарет в день (индекс курения — 20), лечение у неврологов по поводу вертеброгенной торакалгии с мышечно-тоническими проявлениями. Коронарный анамнез отсутствовал. В течение недели, предшествующей экстренной госпитализации, на фоне стресса периодически появлялись давящие, сжимающие боли за грудиной, с иррадиацией в левую руку, проходившие самостоятельно в покое. Беспокоили также одышка и повышенная утомляемость при привычной физической нагрузке.

При объективном обследовании: рост 180 см, вес 85 кг. Кожные покровы физиологической окраски. ЧД 16 в минуту, АД 125/87 мм рт.ст., ЧСС 83/мин, тоны сердца ритмичны, приглушены. В лёгких везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не пальпируются. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования: общие анализы крови и мочи без патологии. Тропонин I 0,25 нг/мл; КФК 353 ЕД/л, АсАТ 51 ЕД/л, АлАТ 50 ЕД/л, креатинин 69,0 мкмоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время 14,0 с, протромбиновый показатель 68,0%; международ-

ное нормализованное отношение 1,22; активированное частичное тромбопластиновое время 27,6 с.

Липидный профиль: холестерин 6,0 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л, ЛПВП 1,79 ммоль/л, ЛПОНП 0,53 ммоль/л, ЛПНП 3,5 ммоль/л. Коэффициент атерогенности 5,0.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 83 в минуту.

Состояние больного расценили как ИБС: нестабильная (впервые возникшая) стенокардия. Несмотря на промежуточный риск по шкале GRACE (109 баллов), было принято решение о проведении экстренной коронарографии.

Выполнена селективная коронарография по методу Джадкинса. Использован катетер билатеральный Radial TIG-II 5 F (Terumo), проводник направляющий AngioLine (Biometrix), интродьюсер Radifocus (Terumo). Контрастное вещество «Ультравист 370» — 50 мл.

В ходе исследования гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Обнаружены косвенные признаки микроваскулярной формы ИБС: нет признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, замедление выделения субстрата до 6 сердечных циклов. Артериовенозный шунт из мелкой ветви правой коронарной артерии (рис. 1).

В ходе выполнения СКГ развилась фибрилляция желудочков в 16.01 (рис. 2, a).

Проведены реанимационные мероприятия (сердечно-легочная реанимация, электрическая дефибрилляция сердца (ЭДС) — 100; 150; 150; 150; 200; 200; 200 Дж; кордарон 450 мг внутривенно струйно). В итоге ритм был восстановлен через 20 мин после 8-го разряда мощностью 200 Дж (рис. 3).

Состояние больного в связи с постреанимационной гипоксией было крайней степени тяжести. Переведен из операционной в реанимационное отделение сосудистого центра. Объективно: уровень сознания — сопор, дыхание аппаратное, сатурация 99%, гемодинамически стабилен.

Спустя неделю состояние больного стабилизировалось и он был переведен в отделение неотложной кардиологии. Предъявлял жалобы на общую слабость, периодически возникающие головокружения.

Назначено лечение: обезболивание (кетонал 2мл внутримышечно), нитраты (изосорбида-5-мононитрат 40 мг), антитромбоцитарная терапия (клопидогрель 75 мг), бета-адреноблокаторы (метопролол 25мг два раза в сутки), ингибиторы АПФ (периндоприл 5 мг), статины (аторвастатин 20 мг), антибиотики (ципрофлоксацин 500 мг два раза в сутки), антиоксидантные средства (мексидол 250 мг).

Рентгенография грудной клетки: легкие без очагово-инфильтративных изменений, корни свободны. Границы сердца не изменены. Аорта развернута.

Эхокардиография: левое предсердие 3,6х5,3 см; правое предсердие 4,1х4,7 см; левый желудочек — КДР 5,0 см; КСР 3,4 см; УО 50 мл; фракция выброса 58%; толщина межжелудочковой перегородки 0,8 см; толщина задней стенки левого желудочка 0,9 см.

Аортальный клапан: створки тонкие, уплотнены, градиент давления на аортальном клапане 10 мм рт.ст. Митральный клапан: створки тонкие, уплотнены, противофаза есть. Трикуспидальный клапан: створки тонкие. Размер полости правого желудочка 2,8 см. Диастолическая толщина передней стенки правого желудочка 0,5 см. Легочная артерия 2,6 см; давление в легочной артерии 26–29 мм рт.ст. Признаков легочной гипертензии нет.

Размеры аорты и полостей сердца в норме. Миокард межжелудочковой перегородки повышенной эхогенности (кардиосклероз?). Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ 58%), зон нарушения локальной сократимости его миокарда не выявлено, диастолическая дисфункция обоих желудочков І типа. Уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов. Незначительная митральная регургитация. Давление в легочной артерии ближе к верхней границе нормы. Добавочная хорда в области верхушки левого желудочка.

Дуплексное сканирование сосудов шеи: стеноз устья правой подключичной артерии (20–25%) — гетерогенная бляшка. Стеноз устья правой наружной сонной артерии (15–20%) — гетерогенная бляшка. Стеноз устья правой внутренней сонной артерии (25–30%) — гипоэхогенная бляшка. Позвоночные артерии (ПА) проходимы, умеренная извитость правой ПА, непрямолинейность хода левой ПА. Правая ПА 3,7 мм, левая ПА 4,4 мм (норма 2,0–4,2 мм).

Суточное ЭКГ-мониторирование (12 отведений): основной ритм синусовый с ЧСС 45–55–83 уд./мин. Пробежки наджелудочковой тахикардии с ЧСС 90–101–113 уд./мин (всего 3). Максимальная состояла из 18 комплексов. Одиночная парная наджелудочковая и единичная желудочковая экстрасистолы. Паузы за счет синусовой аритмии. Экстрасистолическая пауза максимальной продолжительностью 1,39–1,50 с. Днем с 16 до 17 ч меняется глубина отрицательного зубца Т в области нижней стенки до глубокого отрицательного, наблюдается подъем сегмента ST в высоких переднебоковых отделах по

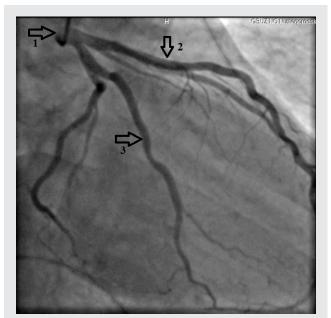


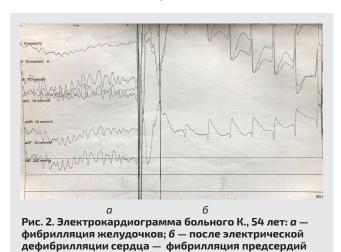
Рис. 1. Коронарограмма больного К., 54 лет: 1 — левая коронарная артерия; 2 — передняя межжелудочковая артерия; 3— огибающая артерия

ишемическому типу. Подъем сегмента ST в боковых отделах с максимальным значением 2,1 мм — ишемия боковых отделов.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика: прекратились приступы стенокардии, уменьшилась одышка при физической нагрузке, АД стабилизировалось на уровне 110–120/80 мм рт.ст.

При выписке рекомендованы наблюдение кардиолога по месту жительства, контроль АД, ЧСС, ЭКГ, эхоКГ, липидного профиля. Требуется диета с ограничением поваренной соли (менее 5 г/сут), животных жиров; дальнейшее расширение двигательной активности. Назначен постоянный прием дезагрегантов, антиаритмических средств, статинов, гипотензивных препаратов.

В настоящее время больной находится на амбулаторно-диспансерном наблюдении. За последние 3 года приступов загрудинных болей не отмечает.



III 10 months A

III 10 months A

AVE 10

Рис. 3. ЭКГ: восстановление ритма после проведения реанимационных мероприятий

При холтеровском мониторировании эпизоды ишемии, нарушения ритма не регистрируются. Пациент ведет полноценную жизнь без ограничений физической активности.

\*\*\*

В описываемом наблюдении у больного подтвержден диагноз ИБС с микрососудистым патогенезом. Наряду с этим, имеет место атеросклероз церебральных артерий, доказанный с помощью дуплексного сканирования сосудов шеи. Нельзя исключить, что поражение сосудов головного мозга и дисциркуляторная энцефалопатия явились триггерными факторами в развитии нестабильной стенокардии.

В то же время возникает вопрос: так ли необходимо было проведение экстренной коронарной ангиографии в этом случае? Ответ, по-видимому, неоднозначен. На наш взгляд, при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ и купировании стенокардии проведение инвазивной коронарографии должно быть отложено на более поздние сроки.

Истинную причину развития желудочковых нарушений ритма при коронарографии установить очень трудно. Если раньше, на этапе становления СКГ, расстройства сердечного ритма могли быть спровоцированы использованием высокоосмолярного ионного контраста, большим размером катетера и встречались чаще чем у 1,3% пациентов, то на сегодняшний день эти осложнения снизились до 0,1% [4]. Это стало возможным благодаря усовершенствованной конструкции оборудования — использованию катетеров малого размера, новых неионных контрастных веществ, улучшению навыков врачей, проводящих манипуляцию.

Всегда следует помнить о том, что, несмотря на непрерывное совершенствование технологий, СКГ остается инвазивной манипуляцией и продолжает нести риски осложнений, поэтому проводить процедуру необходимо строго по показаниям.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Knuuti J. Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S.,

Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 41(3): 407–477, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.

- 2. Алекян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 6: 27–34. Alekyan B.G., Staferov A.V., Zakaryan N.V., Fozilov H.G. Types of complications due to percutaneous coronary interventions in patients with coronary heart disease. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2010; 6: 27–34.
- **3.** Chen J., Gao L.J., Chen J.L., Song H.J. Contemporary analysis of predictors and etiology of ventricular fibrillation during diagnostic coronary angiography. *Clin Cardiol* 2009; 32(5): 283–287, https://doi.org/10.1002/clc.20394.
- **4.** Tavakol M., Ashraf S., Brener S. J. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 2012; 4(1): 65–93. https://doi.org/10.5539/gjhs.v4n1p65.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **М. А. Ильмова**, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **М. А. Спицына**, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Л. Ю. Королёва**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минэдрава России;
- **Н.В. Аминева**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Г.В. Ковалёва, заведующая отделением неотложной кардиологии, врач-кардиолог высшей категории ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

**Для контактов:** Спицына Мария Александровна, e-mail: Lotyreva-m@mail.ru

## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССОЦИАТИВНОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА

УДК: 616.891.2-009: 616-009.14 14.01.11 — нервные болезни; 14.01.06 — психиатрия; Поступила 02.04.2020 г.

#### Е.В. Дорофеев

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

Рассматривается случай диссоциативного двигательного расстройства у мужчины в возрасте 21 года. В клинической картине преобладали чувствительные и двигательные нарушения нижних конечностей, астазия-абазия. Симптомы возникли после перенесенной закрытой черепно-мозговой травмы. Пациент прошел неврологическое и психиатрическое обследование, был направлен на госпитализацию в психиатрический стационар. В курсе лечения использовались сульпирид, амитриптилин, каузальная и суггестивная психотерапия, физиотерапия. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 27-й день от начала лечения. Комбинированное применение сульпирида и амитриптилина позволило уменьшить выраженность гипотимии и редуцировать истеро-депрессивный содержательный комплекс. Суггестивная терапия методом аутогенной тренировки способствовала переключению внимания пациента со своих переживаний на другие ощущения, что снижало аффективную насыщенность симптомов. Каузальная психотерапия оказала влияние на патогенетические звенья диссоциативного расстройства. Междисциплинарный подход, проведение тщательного всестороннего обследования, назначение адекватной терапии и психотерапевтическое сопровождение пациента позволили в короткие сроки достичь терапевтического эффекта.

Ключевые слова: истерия; диссоциативные расстройства; конверсионные расстройства; астазия-абазия; психотерапия.

#### COMPLEX TREATMENT OF DISSOCIATIVE MOTOR DISORDER

#### E. V. Dorofeev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The article deals with the case of dissociative motor disorder in a man aged 21. Sensitive and motor disorders of the lower limbs, astasia-abasia were dominated in the clinical picture of the disease. Symptoms appeared after the head trauma. The neurological and psychiatric examination was carried out and then the patient was referred to the in-patient psychiatric department. The treatment course used: sulpirid at a dose of 100 mg per day, amitriptyline — 50 mg per day, causal and suggestive psychotherapy, as well as physiotherapy. The patient was discharged in satisfactory condition on 27th day from the start of treatment. The combined treatment included sulpirid and amitriptyline allowing reduce the expression of the hystero-depressive complex. Suggestive therapy with autogenic training method contributed to switching patient's attention from his experience to other sensations, which reduced affective severity of symptoms. Causal psychotherapy has influenced the pathogenic links of dissociative disorder. A competent interdisciplinary approach, carrying out thorough comprehensive examination, prescribing adequate therapy and psychotherapeutic support of the patient are noted to allow to achieve a therapeutic effect within a short time.

Keywords: hysteria, dissociative disorders, conversion disorders, astasia-abasia, psychotherapy.

Диссоциативные (конверсионные) расстройства, называемые ранее истерическими, остаются актуальной проблемой в психиатрии, неврологии и общемедицинской практике. По некоторым данным, до 30% населения на протяжении жизни имели субклинические истерические проявления. От 5 до 15% всех психиатрических консультаций в больнице общего типа проводится по поводу истерических расстройств [1]. Несмотря на патоморфоз конверсионных расстройств, стремительное исчезновение «архаичных форм истерии» в виде судорожных припадков, «истерической дуги», острых приступов слепоты и глухоты, появление в современной клинической картине конверсий большего

числа истеро-ипохондрических симптомов, сенестопатических и болевых проявлений, двигательные нарушения истерического генеза продолжают встречаться в клинической практике.

К проявлениям диссоциативного двигательного расстройства относят истерические парезы и параличи. В одних случаях они напоминают центральные спастические, в других — периферические вялые параличи. Особенно часты расстройства походки, наиболее известные под названием «астазия-абазия», заключающиеся в психогенно обусловленной невозможности стоять и ходить при отсутствии нарушений мышечного тонуса и сохранении пассивных и активных движений в положении лежа.

В клинической картине диссоциативного расстройства двигательные и сенсорные нарушения обычно сочетаются, отличаясь большим динамизмом, разнообразием симптомов, сложностью и изменчивостью. Например, гемипарезы обычно выступают совместно с гемианестезией, монопарезы — с ампутационной анестезией.

Течение диссоциативного расстройства может быть различным: проявления невротических реакций бывают кратковременными и исчезают без лечения либо сохраняются у пациента на протяжении нескольких лет с колебаниями выраженности нарушений. Закономерности динамики и исходов диссоциативных расстройств изучены недостаточно [1].

Широкий полиморфизм проявлений диссоциативного расстройства, сочетание истерических симптомов с другими невротическими проявлениями (тревожно-фобическими, обсессивно-компульсивными, сенесто-ипохондрическими, аффективными) затрудняют дифференциальную диагностику и лечение. Сродство симптомов диссоциативного двигательного расстройства с неврологическими заболеваниями заставляет пациентов обращаться преимущественно за неврологической помощью [2]. По некоторым данным, доля пациентов с истерическими проявлениями достигает в неврологическом стационаре 9% [3]. Отсутствие психиатрической и психотерапевтической помощи может привести к игнорированию в процессе лечения важного патогенетического звена — психогенного компонента заболевания [4, 5]. Комплексный междисциплинарный подход к диагностике и лечению способен повысить комплаентность, ускорить выздоровление и добиться более длительной стойкой ремиссии [6].

Комплексный психиатрический и психотерапевтический подход был успешно применен в лечении диссоциативного двигательного расстройства у пациента 21 года.

\*\*\*

Пациент, 21 года, госпитализирован в психиатрический стационар впервые с жалобами на отсутствие движений и чувствительности в нижних конечностях.

Данные единого анамнеза. Со слов больного близкие родственники никогда за психиатрической помощью не обращались. Родился в семье рабочих, старшим из двоих детей. Раннее развитие без особенностей. Детское дошкольное учреждение посещал. В школу пошел с 7 лет, адаптировался удовлетворительно, отношения со сверстниками были ровными. С учебой справлялся хорошо, занимался в секции хоккея. Окончил 11 классов общеобразовательной школы. Далее нигде не учился. На военную службу призван не был, имел отсрочку от призыва из-за судимости по статье 256 УК РФ. Работал неофициально бригадиром по заготовке дров, затем монтажником. На момент госпитализации работал станочником широкого профиля.

За 6 месяцев до госпитализации в психиатрический стационар был избит в драке, со слов больного, получил сильные удары по голове, шее и спине (по данному факту было возбуждено уголовное дело, в котором имел статус обвиняемого по ст. 112 ч. 1 УК РФ). Отмечалась кратковременная потеря сознания, в тот же день обратился в центральную районную больницу, но от предложенной госпитализации отказался. Через 2 дня дома почувствовал себя плохо, появились выраженные головные боли, тошнота, слабость, отмечал потерю голоса, не мог произносить слова.

Госпитализирован в неврологическое отделение ЦРБ с диагнозом «ЗЧМТ, ушиб головного мозга». Проходил лечение в течение месяца с положительной динамикой, но потеря голоса сохранялась. Вследствие этого был переведен в ЛОР-отделение, в котором лечился с диагнозом «Ушиб гортани, афония». Выполнено КТ головного мозга — данных за органическую патологию не выявлено. Назначенное лечение эффекта не дало, по-прежнему не мог произносить слова, общался письменно при помощи блокнота и ручки. Был направлен на консультацию оториноларинголога в областную больницу — поставлен диагноз «Последствия ЧМТ, функциональная афония», рекомендована консультация психотерапевта.

Психотерапевтом был назначен тартрат алимемазина в дозе 7,5 мг/сут. На фоне приема препарата больной отмечал суетливость, возникли трудности при засыпании, ночной сон стал поверхностным. В связи с этим самостоятельно прекратил прием алимемазина. Устная речь восстановилась самостоятельно в течение 2 месяцев.

Выполнено МРТ головного мозга — данных за очаговое поражение головного мозга нет, конвексиальная парасагиттальная киста левой лобной доли, избыточное расширение большой цистерны мозга. За помощью никуда не обращался, медикаментозного лечения не получал.

Через 1,5 месяца, со слов больного, дома, в спокойной обстановке за ужином, внезапно почувствовал онемение обеих ног, попытался встать со стула, но упал на колени и не смог подняться самостоятельно. Экстренно госпитализирован в неврологическое отделение ЦРБ, где был поставлен диагноз «Последствия ЗЧМТ, ушиб головного мозга, средней степени тяжести, киста лобной доли головного мозга, инсомния, цефалгический синдром, правосторонняя пирамидная недостаточность, функциональная афония, диссоциативное расстройство». На фоне лечения положительной динамики не отмечалось, отсутствовали движения и чувствительность обеих ног.

В связи с этим был направлен в областную больницу, где осмотрен несколькими специалистами, проведено многократное МРТ-исследование спинного мозга, по результатам которого не обнаружено объективных данных за органическое поражение нервной системы. Предположено наличие диссоциативного моторного и сенсорного расстройства в виде

функционального нижнего парапареза, рекомендована консультация психиатра.

Был направлен на госпитализацию в областную психоневрологическую больницу с диагнозом «Диссоциативное двигательное расстройство».

Психический статус на момент госпитализации. Продуктивному контакту доступен, ориентирован полностью правильно. В поведении упорядочен, передвигается при помощи костылей, волоча ноги за собой. В беседе несколько напряжен, отвечает на вопросы неохотно. Предъявляет жалобы на потерю чувствительности и невозможность движения обеих ног, частые головные боли, отсутствие чувствительности левой половины головы, боли в пояснице и между лопаток. Считает, что его состояние является следствием избиения в драке. О произошедшем говорит уклончиво, утверждает, что почти не помнит случившегося, так как «был избит до потери сознания». Фон настроения снижен, отмечается раздражительность. Фиксирован на своем состоянии здоровья. Острых психотических проявлений не выявлено. Критика к своему состоянию формальная. Согласен на лечение в условиях стационара.

Соматический статус: обычного питания, кожа и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. При осмотре ноги держит неподвижно на кровати, тактильная и болевая чувствительность полностью отсутствует. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца ритмичны, артериальное давление 130/90 мм рт.ст., пульс 86 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Аллергологический анамнез спокойный. Наличие у себя туберкулеза, ВИЧ, вирусного гепатита отрицает.

Заключение экспериментально-психологического исследования: в ходе исследования у испытуемого выявлены умеренно выраженные когнитивные нарушения органического генеза, а также тенденция к актуализации латентных признаков и отношений предметов.

Осмотр невролога: жалобы на слабость в ногах, походка с «заплетанием ног», передвигается при помощи костылей, в руках проба Барре отрицательная, мышечный тонус в конечностях d=s, патологических знаков нет, сухожильные рефлексы d=s, функции тазовых органов не нарушены, снижение чувствительности нижних конечностей до уровня паховых складок, брюшные рефлексы d=s. Патологических рефлексов нет. Речь и дыхание не нарушены.

МРТ спинного мозга: нарушение статики, картина начального полисегментарного остеохондроза грудного отдела позвоночника, минимальное выбухание Th5-Th6, без признаков радикулярных конфликтов. Данных за патологию спинного мозга не выявлено.

Осмотр терапевта: состояние удовлетворительное, дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, артериальное давление 130/90 мм рт.ст. Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу.

Данные ЭЭГ: легкие изменения за счет дисфункции срединных структур без очаговых и пароксизмальных проявлений.

Пациенту назначено медикаментозное лечение сульпиридом в дозе 100 мг в сутки и амитриптилином — 50 мг в сутки, курс психотерапии и физиотерапии.

Динамика состояния. На первом этапе психотерапии с больным проводились разъяснительные беседы о природе его заболевания. Пациент открыто демонстрировал желание излечиться как можно быстрее, сотрудничал с врачом, но в беседах был не до конца искренен, пытался скрыть свои переживания, утверждал, что к пережитой ситуации избиения и обвинению по уголовной статье относится равнодушно.

В качестве методов психотерапевтического воздействия были выбраны сеансы аутогенной тренировки и каузальной психотерапии. Больному разъяснены цели и механизмы действия данных методов, а также предоставлена информация о возможных побочных эффектах лечения, заключен устный «психотерапевтический договор». Психотерапевтическая работа началась на третий день госпитализации и осуществлялась в виде ежедневных индивидуальных сеансов продолжительностью от 60 до 90 мин. Каждый сеанс начинался и заканчивался аутогенной тренировкой, кроме того, пациент проводил аутогенные тренировки в палате самостоятельно по 6 раз в день. Особое внимание уделялось базовым упражнениям на чувство тяжести и теплоты в конечностях.

На первом же сеансе аутогенной тренировки под контролем врача-психотерапевта пациенту удалось почувствовать тяжесть и покалывание в кисти правой руки, что сформировало у него хорошую установку на этот метод психотерапии, возникла мотивация на самостоятельные ежедневные занятия. Частые занятия с психотерапевтом и постоянная самостоятельная практика позволили больному в короткий срок овладеть базовыми приемами аутогенной тренировки и добиваться генерализации в верхней половине тела. Однако необходимых ощущений тяжести и тепла в нижних конечностях не возникало.

Каузальная психотерапия на начальном этапе эффекта не оказывала: пациент не осознавал патогенетического развития симптомов своего заболевания. На 5-й день терапии проведен сеанс аутогенной тренировки с дополнительным внушением со стороны психотерапевта на чувство тепла в ногах, после которого больной почувствовал жжение у основания пальцев ног, смог подняться на ноги и сделать несколько шагов с поддержкой врача, при этом переставлял ноги, не сгибая их в коленях. Сообщил, что почувствовал опору в ногах «как будто стоит на пальцах». Передвигаться по отделению продолжал при помощи костылей, но теперь самостоятельно переставлял ноги.

На 7-й день во время аутогенной тренировки при внушении со стороны врача на способность двигать ногами начал сильно кашлять, не мог остановиться, постоянно отвлекался на свое дыхание и был вынужден прервать сеанс. На 10-й день начал раскрываться в своих переживаниях, много говорил о своих родителях, о том, как прошло его детство. Рассказал, что отец воспитывал в строгости, постоянно требовал «быть настоящим мужчиной», ругал и высмеивал за проявления эмоциональной и физической слабости. Рассказал о своих мыслях по поводу пережитой драки и обвинении по уголовной статье. Сообщил, что уголовное дело возбуждено по заявлению одного из участников драки, который пытается обвинить в нанесении телесных повреждений пациента. Со слов больного, он не являлся зачинщиком драки, поэтому считает обвинение несправедливым. После беседы с врачом-психотерапевтом почувствовал облегчение.

На следующий день пришел в кабинет врача при помощи одного костыля с поддержкой локтя. Сообщил, что накануне днем уснул в палате после аутогенной тренировки, проснулся от ощущения «судороги» в ногах, смог самостоятельно встать с кровати, все последующее время с целью тренировки ходил по отделению, попеременно используя трость и костыли, поднимался и спускался по лестнице. После аутогенной тренировки на приеме смог самостоятельно встать и сделать несколько шагов без поддержки. Согласился с концепцией врача о психогенной природе своего заболевания. Стал чувствовать себя более здоровым, высказал намерение продолжить сеансы и самостоятельные тренировки.

На 20-й день терапии пришел в кабинет врача самостоятельно, без поддерживающих устройств. Рассказал, что в течение прошлого вечера постепенно стал ходить самостоятельно, чувствительность в ногах вернулась, стал ощущать опору. Сообщил, что «смог принять то, что произошло», сместил вектор мышления со своих переживаний на жизненные цели и дальнейшие планы. Утверждал, что осознал «выгоду от болезни». Был удовлетворен текущими результатами и хотел выписаться из стационара.

Повторно осмотрен неврологом: движения в нижних конечностях в полном объеме, нарушений чувствительности нет, патологических знаков нет. На 27-й день от начала лечения был выписан в стабильном состоянии.

#### \*\*\*

В данном клиническом случае демонстрируется эффективность комплексного подхода к лечению диссоциативного двигательного расстройства. Сочетание медикаментозного лечения и психотерапии позволило пациенту уже на 20-й день полностью восстановить функции нижних конечностей, а на 27-й день выписаться из стационара и вернуться к трудовой деятельности.

Комбинация сульпирида и амитриптилина была выбрана неслучайно. Имеются данные об эффективности сульпирида в терапии депрессивных расстройств, протекающих в рамках инволюционной истерии и терапии конверсионных расстройств [7,

8]. Клиническое действие сульпирида в таких случаях проявлялось в уменьшении выраженности гипотимии, редукции истеро-депрессивного содержательного комплекса. Причем применение сульпирида в качестве монотерапии депрессивных и истерических состояний в отечественной практике встречается редко, чаще его комбинируют с антидепрессантами [7].

Дополнительный эффект оказало психотерапевтическое вмешательство. С одной стороны, суггестивная терапия методом аутогенной тренировки способствовала переключению внимания пациента со своих переживаний на другие ощущения, что снижало аффективную насыщенность симптомов. С другой стороны, каузальная психотерапия оказала влияние на патогенетические звенья диссоциативного расстройства. Поражение в драке и последующее несправедливое, по мнению больного, обвинение приводило к интрапсихическому конфликту между внутренней картиной мира больного и объективным развитием событий [4]. Было обнаружено, что больной вытеснял внутреннее чувство стыда и ощущение собственной слабости, травмирующее его, вследствие строгого воспитания со стороны отца, который требовал «быть всегда лучшим». Влияние травматического детского опыта на формирование симптомов диссоциативного расстройства подчеркивается и в зарубежной литературе [9]. Тяжелое соматическое состояние выступало, с одной стороны, в качестве «оправдания собственной слабости», с другой стороны, давало больному надежду на то, что уголовный процесс разрешится в его пользу и он сможет избежать наказания.

К сожалению, сходство клинической картины конверсионных расстройств с соматическими заболеваниями, высокий уровень психиатрической стигмы в обществе могут ввести в заблуждение как врача, так и самого пациента. Это способно привести к ошибкам в диагностике, выбору неверной стратегии терапии и снижению ее эффективности [6].

В результате процесс лечения может затянуться на неопределенное время. Это с большой долей вероятности приведет к снижению доверия к отечественной медицине, падению авторитета врача в глазах пациента, отказу от любых лечебных мероприятий, в наихудшем случае — к стойкой утрате трудоспособности и выраженному снижению качества жизни пациента. С другой стороны, даже при верно установленном диагнозе и адекватной медикаментозной терапии лечение истерии затрудняется встречающимся в медицинской практике пренебрежением психотерапевтическим воздействием на пациента со стороны медработников.

К серьезным ошибкам может привести недооценка клинического значения проявлений диссоциативного расстройства, трактуемых как результат внушения, самовнушения или симуляции. Диагностически значимым является факт, что при симуляции имитирующие заболевание симптомы находятся под

**82 Ma** № 2 (63) 2020 E.B. Дорофеев

сознательным контролем пациента и могут быть произвольно прерваны в любой момент, чего не наблюдается при истинном диссоциативном расстройстве.

Разумеется, пациенты с диссоциативным двигательным расстройством нуждаются в неврологическом обследовании с целью исключения органической патологии, однако именно комплексный междисциплинарный подход позволяет в короткие сроки добиться клинического эффекта терапии, что отчетливо демонстрируется в описанном случае.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Андрющенко А.В., Бевз И.А., Дороженок И.Ю., Дробижев М.Ю., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В., Козырев В.Н., Колюцкая Е.В. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. Под ред. академика РАМН А.Б. Смулевича. М: Русский врач; 2000. Andryushchenko A.V., Bevz I.A., Dorozhenok I. Yu., Drobizhev M. Yu., Dubnitskaya E.B., Ivanov S.V., Kozyrev V.N., Kolyutskaya E.V. Pogranichnaya psikhicheskaya patologiya v obshchemeditsinskoy praktike [Borderline mental pathology in general medical practice]. Pod red. akademika RAMN A.B. Smulevicha. Moscow: Russkiy vrach; 2000.
- 2. Ромасенко Л.В., Вандыш-Бубко В.В., Никитин С.С. Истерические и коморбидные психические расстройства в амбулаторной неврологической практике. Нервно-мышечные болезни 2019; 9(2): 37-42, https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-2-37-42. Romasenko L.V., Vandysh-Bubko V.V., Nikitin S.S. Hysterical and comorbid mental disorders in outpatient neurological practice. Nervno-myshechnye bolezni 2019; 9(2): 37-42, https://doi.org/ 10.17650/2222-8721-2019-9-2-37-42.
- 3. Дюкова Г.М. Конверсионные и соматоформные расстройства в общемедицинской практике. Медицинский совет 2013; 2–2: 50–59. Dyukova G. M. Conversion and somatoform disorders in general medical practice. Meditsinskiy sovet 2013; 2–2: 50–59.

- 4. Карвасарский Б.Д.Неврозы. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1990. Karvasarskiy B.D. Nevrozy. Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd., pererab. i dop. [Neurosises. Guidelines for doctors. 2nd ed., revised and supplemented]. Moscow: Meditsina; 1990.
- 5. Popkirov S., Asadi-Pooya A.A., Duncan R., Gigineishvili D., Hingray C., Miguel Kanner A., Curt LaFrance W. Jr., Pretorius C., Reuber M. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. Epileptic Disord 2019; 21(6): 529-547, http://doi.org/ 10.1684/epd.2019.1107.
- 6. Klinke M.E., Hjartardóttir T.E., Hauksdóttir A., Jónsdóttir H., Hjaltason H., Andrésdóttir G. T. Moving from stigmatization toward competent interdisciplinary care of patients with functional neurological disorders: focus group interviews. Disabil Rehabil 2019; 1–10, https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1661037.
- 7. Завьялова Н.Е. Возможности применения сульпирида в терапии непсихотических депрессивных расстройств в рамках инволюционной истерии. Социальная и клиническая психиатрия 2013; 23(2): 50–56. Zavyalova N. E. Sulpiride treatment of non-psychotic depressions in the framework of involutional hysteria. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya 2013; 23(2): 50–56.
- 8. Nie J., Song Z., Liu X. A case of dissociative convulsions presented as frequent epilepsy-like seizures. Gen Psychiatr 2019; 32(4): e100055, https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100055.
- 9. Belli H., Ural C., Akbudak M., Sagaltıcı E. Levels of childhood traumatic experiences and dissociative symptoms in extremely obese patients with and without binge eating disorder. Nord J Psychiatry 2019; 73(8): 527–531, https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1662085.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Е.В. Дорофеев, ассистент кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Дорофеев Евгений Викторович, e-mail: dorofe ev@mail.ru

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАРКИНСОНИЗМА

УДК: 616.858–07 14.01.11— нервные болезни; 14.01.13— лучевая диагностика, лучевая терапия Поступила 12.04.2020 г.

# Л. В. Казакова¹\*, Е. Р. Ким¹, Д. Г. Абаджиди¹, Е. А. Рогожин², Н. В. Шелкова¹, Г. А. Левина¹, С. С. Воробьева¹, Е. И. Миронова³

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

В практической неврологии актуальна проблема дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств, протекающих на фоне цереброваскулярных заболеваний с когнитивными нарушениями. Подобная модель пожилых пациентов нередко встречается на приеме у невролога с привычным диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия». Однако эта группа может быть разнородна и требует уточнения ведущего заболевания для выбора тактики лечения. В описанном клиническом наблюдении пациента с паркинсонизмом при проведении транскраниальной сонографии выявлена гиперэхогенность черной субстанции. Поскольку клинические проявления экстрапирамидных и когнитивных нарушений были представлены в равной степени, обнаруженное увеличение площади гиперэхогенной черной субстанции, вероятно, отражало преобладание функциональной несостоятельности нигростриарной системы, что позволило расценить данное заболевание как болезнь Паркинсона и назначить соответствующую терапию.

**Ключевые слова**: болезнь Паркинсона; магнитно-резонансная томография; транскраниальное дуплексное сканирование; интракраниальные и экстракраниальные сосуды.

# COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF CLINICAL AND INSTRUMENTAL INDICATORS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARKINSONISM

# L. V. Kazakova¹\*, E. R. Kim¹, D. G. Abajidi¹, E. A. Rogozhin², N. V. Shelkova¹, G. A. Levina¹, S. S. Vorobyev¹, E. I. Mironova³

<sup>1</sup>"Volga Regional Medical Center" FMBA of Russia, Nizhny Novgorod

In practical neurology, the problem of differential diagnosis of extrapyramidal disorders occurring on the background of cerebrovascular diseases associated with cognitive impairment is relevant. Such model of an elderly patient is often found visiting a neurologist presenting the routine diagnosis of "Discirculatory encephalopathy". However, this group can be heterogeneous and requires revealing the main disease to choose the treatment tactics. Hyperechoogenicity of the substantia nigra was revealed observing of a patient with parkinsonism during transcranial sonography. Since the clinical manifestations of extrapyramidal and cognitive impairment were equally represented, the detected increase in the area of hyperechoic substantia nigra probably reflected the predominance of functional failure of the nigrostriatal system making it possible to regard this disease as Parkinson's disease and to prescribe the most appropriate treatment.

**Key words**: Parkinson's disease; Magnetic resonance imaging; transcranial duplex scanning; intracranial and extracranial vessels.

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, являющееся причиной более чем 80% случаев паркинсонизма. Обычно диагностика БП не вызывает затруднений и может быть основана на клинических данных [1]. БП характеризуется в первую очередь характерными моторными симптомами: гипокинезией, тремором покоя, мышечной ригидностью и по-

стуральной неустойчивостью [2]. Для БП также свойственны немоторные симптомы, которые могут появляться за 15 и более лет до постановки диагноза. Наиболее типичны гипосмия, нарушения поведения в фазу быстрого сна, констипация, депрессия, повышенная утомляемость. Клинический диагноз становится возможным при манифестации основных моторных проявлений БП и основывается на клинико-

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Research Institute for Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Department of Health, Moscow

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

диагностических критериях Британского общества болезни Паркинсона.

#### КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БРИТАНСКОГО ОБЩЕСТВА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (АДАПТИРОВАНО ИЗ GIBB AND LEE, 1988)

**Шаг 1.** Диагностика синдрома паркинсонизма.

- Брадикинезия (замедление инициации произвольных движений с прогрессирующим уменьшением скорости и амплитуды повторных действий).
  - По меньшей мере одно из следующих условий:
  - 1. Мышечная ригидность.
  - 2. Тремор в покое с частотой 4-6 Гц.
- 3. Неустойчивость позы, не вызванная первичной зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией.

**Шаг 2.** Критерии исключения БП.

- Повторные инсульты в анамнезе с пошаговым прогрессированием проявлений паркинсонизма.
  - Повторные травмы головы в анамнезе.
  - Четко определенный энцефалит в анамнезе.
  - Окулогирные кризы.
- Прием нейролептиков при возникновении сим-
- Более одного родственника со схожим заболеванием.
  - Длительная ремиссия.
- Строго односторонние проявления спустя три года от начала заболевания.
  - Надъядерный паралич взора.
  - Мозжечковые симптомы.
- Раннее тяжелое вовлечение вегетативной нервной системы.
- Ранняя тяжелая деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса.
  - Симптом Бабинского.
- Опухоль мозга или сообщающаяся гидроцефалия на КТ/МРТ-снимках.
- Отсутствие ответа на высокие дозы леводопы (после исключения мальабсорбции).
- Отравление 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином.

**Шаг 3.** Дополнительные проспективные положительные критерии БП. Для достоверного диагноза необходимо наличие трех и более из них:

- Односторонние проявления в начале заболевания.
- Тремор в покое.
- Нарастание симптомов.
- Стойкая асимметрия симптомов с большей их выраженностью на изначально вовлеченной сто-
  - Отличный ответ (70-100%) на терапию леводопой.
  - Хореический гиперкинез, вызванный леводопой.
- Сохранность ответа на терапию леводопой в течение 5 и более лет.
- Продолжительность заболевания 10 и более лет. По оценкам Европейской ассоциации БП (EPDA), заболеванием поражены примерно 6,3 миллиона человек в мире, причем распространенность БП к 65-летнему возрасту составляет 1% [3].

По данным О.С. Левина, основной причиной остальных 20% случаев паркинсонизма, или атипичного паркинсонизма (АП), являются нейродегенеративные заболевания, которые относят к «паркинсонизму-плюс»: мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, болезнь диффузных телец Леви. Реже причиной АП бывают болезни, вызывающие вторичный паркинсонизм (сосудистый, лекарственный, токсический паркинсонизм, нормотензивная гидроцефалия, опухоли, глиоматоз мозга). Нельзя исключить, что отдельные случаи АП представляют собой вариант БП с нетипичными проявлениями или необычным течением. В Центре экстрапирамидных заболеваний в результате обследования точный клинический диагноз не удалось установить у 22 из 98 больных с АП [4].

Клиническая симптоматика БП появляется уже при выраженных нейродегенеративных процессах, когда более 60% нейронов черной субстанции имеют структурные повреждения. Особую актуальность приобретает проблема ранней и дифференциальной нейрофизиологической диагностики.

До недавнего времени методы структурной нейровизуализации в рамках исследования БП рассматривались как малоинформативные. Однако сейчас предложен нейрорадиологический тест для диагностики БП с применением метода магнитно-резонансной томографии в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI, susceptibility weighted imaging). Это относительно новая импульсная последовательность МРТ, впервые описанная E.M. Haacke и соавт. в 2004 г. [5-7].

Однако малодоступность и дороговизна методики, недостаточная чувствительность и специфичность выявленных изменений головного мозга диктуют необходимость применения современных нейрофизиологических исследований, в первую очередь ультразвукового сканирования структур головного мозга — транскраниальной сонографии (TKC). В 1995 г. G. Becker и соавт. [8] впервые описали характерный для БП феномен — гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС) при использовании ТКС. По данным литературы, ГЧС выявляется в 90% случаев болезни Паркинсона [9, 10]. Ограничения данного метода связаны с отсутствием «височного акустического окна» у 10% обследуемых [11, 12].

Трудности диагностики и практически в 100% случаев наличие сосудистых факторов риска (артериальной гипертонии, атеросклероза) у пациентов с клиническими проявлениями паркинсонизма и когнитивных нарушений, цефалгического, вестибулоатактического и других синдромов часто вызывают желание «завуалировать» истинный диагноз под дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП).

По данным В.А. Парфенова, в настоящее время диагноз ДЭП или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) остается одним из самых распространенных в отечественной практике. Под маской ДЭП/

ХИГМ протекают другие неврологические (болезнь Альцгеймера, первичные головные боли, периферическая вестибулопатия) или психические заболевания [5].

#### \*\*\*

Больной Г., 82 лет, госпитализирован в неврологическое отделение КБ № 2 ПОМЦ. Из анамнеза известно, что в течение 5 лет отмечает прогрессирование нарушений ходьбы, скованности движений, астении, ухудшения памяти. В 2018 г. находился на лечении по месту жительства с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия с экстрапирамидными нарушениями». В результате нейрометаболического лечения наблюдалось временное улучшение самочувствия.

При поступлении состояние средней тяжести, АД 150/90 мм рт.ст., пульс 68 уд/мин, ритмичный, ЧД 15 вдохов в минуту, дыхание везикулярное, живот мягкий, слегка вздут, склонность к запорам до 2-3 суток, мочеиспускание свободное, частое.

Неврологический статус: астенизирован, тревожен, фиксирован — HADS11/8. Внимание ослаблено. Память снижена, МоСА 19 баллов с затруднением тестов на конструктивный праксис, внимание, отсроченное воспроизведение. Речь затруднена по типу брадилалии. Поза с наклоном головы и туловища вперед. Общая гипокинезия, гипомимия. Подъем из положения сидя с опорой на руки. Походка: замедленная, микробазия, нарушение инициации ходьбы. Постуральная неустойчивость, ходит с опорой на ходунки, пропульсия. ЧМН — запахи различает, ослаблена конвергенция, пареза взора вниз нет. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу в аксиальной мускулатуре. Сухожильные рефлексы с рук живые, равные. Сухожильные рефлексы с ног: коленные живые, равные, ахилловы снижены. Мышечная сила не снижена. Положительные симптомы орального автоматизма. Чувствительность болевая снижена в ногах по типу «гольф» с обеих сторон. Координация движений: позу Ромберга выполнить не может из-за преобладания сенситивных нарушений, пальценосовую, коленнопяточную пробы выполняет медленно, неуверенно. Тремора покоя нет. Функции тазовых органов контролирует.

Согласно клинико-диагностическим критериям Британского общества болезни Паркинсона [3] шаг 1, в неврологическом статусе мы имеем синдром паркинсонизма — сочетание гипокинезии и одного дополнительного симптома — мышечной ригидности. В шаге 2 отсутствуют критерии исключения БП. Из шага 3 есть один проспективный положительный критерий — нарастание симптоматики, а для достоверного диагноза необходимо наличие трех и более.

При поступлении выставлен диагноз «Синдром паркинсонизма. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й стадии с когнитивными нарушениями, астеническим и тревожно-депрессивным синдромами на фоне артериальной гипертонии 3-й ст., риск 3. Моторносенсорная дистальная полиневропатия».

Данные дополнительного обследования: общий и биохимический анализы крови без патологических отклонений.

МРТ головного мозга (1,5 Тесла): в белом веществе больших полушарий мозга визуализировались единичные мелкие очаги до 2,5 мм повышенной интенсивности сигнала на T2-BИ, FLAIR, расположенные субкортикально и паравентрикулярно. Срединные структуры головного мозга не были смещены. Желудочковая система сформирована правильно; желудочки мозга не расширены; боковые желудочки асимметричны, D<S; III желудочек неравномерно расширен до 10 мм; IV желудочек сохранял свою форму и размеры; возле боковых желудочков визуализировались перивентрикулярные зоны лейкоареоза, неоднородность на Т2-ВИ от ножек срединного мозга (рис. 1). Миндалины мозжечка расположены на обычном уровне. Краниовертебральный переход без особенностей. Кортикальные борозды умеренно диффузно неравномерно расширены; наиболее выражено расширение латеральных борозд (до 15 мм) (рис. 2). МР-картина асимметрии диаметров интракраниальных отделов позвоночных артерий, D<S.

Пациенту было проведено экстракраниальное и интракраниальное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере экспертного класса Siemens Family (Германия) фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц и мультичастотным линейным датчиком 5–10 МГц. Сонографическое исследование осуществляли согласно международному стандарту проведения обследования при экстрапирамидных расстройствах через височное акустическое окно по орбитомеатальной линии в преаурикулярной области с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования.

Ножки среднего мозга визуализировались в виде гипоэхогенной структуры, по форме напоминающей бабочку, окруженную гиперэхогенными базальными цистернами. Площадь гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС) измеряли путем обводки вручную этой области с последующим автоматическим расчетом площади. Измерение проводили с ипсилатеральной стороны по отношению к датчику. ГЧС учитывали, если площадь превышала нормальные значения, полученные в популяционных исследованиях (>0,20 см²) [11].

Для оценки ширины III желудочка переходили в плоскость таламусов, что достигалось наклоном датчика вверх на 10–15° от плоскости исследования среднего мозга; для измерения ширины боковых желудочков датчик отклоняли вверх приблизительно на 25° от уровня среднего мозга, при этом оценивали центральную часть контралатерального желудочка [9, 10].

При сонографической визуализации экстраниальных брахиоцефальных артерий в В-режиме не было выявлено структурной патологии. Сканирование в цветовом режиме позволило отметить уменьшение диаметра просвета внутренней сонной артерии (ВСА) дистальнее области каротидной бифуркации,



Рис. 1. МРТ в аксиальной проекции в режиме Т2-ВИ: неоднородность МР-сигнала от ножек среднего мозга

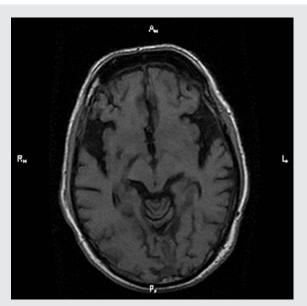


Рис. 2. МРТ в аксиальной проекции в режиме Т2-ВИ: расширение латеральных борозд мозга

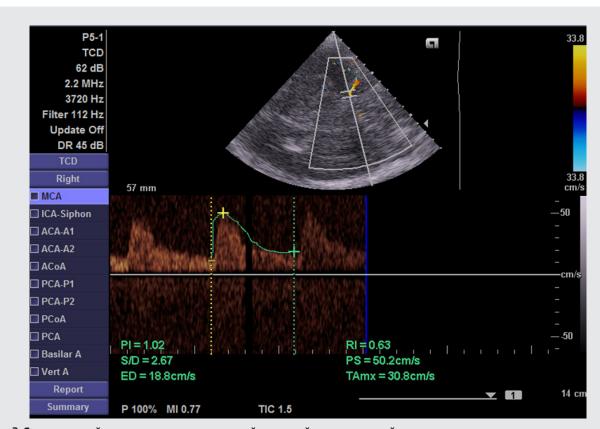


Рис. З. Спектральный анализ кровотока в средней мозговой артерии: линейная скорость кровотока, индексы периферического сопротивления — в пределах возрастной нормы

вследствие наличия анэхогенного содержимого, в ходе поперечной визуализации был установлен истинный диаметр ВСА с признаками стенозирования устья и проксимального отдела на 20-25% справа, на 30-35% слева.

При дуплексном транскраниальном сканировании в проекции обеих средних (рис. 3), передних и задних мозговых артерий отмечались нормальные и симметричные потоковые характеристики. Выявлялась умеренная асимметрия диаметров позвоноч-

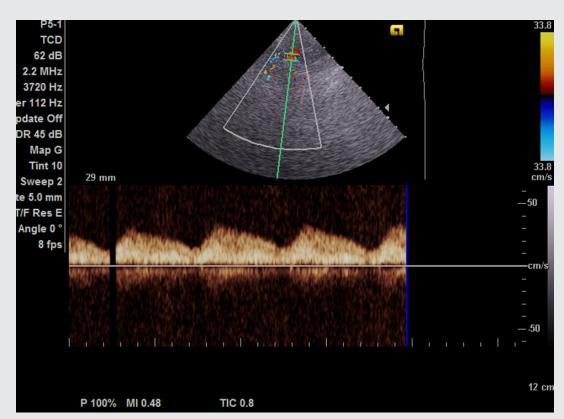


Рис. 4. Спектральный анализ кровотока в кавернозном синусе: увеличение линейной скорости

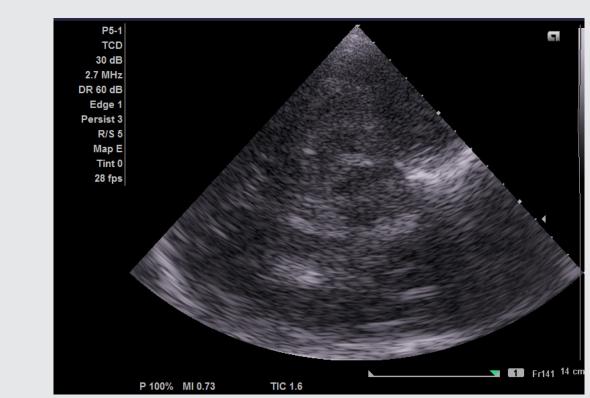


Рис. 5. Эхографические признаки увеличения площади гиперэхогенной черной субстанции до  $32\,\mathrm{cm}^2$ 

ных артерий, что обусловлено гипоплазией правой позвоночной артерии: справа в интравертебральном отделе диаметр позвоночной артерии составил 2,4 мм, слева — 3,6 мм. Анализ венозного кровотока обнаружил допплерографические признаки внутричерепной гипертензии с усилением кровотока по вене Розенталя до 20 см/с с обеих сторон, кавернозному синусу и глазной вене до 50 см/с (рис. 4).

По результатам исследования площадь гиперэхогенной черной субстанции составила у пациента с БП 32 см² (рис. 5).

Поскольку клинические проявления экстрапирамидных нарушений были представлены в виде акинетикоригидного синдрома без тремора покоя, анамнеза, свидетельствующего об одностороннем начале и асимметричном прогрессировании заболевания, обнаруженное увеличение площади гиперэхогенной черной субстанции, вероятно, отражало преобладание функциональной несостоятельности нигростриарной системы. Это позволило расценить данное заболевание как болезнь Паркинсона и назначить соответствующую терапию препаратом леводопы с постепенной титрацией дозы (леводопа/карбидопа) до 250/25 мг три раза в день. Также в лечение были добавлены гипотензивные препараты и статины, проводились лечебная физкультура и занятия с психологом.

Отмечена хорошая переносимость и эффективность терапии моторных нарушений 70% в виде улучшения темпа ходьбы, устойчивости, уменьшения аксиальной ригидности.

Таким образом, мы получили второй проспективный параметр шага 3 клинико-диагностических критериев Британского общества болезни Паркинсона эффективность леводопы на 70-100%. Возможно, в дальнейшем мы увидим сохранность ответа на терапию леводопой в течение 5 и более лет, и тогда диагноз БП станет достоверным.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Считается, что диагноз БП невролог может поставить с порога, и это так в 80% случаев, однако пациентов с нетипичными, сложными вариантами рекомендуется направлять к профильному специалисту для дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний и динамического наблюдения.

Транскраниальная сонография является дополнительным инструментальным методом для выявления нейродегенеративных изменений, в том числе и черной субстанции.

Назначение леводопы оправдано при наличии синдрома паркинсонизма, позволяет провести медикаментозный диагностический тест.

Коморбидность, особенно у пожилых пациентов, не стоит маскировать диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Требуется уточнение заболевания для определения тактики лечения и оказания качественной медицинской помощи.

Финансирование исследования и конфликт

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. Неврология 2017; 1(1): 45-51. Levin O.S., Artemyev D.V., Bril E.V., Kulua T.K. Parkinson disease: modern approaches to diagnosis and treatment. Nevrologiya 2017; 1(1): 45-51.
- 2. Connolly B.S., Lang A.E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA 2014; 311(16): 1670-1683, http://doi. org/10.1001/jama.2014.3654.
- 3. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю. А. Болезнь Паркинсона. Справочник практикующего специалиста. М.: 2019. Illarioshkin S.N., Seliverstov Yu. A. Bolezn' Parkinsona. Spravochnik praktikuyushchego spetsialista [Parkinson disease. Practitioner directory]. Moscow: 2019.
- 4. Левин О.С., Амосова Н.А. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. М.: 2000. С. 71–83. Levin O.S., Amosova N.A. Diagnostika i lechenie ekstrapiramidnykh rasstroystv [Diagnosis and treatment of extrapyramidal disorders]. Moscow: 2000. P. 71-83.
- 5. Gasparotti R., Pinelli L., Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. Insights Imaging 2011; 2(3): 335-347, http://doi.org/10.1007/s13244-011-0086-3.
- 6. Haacke E.M., Makki M., Ge Y., Maheshwari M., Sehgal V., Hu J., Selvan M., Wu Z., Latif Z., Xuan Y., Khan O., Garbern J., Grossman R.I.. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2009; 29(3): 537-544, http://doi.org/10.1002/jmri. 21676.
- 7. Шнайдер Н.А., Сапронова М.Р., Петрова М.М., Артюхов И.П. Роль высокопольной магнитно-резонансной томографии головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Паркинсона: клинический случай. Клиницист 2017; 11(4–1): 76–80. Shnayder N.A., Sapronova M.R., Petrova M.M., Artyukhov I.P. The role of high field magnetic resonance imaging of the brain in the diagnosis of earlystage Parkinson's disease: a clinical case. *Klinitsist* 2017; 11(4–1): 76–80.
- 8. Becker G., Seufert J., Bogdahn U., Reichmann H., Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. Neurology 1995; 45(1): 182-184, http://doi.org/10.1212/wnl.45.1.182.
- 9. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms. Neurochem Res 2007; 32(10): 1646-1654.
- 10. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol 2008; 7(11): 1044-1055, http://doi. org/10.1016/S1474-4422(08)70239-4.
- 11. Walter U., Behnke S., Eyding J., Niehaus L., Postert T., Seidel G., Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. Ultrasound Med Biol 2007; 33(1): 15-25, http://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.
- 12. Байбородина И.В., Завадовская В.Д., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Фетисова Т.В., Яжинова В.Н., Очирова Т.Д., Даниленко А.В., Басанова А.В., Зангеева Л.А. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. Бюллетень сибирской медицины 2018; 17(1): 15–23. Bayborodina I.V., Zavadovskaya V.D., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Fetisova T.V., Yazhinova V.N., Ochirova T.D., Danilenko A.V., Basanova A.V., Zangeeva L.A. Transcranial sonography in Parkinson's disease. Byulleten' sibirskoy meditsiny 2018; 17(1): 15–23.

#### Случай из практики

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

- **Л.В. Казакова**, д. м. н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России;
- Е.Р. Ким, к.м.н., заведующий приемно-консультативным отделением КБ № 2 ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России;
- **Д.Г. Абаджиди**, врач МРТ-отдела лучевой диагностики ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России;
- Е.А. Рогожин, клинический ординатор по специальности нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы»;
- Н.В. Шелкова, врач ультразвуковой диагностики отдела лучевой

- диагностики ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России;
- **Г.А. Левина**, врач-невролог неврологического отделения N 1 КБ2 ФБУ3 «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА
- С.С.Воробьева, заведующий неврологического отделения № 1 КБ2 ФБУ3 «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России:
- Е.И. Миронова, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Для контактов: Казакова Лариса Васильевна, e-mail: klara200463@indox.ru

# ГЕМАНГИОМЫ РЕКТОСИГМОИДНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

УДК: 616.345–006.311.03–07–089–053.2 14.01.19 — детская хирургия Поступила 13.05.2020 г.

#### В.В. Паршиков<sup>1</sup>, И.Ю. Карпова<sup>1\*</sup>, Н.Ю. Широкова<sup>1</sup>, А.В. Писклаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

 $^{2}$ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Гемангиомы кишечника — это сосудистые образования, которые составляют 0,3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта у детей. Чаще сосудистые мальформации локализуются в тонкой кишке, в толстой — наиболее уязвимым является ректосигмоидный отдел. 80% ректальных гемангиом относят к кавернозному типу. Основным клиническим признаком гемангиомы является кровотечение. Для постановки диагноза специалисты применяют фиброколоноскопоноскопоноскопоном, которую необходимо проводить в динамике, так как гемангиома способна к спонтанному регрессу.

Ключевые слова: гемангиома; толстая кишка; дети; диагностика; оперативное лечение.

#### HEMANGIOMAS OF THE RECTOSIGMOID COLON IN CHILDREN

#### Parshikov V.V.1, Karpova I. Yu.1\*, Shirokova N. Yu.1, Pisklakov A.V.2

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Intestinal hemangiomas are vascular malformations that make up 0.3% of all tumors of the gastrointestinal tract in children. More often, vascular malformations are localized in the small and in the large intestine, the rectosigmoid section is the most vulnerable. 80% of rectal hemangiomas are of the cavernous type. The main clinical sign of hemangioma is bleeding. To make a diagnosis, specialists use fibrocolonoscopy, it must be carried out in dynamics, since hemangioma is capable of spontaneous regression.

Key words: hemangioma, colon, children, diagnosis, surgical treatment

Острые и хронические кишечные кровотечения сопряжены со многими врожденными и приобретенными заболеваниями у детей. Одной из причин как явных, так и скрытых кровотечений становятся гемангиомы желудочно-кишечного тракта. Первое описание гемангиомы ЖКТ сделал Phillips в 1839 г. [1].

Данные сосудистые образования, как правило, доброкачественные, в практике детского врача наблюдаются редко, составляя 0,3% от всех опухолей пищеварительного тракта. Гемангиомы могут встречаться в любом отделе ЖКТ, как в виде локальных (ограниченных), так и диффузных форм, одиночных (солидных) и множественных дефектов. Наиболее часто локализуются в тонкой кишке: там гемангиомы и сосудистые мальформации составляют до 10% [2]. Толстая кишка поражается реже, при этом самой частой локализацией является ректосигмоидный отдел [3].

Помимо изолированного поражения кишечника, в литературе описаны сочетанные повреждения практически всех отделов в системе пищеварения [4].

Принципиальное отличие сосудистых мальформаций от гемангиом заключается в превалировании у последних стромального компонента над сосуди-

стым, при динамическом наблюдении рост гемангиомы определяется стромой; в случае венозной мальформации объем поражения увеличивается за счет расширения сосудов [5, 6]. Важным фактором является отсутствие выраженного кровотока в кавернах гемангиом, в то время как в венозных мальформациях кровоток сохранен.

В классификации кишечных гемангиом выделяют следующие типы: капиллярный, кавернозный, который подразделяется на подтипы: локализованный (полипоидный или неполипоидный) и диффузно-инфильтративный (или экспансивный), а также смешанный тип и гемангиоматоз. Известно, что 80% ректальных гемангиом относят к кавернозному типу [2].

На базе Нижегородской областной детской клинической больницы г. Нижнего Новгорода с 2015 по 2019 г. пролечено 3 мальчика в возрасте 7, 8 и 13 лет с сосудистыми аномалиями толстой кишки.

У двух детей дебют заболевания в виде кровотечений из прямой кишки состоялся в возрасте 3 лет. В одном случае родителями отмечена связь с перенесенной вирусно-бактериальной инфекцией с последующими функциональными нарушениями ЖКТ, в другом — причиной явилась стрессовая ситуация

Гемангиомы толстой кишки у детей Мд № 2 (63) 2020 91

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk

(потеря отца). У больного 13 лет заболевание развилось остро с клиники обильного кишечного кровотечения, что потребовало экстренной госпитализации.

Детям в плановом порядке выполнили фиброколоноскопии (ФКС), на которых были обнаружены сосудистые образования от 1,5 до 3,0 см в диаметре, располагающиеся в верхних отделах прямой и сигмовидной кишки.

В дальнейшем пациенты были отправлены на медицинскую паузу с назначением курса противовоспалительного, гемостатического лечения и рекомендациями по питанию.

При этапной госпитализации (через 6–12 мес) у детей 7 и 8 лет патологию на ФКС не подтвердили, что свидетельствовало о спонтанной регрессии процесса. Мальчиков выписали в удовлетворительном состоянии домой под наблюдение гастроэнтеролога.

Оперативное вмешательство потребовалось ребенку 13 лет, данный случай приводим в качестве клинического наблюдения.

\*\*\*

Мальчик Т., 13 лет, в экстренном порядке госпитализирован в клинику в связи с картиной обильного кишечного кровотечения. При осмотре состояние средней тяжести, самочувствие не нарушено. Ребенок вялый, проявляет негативное отношение к осмотру. Кожные покровы чистые, бледные. Гемодинамика стабильная, тоны сердца четкие, ритмичные, шумы не выслушиваются, ЧСС 75/мин, АД 108/72 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 19/мин. Живот симметричный, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в нижних отделах, больше слева. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Мочеиспускания свободные, безболезненные, без патологических примесей.

Дома при дефекации отмечались обильные выделения алой крови. Кожа промежности и перианальной области не изменена. Per rectum — тонус сфинктера сохранен, не определяется патологических образований на стенках анального канала и прямой кишки, ампула пустая, болезненности стенок rectum не выявлено, из кишки наблюдается кровянистое отделяемое в незначительном количестве.

С учетом анамнеза и данных обследования поставлен диагноз «Подозрение на полип (гемангиому?) прямой кишки».

После предварительной подготовки, включающей гемостатическую терапию (sol. Etamsylati 12,5% 2 мл два раза в сутки, внутримышечно), очистительные клизмы два раза в день в течение 3 дней, антибиотикотерапию (sol. Cefotaximi 1,3 г два раза в сутки, внутримышечно), под общим обезболиванием (sol. Sevorane) выполнена фиброколоноскопия (видеоколоноскоп «PENTAX EC — 3830 FK»).

Аппарат свободно проведен до терминального отдела подвздошной кишки. Слизистая оболочка — физиологической окраски, ровная, блестящая, с «бархатистым» рельефом. Отмечаются отдельно расположенные скопления узелковых элементов (лимфоидных фолликулов), без признаков воспаления, диаметром 0,1–0,3 см (рис. 1). Сосудистый рисунок четкий, соответствует нормальному строению. Баугиниева заслонка губовидной формы, полностью смыкается. Устье аппендикса воронкообразное (рис. 2).

Слизистая оболочка толстой кишки розовая, складки ровные, гаустры хорошо выражены, сосудистый рисунок четкий (рис. 3). На выходе слизистая оболочка толстой кишки розовая, в верхней трети rectum имеется синюшного цвета протрузия уплощенной формы, размером 1,0х2,5 см, образование неподвижное, мягкое при пальпации (рис. 4).

Заключение: Ангиодисплазия (гемангиома?) верхней трети прямой кишки. Лимфофолликулярная гиперплазия слизистой терминального отдела подвядошной кишки 1-й степени.

Магнитно-резонансная томография: констатирована картина полиповидного образования верхней трети ампулы прямой кишки (ангиодисплазия?), в поле обзора в тазобедренных суставах небольшое количество жидкости. После введения контраста

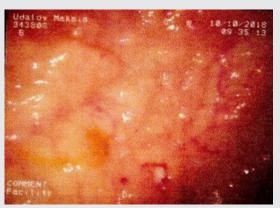


Рис. 1. Отдельно расположенные скопления узелковых элементов (лимфоидных фолликулов), без признаков воспаления, диаметром 0,1–0,3см («PENTAX EC – 3830 FK»)



Рис. 2. Баугиниева заслонка губовидной формы, полностью смыкается («PENTAX EC – 3830 FK»)

№ 2 (63) 2020



Рис. 3. Толстая кишка: слизистая оболочка розовая, складки ровные, гаустры хорошо выражены, сосудистый рисунок четкий («PENTAX EC – 3830 FK»)

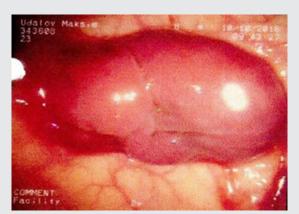


Рис. 4. В верхней трети прямой кишки неподвижное образование синюшного цвета размером 1,0x2,5 см («PENTAX EC – 3830 FK»)

значительное повышение сигнала от выявленного образования.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлен холестаз, увеличенные лимфоузлы в воротах печени, реактивные изменения поджелудочной железы. В правой почке лоцируется дополнительная долька. Отмечаются признаки дисметаболической нефропатии.

Фиброгастродуоденоскопия: диагностирован хронический диффузный умеренно выраженный дуоденит.

Доплерография сосудов брюшной полости: осмотрена брюшная аорта до разделения на подвздошные ветви, стенки ее ровные. Диаметр на уровне отхождения чревного ствола 10 мм, регистрируется магистральный тип кровотока. Чревный ствол: диаметр 5 мм, индекс резистентности (ИР) 0,72, максимальная скорость 117 см/с, минимальная — 32 см/с. Верхняя брыжеечная артерия: диаметр 5,3 мм, ИР 0,8, максимальная скорость 133 см/с, минимальная — 26 см/с.

УЗИ толстой кишки: петли обычного диаметра, стенки кишки ровные, средней эхогенности, утолщены до 2,8 мм за счет мышечного слоя, слоистость сохранена, гаустрация прослеживается, перистальтика средняя. Лоцируются увеличенные до 10 мм множественные мезентериальные лимфоузлы, межпетлевой выпот.

Общий анализ крови: Hb 127 г/л, Er 3,17×10<sup>12</sup>/л, Tr 325×10<sup>9</sup>/л, Le 13×10<sup>9</sup>/л, п/я 4%, с/я 64%, эоз. 1%, лимф. 16%, мон. 15%, СОЭ 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, креатинин 0,071 ммоль/л, мочевина 4,3 ммоль/л, электролиты крови в норме.

Общий анализ мочи — без особенностей.

С учетом стабильного состояния и проводимого лечения ребенку было выполнено оперативное вмешательство горизонтальным мини-доступом в левой подвздошной области. С помощью ФКС-навигации локализовали и клиновидно резецировали гемангиому в верхней трети прямой кишки с последующим наложением двухрядного непрерывного и уз-

лового швов (образование направлено на гистологическое исследование).

Патологоморфологическое исследование: операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 7,2-7,4), подвергли стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для подтверждения диагноза гемангиомы проводили иммуногистохимическое изучение микроциркуляторного русла в слизистой кишечника с использованием моноклональных мышиных антител к CD31, clon JC70A (Lab Vision Corporation). Окрашивание проводили в автоматизированном модуле BOND-MAX, используя систему детекции Bond polymer refine detection (протокол F) (Leyca Biosystems, UK). Просмотр и фотографирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Nikon Eclipse E400 с помощью камеры Nikon DS-Fi2 и программного обеспечения NIS-Elements Basic Research.

Результаты: в гистологических препаратах фрагменты толстой кишки с сохраненной гистоархитектоникой. В подслизистом слое определяется образование с достаточно четкими границами, представленное множественными, кавернозно расширенными кровеносными сосудами с выстилкой одним слоем плоских эндотелиальных клеток без признаков атипии. В просвете сосудов отмечаются свежие красные тромбы. В подслизистом слое также определяются равномерно распределенные небольшие интактные сосуды, часть из которых полнокровные, часть — с эктазированными просветами. Слизистая оболочка над образованием не изменена. Мышечный слой обычного гистологического строения. В субсерозном слое имеются мелкие, равномерно распределенные полнокровные сосуды, небольшой отек (рис. 5).

Гистологическая картина соответствует кавернозной гемангиоме толстой кишки (ICD-O code 9120/0). D18.0.

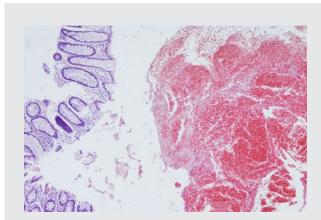


Рис. 5. Образование, представленное множественными кавернозно расширенными кровеносными сосудами с выстилкой одним слоем плоских эндотелиальных клеток без признаков атипии. Окраска гематоксилином и эозином, x100

В послеоперационном периоде осложнений не отмечали. На контрольном осмотре состояние ребенка соответствовало удовлетворительному, кровотечений при дефекациях не было. Показатели гемоглобина, эритроцитов оставались в пределах возрастных норм.

\*\*\*

Таким образом, больные с гемангиомами толстой кишки требуют клинического наблюдения и эндоскопического контроля, поскольку сосудистая неоплазия способна к спонтанной регрессии.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Demirbaş T., Güler N., Calişkan C., Gürcü B., Doğanavşargil B., Korkut M. Mechanical bowel obstruction due to colonic hemangioma: report of a case. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(4): 305–307.
- **2.** Yoo S. GI-associated hemangiomas and vascular malformations. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24(3): 193–200, http://doi.org/10.1055/s-0031-1286003.
- **3.** Levy A.D., Abbott R.M., Rohrmann C.A. Jr, Frazier A.A., Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roengenol* 2001; 177(5): 1073–1081, http://doi.org/10.2214/ajr.177.5.1771073.
- **4.** Erkan G., Alagőzlü H., Memiş L., Tuncer C. Rapidly growing giant solitary cavernous hemangioma in a patient with ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(4): 271–275.
- **5.** Fenandez-Pineda I. Vascular tumors and malformations of the colon. *World J Gastroenterol* 2009; 15(41): 5242–5243, http://doi.org/10.3748/wjg.15.5242.
- **6.** Frieden I., Enjolras O., Esterly N. Vascular birthmarks and other abnormalities of blood vessels and lymphatics. In: Shachcner L.A., Hansen R.C., editors. Pediatric dermatology. 3rd ed. Saint Louis. MO: Mosby; 2003. P. 833–862.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **В.В. Паршиков**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **И.Ю. Карпова**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
- **Н.Ю. Широкова**, к.б.н., старший научный сотрудник группы патологической анатомии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **А.В. Писклаков,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,

e-mail: ikarpova73@mail.ru

# В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРАВИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

УДК: 614.1:311 03.01.02 — биофизика Поступила 26.04.2020 г.

#### А.П. Баврина

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

В статье рассматриваются основные приемы описательной статистики. Особое внимание уделяется предварительному определению принадлежности совокупности данных нормальному распределению. Дается краткий обзор общепринятых описательных статистик, подробно рассмотрены новейшие наглядные методы описания данных. Разбираются правила описания всех видов медико-биологических данных: количественных (симметрично и несимметрично распределенных дискретных и непрерывных) и качественных (номинальных и порядковых) данных. Дан простой и удобный алгоритм, который поможет правильно подойти к описанию результатов исследования.

Ключевые слова: описательная статистика; виды данных; распределение.

### MODERN RULES FOR THE USE OF DESCRIPTIVE STATISTICS METHODS IN BIOMEDICAL RESEARCH

#### A.P. Bavrina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The article discusses the basic techniques of descriptive statistics. Particular attention is paid to the preliminary determination of whether a population of data belongs to a normal distribution. A brief overview of generally accepted descriptive statistics is given, the latest visual methods for describing data are discussed in detail. The rules for describing all types of biomedical data are analyzed: quantitative (symmetrically and asymmetrically distributed discrete and continuous data) and qualitative (nominal and ordinal) data. A simple and convenient algorithm is given that can help to provide a correct approach to the description of the research results.

**Key words**: descriptive statistics; types of data; distribution.

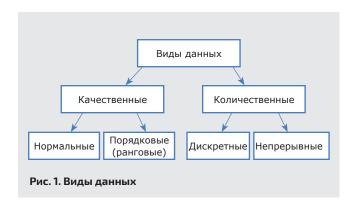
#### **ВВЕДЕНИЕ**

Настоящей статьей журнал «Медицинский альманах» открывает серию публикаций по применению медико-биологической статистики в научных исследованиях. В рамках этой серии будут рассмотрены принципы и правила представления медикобиологических данных в научных работах и сформировано целостное представление о статистической обработке результатов, базирующееся на принципе от простого к сложному.

Ни для кого не секрет, что в настоящее время к статистической обработке медико-биологических данных предъявляются все более серьезные требования при представлении их в научные издания.

В прошлом анализ статистического наполнения научно-исследовательских работ полностью отдавался на откуп научным рецензентам. Однако сейчас в большинстве научных изданий существует специальная служба рецензентов, специализирующихся только на статистике. К статистической обработке данных диссертационных исследований также должны соответствовать более строгим требованиям. Кроме того, статистическая наука не стоит на месте, и правила представления данных, актуальные 20 лет назад, могут оказаться совершенно устаревшими.

Но прежде чем заниматься аналитической статистикой, которой авторы научных работ уделяют особо



пристальное внимание, следует обратиться к описательной статистике. Первая статья будет посвящена именно *описательной статистике* — важному разделу статистической науки, который занимается описанием и представлением анализируемых данных. От корректного описания и правильного представления полученных результатов по большому счету зависит успех научной публикации.

Чтобы корректно описать данные, необходимо определиться, к какому типу они относятся, поскольку для каждого типа данных существуют свои правила описания [1]. Данные подразделяются на два больших типа: количественные и качественные, которые в свою очередь делятся на подтипы (рис. 1).

#### І. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ СТАТИСТИКИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ

**Количественные данные** — это данные, которые определяются путем измерения. Они подразделяются на две группы [2].

- 1. К количественным данным относятся результаты измерения артериального давления, температуры, общего белка. Такие данные обычно имеют единицы измерения: в нашем примере мм рт.ст., градусы Цельсия и граммы в 1 литре соответственно. Вышеперечисленные данные являются непрерывными, т.е. принимающими любое значение на непрерывной шкале. Особенность непрерывных количественных данных: они могут иметь бесконечное количество знаков после запятой.
- 2. Также к количественным данным относятся величины, принимающие лишь определенное значение из диапазона измерения. Они называются дискретными. Например, длительность заболевания или госпитализации, количество выкуриваемых сигарет, количество клеток крови, число беременностей у женщины. Дискретные данные также имеют единицы измерения дни, годы, штуки, разы и т.д. Они обычно являются целочисленными.

Количественные данные (и дискретные, и непрерывные) можно описать с помощью арифметических действий; они поддаются упорядочиванию: их можно расположить в порядке возрастания либо убывания.

Итак, как же наилучшим образом описать количественные данные? Ответ на этот вопрос напрямую связан с видом **распределения**, к которому

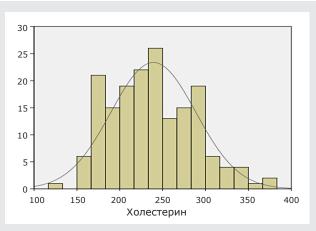


Рис. 2. Графическое представление нормально распределенной совокупности данных

принадлежат исследуемые данные [3]. По сути, целью анализа в данном случае является доказательство того, что исследуемая совокупность данных подчиняется нормальному закону распределения, или доказательство обратного.

Существует множество видов распределений случайных величин (равномерное, экспоненциальное, Пуассона и т.д.), но мы остановимся лишь на нормальном распределении, так как при выявлении различия распределения от нормального обычно несущественно, к какому конкретно виду распределения относятся данные.

**Нормальное распределение,** или **распределение Гаусса,** в природе встречается чаще всего, поэтому оно и было названо нормальным.

Нормальное распределение вероятностей случайной величины — это симметричная относительно среднего значения кривая (рис. 2), часто ее называют колоколообразной. Такое распределение характерно для большинства количественных медикобиологических данных, при условии большого объема исследуемой выборки.

Хорошим примером нормального распределения является рост. Естественно, что экстремально низкий и экстремально высокий рост будут встречаться с наименьшей вероятностью, а на вершине колокола окажется средний рост, наличествующий в популяции чаще всего.

При этом, возвращаясь к графику нормального распределения (см. рис. 2), можно сказать, что вероятность встретить те или иные значения случайной величины в выборке равна площади фигуры под кривой. Логично, что под краями «колокола» находятся наименее вероятные очень высокие и очень низкие уровни холестерина. Максимальную площадь имеют фигуры в центре «колокола», поэтому существует наибольшая вероятность встретить средние значения уровня холестерина в выборке испытуемых.

Проверка распределения данных на нормальность является обязательной на начальном этапе статистической обработки данных. Существует множество



вариантов проверки, и автор научного исследования волен выбирать самостоятельно, каким методом воспользоваться. К наиболее распространенным методам проверки принадлежности данных к нормальному распределению относятся:

критерий Колмогорова—Смирнова — рекомендован к использованию при больших объемах выборки (свыше 50 элементов);

критерий Шапиро-Уилка — рекомендован к использованию при малых объемах выборки (менее 50 элементов);

критерий асимметрии и эксцесса;

графики квантилей (Q-Q plot) — удобны при небольших выборках, для которых построение гистограммы не представляется возможным;

простой графический способ (гистограмма); не рекомендуется.

Наиболее широкое применение в научных исследованиях получили так называемые формальные тесты, к которым относятся критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и многие другие. Они являются разновидностью критериев согласия. Данные критерии используются для проверки нулевой гипотезы Н<sub>0</sub>, гласящей, что случайная величина распределена нормально. Результатом применения формальных тестов является определение уровня значимости р. Если полученный p>0,05, то  $H_0$  принимается и мы делаем вывод, что распределение исследуемых величин статистически значимо не отличается от нормального распределения. Если же p≤0,05, то  $H_0$  отвергается, следовательно, исследуемое распределение статистически значимо отличается от нормального.

**Критерий асимметрии и эксцесса** используется гораздо реже, но наряду с критерием Шапиро-Уилка, является очень мощным способом для определения нормальности распределения. *Асимметрия* (As) характеризует степень скошенности графика вправо или влево по сравнению с эталонной кривой нормального распределения (рис. 3).

Очевидно, что колоколообразная кривая нормального распределения имеет асимметрию, равную нулю, так как график симметричен в обе стороны относи-

тельно среднего значения. В данном случае среднее значение, мода и медиана совпадают между собой. Коэффициент асимметрии больше нуля свидетельствует о правосторонней (положительной) асимметрии; в этом случае в выборке чаще всего встречаются значения больше среднего. Коэффициент асимметрии меньше нуля указывает на левостороннюю (отрицательную) асимметрию; в этом случае, напротив, в выборке чаще оказываются значения меньше среднего.

Эксцесс, или Kurtosis (E) — это мера остроты пика графика (рис. 4).

Островершинные распределения характеризуются положительным эксцессом и имеют пик выше пика нормального распределения. Плосковершинные распределения имеют отрицательный эксцесс, их пик находится ниже пика нормального распределения. Средневершинные распределения обладают нулевым эксцессом, что соответствует пику нормального распределения.

Отдельно остановимся на **графиках квантилей,** или так называемых **Q-Q plots** (Quantile-Quantile plots). Такой вид анализа редко можно встретить

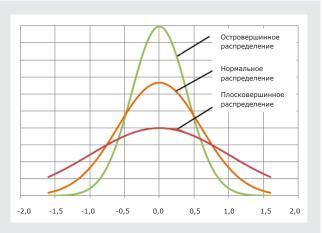
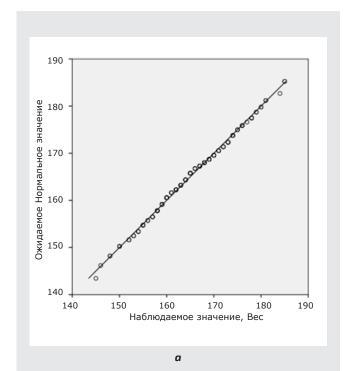
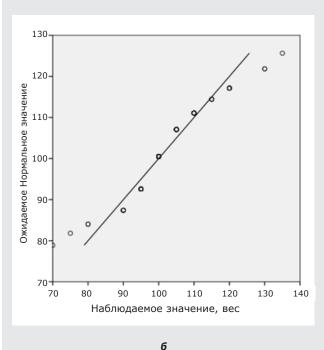


Рис. 4. Внешний вид островершинного, средневершинного (нормального) и плосковершинного распределений данных





о
Рис. 5. Q-Q plot для нормального распределения (a) и распределения, отличающегося от нормального (б)

в отечественных публикациях, и напротив, в зарубежных статьях он используется довольно часто.

Как интерпретировать Q-Q plot? На графике представлены квантили двух распределений (рис. 5). Первое распределение в виде прямой линии (восходящая линия под углом 45 градусов из левого нижнего угла графика) — это теоретически ожидаемые квантили нормального распределения. Рас-

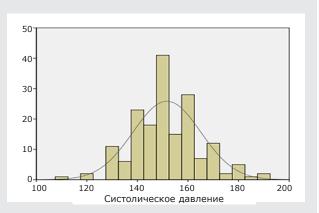


Рис. 6. Графическое представление распределения совокупности данных, отличающегося от нормального

положенные вокруг прямой линии круги — это эмпирическое (построенное по реальным данным) распределение. При нормальном распределении квантили исследуемой совокупности должны выстраиваться в прямую линию и практически совпадать с теоретическим нормальным распределением. Соответственно, на рисунке 5а мы видим нормальное распределение, а на рисунке 56 — распределение, отличное от нормального.

Преимущество Q-Q plots по сравнению с формальными тестами является очевидным. Как говорилось выше, результатом формального теста будет лишь значение уровня значимости, по которому автор ориентируется, относится ли совокупность количественных признаков к нормальному распределению или нет. Читатель же научного исследования, рецензент или оппонент не имеют на руках первичного материала. Им остается лишь верить на слово автору, что исследование распределения на нормальность было проведено, даже если к представленным данным имеются вопросы. В свою очередь, Q-Q plot является показательным представлением распределения совокупности данных [4]. Представляя исследование распределения на нормальность в виде Q-Q plot, можно избежать недопонимания и лишних вопросов.

Хотелось бы отметить, что следует с осторожностью использовать **графический способ** (**гистограмму**). Крайне редко гистограмма имеет строго симметричный колоколообразный вид, по форме которой можно сделать вывод о *возможной* принадлежности результатов к нормальному распределению.

Внешний вид гистограммы существенно зависит от шага разбиения данных на классы и от объема выборки. Например, на рисунке 2, к которому мы уже обращались, представлено нормальное распределение, принадлежность к которому доказана несколькими формальными тестами. А на рисунке 6 фигурирует распределение, отличающееся от нормального, кажущаяся симметричность которого может ввести в заблуждение.

Кроме того, нормально распределенные смешанные

 совокупности могут иметь на гистограмме несимметричный вид (например, если построить гистограмму распределения взрослого населения по росту, график получится не симметричным; разбиение результатов на 2 гистограммы — мужчины и женщины — даст полное соответствие колоколообразной симметричной форме для каждого пола). Поэтому при выборе способа проверки принадлежности к нормальному распределению следует отдать предпочтение построению графиков квантилей или одному из формальных тестов.

Приятно отметить, что в настоящее время в научных исследованиях редко можно встретить ссылку на графический метод как способ определения принадлежности распределения к нормальному.

Итак, возвращаемся к ранее заданному вопросу: как наилучшим образом описать количественные данные?

#### МЕТОДЫ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ ДЛЯ НОРМАЛЬНО РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ДАННЫХ

Задача описательной статистики нормально распределенных величин — наглядно показать, чем отличается наше конкретное распределение от множества других распределений. С этой задачей для нормально распределенных величин успешно справляются основные две характеристики [5, 6].

Среднее арифметическое значение, или просто среднее значение (X или M):

$$\overline{X}(M) = \frac{\sum X}{n}$$
,

где х — значение признака; п — число членов совокупности.

Для характеристики нормального распределения также важно количественно показать величину разброса значений относительно среднего (ширину «колокола»). При этом для нормального распределения несущественно, в какую сторону отклоняется значение — в меньшую или в большую. Казалось бы, эту задачу можно решить с помощью дисперсии (в разных источниках ее обозначают с помощью  $\sigma^2$  или D).

$$\sigma^2(D) = \frac{\sum (x - \overline{x})^2}{n}.$$

Однако, анализируя формулу дисперсии, можно увидеть, что результат подсчета дисперсии будет иметь другие единицы измерения, нежели среднее значение. Например, если мы исследовали рост, то среднее значение измеряется в метрах, а полученная дисперсия — в метрах квадратных. Таким образом, две эти характеристики не могут быть использованы вместе, тем более на одном графике.

Несложно сделать вывод, что для получения количественной характеристики разброса необходимо избавиться от квадрата, поместив формулу дисперсии под квадратный корень. Проделав эту процедуру, мы получим формулу среднего квадратич-

ного отклонения, или стандартного отклонения (о или SD в разных источниках) — показателя разброса значений относительно среднего.

$$\sigma^2(S_D) = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{\sum (x - \overline{x})^2}{n}}.$$

Таким образом, единственно верным представлением нормально распределенных величин является следующий вид:  $p_{\overline{x}}\pm\sigma$  или  $\mathsf{M}\pm\mathsf{S}_\mathsf{D}$  (где  $\overline{X}(M)$  — среднее значение, а  $\ddot{\sigma}(S_D)$  — стандартное отклонение). Исследователи вольны использовать любые общепринятые буквы для обозначения среднего и стандартного отклонения, нужно только указать это в подразделе, посвященном статистической обработке данных, который в настоящий момент является обязательным для любых медико-биологических статей и, тем более, диссертационных исследований.

Хочется обратить внимание на грубую ошибку, которую до сих пор совершают многие авторы намеренно или по незнанию. Недопустимо в качестве характеристики разброса относительно среднего значения использовать стандартную ошибку среднего. Стандартная ошибка среднего никоим образом не характеризует разброс; ее назначение — отразить точность выборочных оценок. Иными словами, стандартная ошибка среднего показывает, как точно выявленное среднее значение описывает исследуемую генеральную совокупность [7]. Формула стандартной ошибки среднего (  $\sigma_{\overline{v}}$  или m):

$$\sigma_{\overline{X}}(m) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$
.

Из формулы видно, что стандартная ошибка среднего в 5-6 раз меньше стандартного отклонения, что может привести к обнаружению статистически значимых различий там, где их в действительности нет. При ошибочном использовании стандартной ошибки среднего разброс будет намного меньше и интервалы двух сравниваемых переменных не перекроются там, где в реальности они должны перекрываться. Поэтому представление данных в виде М±т является неправомерным.

Несомненно, стандартная ошибка среднего может быть использована в научном исследовании, но по назначению — если поставлена задача измерить точность оценки среднего и рассчитать доверительные интервалы, а не для указания разброса относительно среднего.

Кроме среднего значения и стандартного отклонения, для количественных данных очень важной дополнительной описательной статистикой является доверительный интервал (ДИ) [8]. Довольно часто в медицинских публикациях встречается загадочное указание на расчет 95% ДИ и далее эта описательная статистика никак не объясняется и не используется. Хотя ДИ может быть крайне полезным для описания медицинских данных.

Что такое ДИ? Это интервал, в пределах которого с заданной вероятностью лежат выборочные оценки статистических характеристик генеральной совокупности. Иными словами, по средним значениям какого-либо исследуемого признака в выборке мы судим о среднем значении того же признака во всей генеральной совокупности.

Но если выборка имеет малый объем, то заявление о том, что среднее значение признака в выборке совпадет со средним значением всей генеральной совокупности, будет некорректным. В данной ситуации правильнее использовать диапазон средних значений генеральной совокупности. Например, 95% ДИ по общему белку составляет 64-83 г/л, т.е. это означает, что истинное среднее значение общего белка в генеральной совокупности с 95-процентной вероятностью лежит в этом интервале, а остальные значения могут выходить за его пределы. Понятно, что во многих ситуациях гораздо корректнее указать данный интервал, чем утверждать, что среднее значение общего белка во всей генеральной совокупности составляет 70 г/л.

Может быть рассчитан и любой другой ДИ, в зависимости от задач исследования. Например, он может быть расширен до 99%, и выводы будут более строгими. Кроме описания данных, ДИ может быть использован при изучении размера эффектов, но это предмет дискуссии в будущих статьях.

Для дискретных количественных данных в дополнение к основным описательным статистикам может быть рассчитана частота, т.е. количество раз, которое встречается каждая варианта.

Также дополнительной описательной статистикой для дискретных нормально распределенных величин является мода (см. следующий раздел).

Численные описательные статистики нормально распределенных величин могут быть представлены графическим способом. Классическим графическим методом представления таких данных служит столбиковая диаграмма, или гистограмма [9]. С ее внешним видом, безусловно, знакомы все, однако следует помнить, что на столбиках, представляющих среднее значение, обязательно должен быть

60 50 IST Активность 30 20 интактная группа контрольная группа опытная группа легочная ткань

Рис. 7. Гистограмма с планками погрешностей

показан разброс относительного среднего (стандартное отклонение). Этой цели служат планки погрешностей — отложенное в обе стороны от среднего значения стандартное отклонение ( $X \pm \sigma$  или  $M \pm S_{D}$ ).

Часто авторы не добавляют планки погрешностей на рисунки — такое представление данных является некорректным. Например, из рисунка 7 видно, что существует разница между содержанием ГST в сердечной ткани интактной и опытной групп. Однако планки погрешностей показывают, что границы доверительных интервалов сравниваемых групп перекрываются, и дальнейшие выводы о наличии статистически значимых различий требуют дополнительного исследования с помощью статистических критериев. Поэтому отсутствие планок погрешности на диаграммах может ввести читателей в заблуждение.

Методы описательной статистики для несимметрично распределенных данных

Обычно описание нормально распределенных совокупностей не представляет трудностей, в то же время при представлении совокупностей, распределение которых отличается от нормального, наблюдается некоторая путаница. Задачей описательной статистики несимметрично распределенных данных является не просто показать набор каких-то значений, а максимально наглядно охарактеризовать их распределение, используя все доступные способы. Естественно, что полагаться на среднее значение и стандартное отклонение в данном случае нельзя.

Основной характеристикой в случае несимметричного распределения является медиана (Ме) — такое значение, которое делит их совокупность на две равные по количеству членов части, причем в одной из них все значения меньше медианы, а в другой больше.

Для характеристики разброса значений относительно медианы используют процентили.

Процентили — характеристики совокупности, отсекающие от нее по 0,01 части (они делят совокупность на 100 равных частей, поэтому всего процентилей 99). Таким образом, процентиль какого-либо значения — это процент случаев, которые имеют то же самое или меньшее значение. Естественно, что все 99 процентилей в научных исследованиях не используют, чаще всего применяют 25%, 50% и 75% процентили (рис. 8).



50% процентиль равен медиане и делит совокупность значений на две равные части.

25% процентиль, или нижний квартиль  $(Q_1)$ , делит пополам нижнюю часть выборки (значения переменной меньше медианы). Это значит, что 25% значений переменной меньше нижнего квартиля.

**75%** процентиль, или верхний квартиль (Q<sub>3</sub>), делит пополам верхнюю часть выборки (значения переменной больше медианы). Это значит, что 75% значений переменной меньше верхнего квартиля.

Хотя при необходимости можно вычислять любые процентили.

Процентили обычно используют для определения межквартильного размаха и представления межквартильного интервала.

Межквартильный интервал, или интерквартильный интервал (МКИ), — самая распространенная форма представления разброса асимметрично распределенных данных. В отличие от размаха (см. следующий пункт), МКИ — это не конкретное число, а участок между 1-м и 3-м квартилем (25% и 75% процентилем) —  $[X_{O1}; X_{O3}]$ . Таким образом, основная описательная статистика имеет вид: Ме [МКИ]. Например, 34 [2;40] говорит о сильной правосторонней асимметрии распределения (медиана близка к 75% процентилю); можно сделать вывод, что в выборке наблюдается тенденция к высоким значениям исследуемого признака. Таким образом, медианы с межквартильными интервалами не просто ряды чисел, а важные характеристики выборки, по которым можно судить об основных особенностях выборки и наблюдающихся в ней тенденциях.

Хочется отметить, что в представлении МКИ автор может использовать не только точку с запятой, но и двоеточие, дефис, запятую, ведь от этого смысл МКИ совершенно не меняется.

В начале статьи мы говорили, что задача описательной статистики - максимально наглядно описать характеристики распределения. Конечно, просматривать ряды медиан с МКИ в таблицах довольно уныло, особенно когда результатов представлено много. В связи с этим все более популярным становится представление Ме и МКИ не в численном, а в графическом виде. Этой цели служит так называемая ящичковая диаграмма с усами, или просто **«ящик с усами»** (box-and-whiskers diagram) [10, 11]. Такой вид представления основных описательных статистик (рис. 9) является в настоящее время наиболее предпочтительным.

Как интерпретировать данную диаграмму? Верхняя и нижняя границы ящика — это 25% и 75% процентили (межквартильный интервал). Усы — это минимальное и максимальное значения при отсутствии выбросов.

Либо нижняя и верхняя границы усов определяются следующим образом:

$$X_1 = Q_1 - \kappa \times (Q_3 - Q_1)$$
 и  $X_2 = Q_3 + \kappa \times (Q_3 - Q_1)$ , где  $X_1$  — нижняя граница уса;  $X_2$  — верхняя граница уса;  $X_3$  — число Тьюки, равное 1,5.

Горизонтальная линия внутри ящика — это меди-

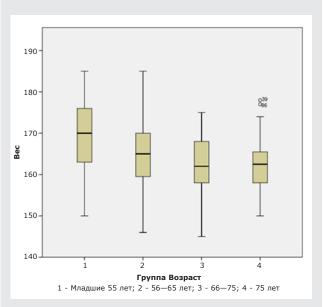


Рис. 9. Диаграмма «ящик с усами»

ана (если медиана находится симметрично по центру ящика, то можно говорить, что распределение близко к нормальному). Над ящиком группы 4 расположены два выброса, которые не учитывались в расчетах (число здесь является порядковым номером результата в таблице, положение на диаграмме указывает величину выброса). Несомненно, такой вид представления основных описательных статистик несимметрично распределенных величин намного показательнее, чем привычная Ме [МКИ].

Размах (Range) — это показатель изменчивости выборки, который незаслуженно игнорируется отечественными исследователями. Размах в исследованиях используется в двух видах: размах вариации и межквартильный размах.

**Размах вариации** — это разность между самым большим и самым маленьким значением совокупности (между максимумом и минимумом) [9]:

Размах вариации =  $X_{max} - X_{min}$ 

Размах вариации — прекрасный пример наглядной описательной статистики. Чем меньше размах вариации, тем устойчивее исследуемый процесс, т.е. его можно охарактеризовать как более предсказуемый. А это является очень важным при описании выборок. Значение размаха вариации точно отражает изменчивость выборки по возрасту, как, впрочем, и по любому другому признаку. Например, в исследовании участвовала группа пациентов от 18 до 25 лет, в этом случае размах вариации равен 7. Этот результат довольно близок к минимальному значению - нулю, поэтому мы можем сказать, что подверженность выборки колебаниям низкая.

Однако размах вариации имеет серьезный недостаток: он не является робастным, т.е. размах вариации очень чувствителен к выбросам (резко выделяющимся наблюдениям в большую или меньшую

сторону). Дело в том, что наличие в выборке даже небольшого числа выбросов может существенно повлиять на результат исследования — получаемые значения могут перестать нести в себе какой-либо смысл. Например, исследователь хочет показать, кто контрольная и опытная группы имеют схожие колебания по возрасту. При этом возраст в обеих группах варьирует от 18 до 25 лет, но в опытной группе оказался один испытуемый в возрасте 87 лет. Соответственно, ввиду наличия выброса мы получаем размах вариации 7 для контрольной группы, а для опытной — 69. Эти результаты говорят о том, что контрольная группа является устойчивой выборкой по данной характеристике, а опытная — нет. Конечно, этот вывод ошибочен, так как существует правило: размах вариации нельзя использовать при сравнении двух и более выборок, он служит только для характеристики одной выборки.

При необходимости сравнения изменчивости двух и более выборок на помощь приходит межквартильный размах — разница между верхним и нижним квартилями. Используя в качестве показателя изменчивости межквартильный размах, мы исключаем экстремальные величины и определяем размах остающихся наблюдений.

Межквартильный размах =  $X_{Q3} - X_{Q1}$ 

Возвращаясь к предыдущему примеру, использование межквартильного размаха вместо размаха вариации обеспечит получение схожих значений изменчивости контрольной и опытной групп по возрасту. Таким образом, размах, в отличие от интервала, — это конкретное число, уменьшение которого путем корректного планирования эксперимента приведет к большей устойчивости исследуемого процесса.

**Мода** (Мо) — наиболее часто встречаемое значение, или значение с наибольшей частотой, она находится на вершине несимметричного распределения. Мода может быть очень информативной дополнительной описательной статистикой, когда нужно показать наиболее распространенную величину какого-либо медицинского показателя.

Однако мода в научных исследованиях в качестве описательной статистики встречается довольно редко. Это связано с трудностями ее нахождения для некоторых распределений. Например, отдельные совокупности данных не имеют моды, так как каждое значение встречается один раз. Также нахождение моды затруднено в мультимодальных совокупностях — где 2 или более значений имеют одну частоту встречаемости, т.е. распределение дает 2 или более пиков. Кроме того, мода не подходит для описания непрерывных случайных величин, ее можно использовать только для дискретных количественных данных.

# II. МЕТОДЫ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ КАЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ

**Качественные данные** — это данные, которые устанавливаются описательным путем, т.е. их невозможно описать численно. Качественные данные представляют собой условные коды неизмеряемых

категорий или условную степень выраженности исследуемого признака. Этот тип данных нельзя описать с помощью арифметических действий. Качественные данные бывают двух видов.

Номинальные качественные данные — это наблюдения, которые классифицируются в группы взаимоисключающих категорий, причем между категориями невозможно определить никаких количественных взаимоотношений. В данной классификации числовые обозначения даются совершенно произвольно, их можно поменять местами либо обозначить другими цифрами. Например, классификация по группе крови, полу, профессии, семейному положению и т.д.

Разберем в качестве примера классификацию по семейному положению: 1- холост/не замужем; 2- женат/замужем; 3- вдовец/вдова; 4- разведен(а). Если мы обозначим данные категории по-другому: 0- разведен(а); 1- вдовец/вдова; 2- женат/замужем; 3- холост/не замужем, то для последующей статистической обработки данных это окажется совершенно неважным. В этом состоит особенность номинальных качественных данных.

**Порядковые или ранговые качественные дан- ные**, в отличие от номинальных, можно расположить в порядке убывания или возрастания, но арифметические действия с ними также проводиться не могут. Для этого типа данных в описываемых категориях наблюдается постепенное изменение эмпирической значимости, иными словами, уменьшение или увеличение интенсивности исследуемого признака.

Наиболее известным примером порядковых данных является интенсивность боли, которая располагается по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, а 10 — нестерпимая боль. Логично, если мы поменяем местами некоторые категории, то в дальнейшем при проведении статистического анализа возникнет путаница. Таким образом, при работе с порядковыми данными произвольно устанавливать категории нельзя. Другими примерами порядковых данных являются степень тяжести заболевания, стадия болезни, самооценка состояния здоровья, уровень дохода, образование, интенсивность курения.

Описать качественные данные можно только двумя способами [7].

1. Подсчитать, какая **доля** (р) от общего числа объектов приходится на то или иное значение:

$$p = \frac{m}{n} \cdot 100\%$$

В настоящее время при вычислении процентных долей принято указывать их разброс. Для этих целей служит стандартное отклонение процентной доли  $(\sigma_n)$ :

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}}$$

Из формулы стандартной ошибки процентной доли

следует, что она уменьшается при увеличении размера выборки (n). Предположим, что улучшение самочувствия после применения нового препарата отмечали 63% испытуемых опытной группы при объеме выборки n=30. Проведем расчет  $\sigma_n$ .

$$\sigma_{p=0,63} = \sqrt{\frac{0,63 \cdot \left(1-0,63\right)}{30}} = 0,09$$

В контрольной группе, принимавшей плацебо, улучшение самочувствия отметили 37% испытуемых. Соответственно, при том же объеме выборки n=30 отклонение будет той же величины. Результаты для обеих групп испытуемых выглядят следующим образом: 63±9% и 37±9%. Мы делаем вывод, что интервалы двух групп не перекрываются, следовательно, применение нового препарата статистически значимо приводит к улучшению самочувствия пациентов.

Теперь допустим, что выборка составила 10 человек (в медицинских исследованиях часто можно видеть необоснованно малые выборки, вплоть до 3 единиц).

$$\sigma_{p=0,63} = \sqrt{\frac{0,63 \cdot (1-0,63)}{10}} = 0,15$$

Результаты для обеих групп 63±15% и 37±15% свидетельствуют о необходимости применения дополнительных статистических методов для окончательного заключения о равенстве процентных долей.

Поэтому использование процентных долей с учетом их стандартных отклонений (р $\pm \sigma_{\rm D}$ %) является такой же необходимостью, как и привычное всем представление количественных данных в виде среднего значения со стандартным отклонением ( $M\pm S_d$ ).

2. Порядковые данные относятся к полуколичественным, поэтому в дополнение к долям для них могут использоваться частота и мода (см. предыдущий раздел).

Таблица 1 Характеристика пациентов по морфологической классификации

Показатель	Кол-во пациентов			
Мужчины	350			
Женщины	312			
Катаральный аппендицит	200			
Поверхностный аппендицит	138			
Флегмонозный аппендицит	103			
Флегмонозно-язвенный аппендицит	76			
Апостематозный аппендицит	69			
Гангренозный аппендицит	47			
Перфоративный аппендицит	29			

Особенно хочется отметить, что представление качественных данных в виде абсолютных значений является малоинформативным. Обосновать данное утверждение можно с помощью двух таблиц (в таблице 1 данные представлены в виде абсолютных значений, в таблице 2 — в виде процентных долей).

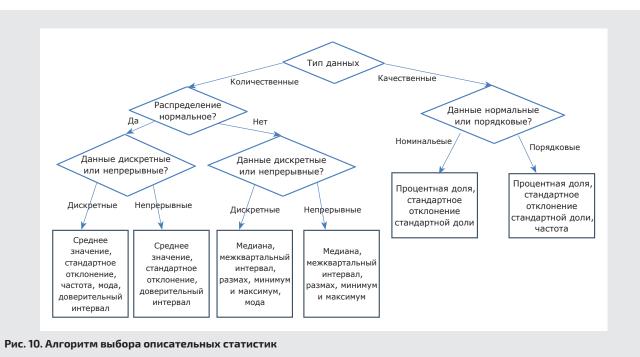
Очевидно, что первый вариант таблицы «Характеристика пациентов» абсолютно неинформативен. Никому неинтересно (ни читателю, ни рецензенту, ни оппоненту) самостоятельно высчитывать доли качественных признаков в каждой группе пациентов. Да и научное исследование с подобным представлением качественных данных смотрится несерьезно. Поэтому от абсолютных значений при описании любых качественных данных следует отказаться. Это показано в таблице 2: из нее хорошо видно соотношение исследуемых групп пациентов, по указанным отклонениям процентных долей сразу можно понять, какие группы значимо отличаются по качественному признаку.

Отдельно необходимо уделить внимание описанию такой важной характеристики, как возраст, которая фигурирует практически в каждом медицинском научном исследовании. Возраст может быть распределен нормально или нет. Если возраст участвует в последующем статистическом анализе, то это необходимо выяснить и в дальнейшем использовать его согласно правилам статистики.

Однако если возраст не участвует в дальнейшем статистическом анализе, а также при начальном представлении характеристик пациентов его следует представлять особым образом. Например, авторы часто представляют возраст в следующем виде: 46±5,2. Какие выводы неспециалист в статистике сделает, исходя из среднего значения возраста с его разбросом? Специалист может применить правило трех сигм и рассчитать, что возраст 99% пациентов находился в интервале 30,4-61,6 года. Тем более, что такое представление возможно только при нормальном распределении (а возраст редко бывает распределен нормально).

Таблица 2 Характеристика пациентов по морфологической классификации

Показатель	Кол-во пациентов (n=662)		
Мужчины (n=350)	53,0±1,9%		
Женщины (n=312)	47,0±1,9%		
Катаральный аппендицит (n=200)	30,2±1,8%		
Поверхностный аппендицит (n=138)	21,0±1,6%		
Флегмонозный аппендицит (n=103)	15,5±1,4%		
Флезмонозно-язвенный аппендицит (n=76)	11,4±1,2%		
Апостематозный аппендицит (n=69)	10,4±1,2%		
Гангренозный аппендицит (n=47)	7,1±1%		
Перфоративный аппендицит (n=29)	4,4±0,8%		



Обычно для понимания дизайна исследования необходимо выяснить минимальный и максимальный возраст, т.е. размах. Поэтому правильнее возраст представить в виде Ме [Min-Max]. Например, 56 [32–62]. Из такого описания возраста отлично видно, что в исследовании участвовали пациенты от 32 до 62 лет, причем положение медианы говорит о существенном сдвиге количества пациентов в сторону старшего возраста. Если авторам известно о имеющихся выбросах, то предпочтительнее использовать Ме [МКИ], но выбор подобной описательной статистики желательно объяснить в тексте.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, описательная статистика является очень важным разделом статистической науки. Для корректного описания результатов исследования хочется предложить простой алгоритм (рис. 10).

Следующая статья будет посвящена основным понятиям аналитической статистики.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Pupovac V., Petrovecki M. Summarizing and presenting numerical data. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21(2): 106–110, https://doi.org/10.11613/bm.2011.018.
- 2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера; 2000. Rebrova O. Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2000.

- 3. Simundić A. M. Types of variables and distributions. *Acta Medica Croatica* 2006; 60 Suppl 1: 17–35.
- **4.** Pleil J.D. QQ-plots for assessing distributions of biomarker measurements and generating defensible summary statistics. *J Breath Res* 2016; 10(3): 035001, https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/3/035001.
- **5.** Nick T.G. Descriptive statistics. *Methods Mol Biol* 2007; 404: 33–52, https://doi.org/10.1007/978–1–59745–530–5\_3.
- **6.** Петри А., Сабин К. *Наглядная медицинская статистика.* Учебное пособие. М: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Petri A., Sabin K. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika. Uchebnoe posobie* [Clear medical statistics. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.
- 7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1998. Glants S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998.
- **8.** Michel M.C., Murphy T.J., Motulsky H.J. New author guidelines for displaying data and reporting data analysis and statistical methods in experimental biology. *Mol Pharmacol* 2020; 97(1): 49–60, https://doi.org/10.1124/mol.119.118927.
- **9.** Spriestersbach A., Röhrig B., du Prel J.B., Gerhold-Ay A. Blettner M. Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(36): 578–583, https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0578.
- **10.** Martinez E.Z. Description of continuous data using bar graphs: a misleading approach. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(4): 494–497, https://doi.org/10.1590/0037–8682–0013–2015.
- **11.** Buttarazzi D., Pandolfo G., Porzio G.C. A boxplot for circular data. *Biometrics* 2018; 74(4): 1492–1501, https://doi.org/10.1111/biom.12889.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

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

Для контактов: Баврина Анна Петровна e-mail: annabavr@gmail.com

104 № 2 (63) 2020 А.П. Баврина

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ И ПОДГОТОВКЕ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЖУРНАЛЕ

УДК: 001.891.3+81 Поступила 06.05.2020 г.

#### Перевод на русский язык Е.А. Захаровой под редакцией Е.С. Богомоловой, С.Г. Млявых

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

Представлен результат анализа материалов, предлагающих теоретические и практические рекомендации по написанию научной статьи для публикации в зарубежном издании. Дан подробный алгоритм действий на этапах планирования, структурирования текста и обеспечения его соответствия требованиям рецензентов. Особое внимание уделяется структуре текста, грамматическим особенностям, которые иллюстрируются примерами из оригинальных

Ключевые слова: научная статья; рекомендации; структура.

## PRACTICAL GUIDELINES FOR WRITING AND PREPARING A SCIENTIFIC PAPER FOR PUBLICATION IN AN INTERNATIONAL JOURNAL

#### Translated E. A. Zakharova, edited by E. S. Bogomolova and S. G. Mlyavykh

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The result of the analysis of materials suggesting theoretical and practical recommendations for writing a scientific paper for publication in an international journal is presented. A detailed algorithm of actions at the stages of planning, structuring the text and ensuring its compliance with the requirements of reviewers is given. Particular attention is paid to the stylistic features of the structure of the text, as well as vocabulary-grammatical features, which are illustrated by examples from original articles. **Key words**: scientific article; recommendations; structure.

Для карьеры в науке многочисленные исследования и публикации результатов имеют решающее значение, поскольку проведение исследований это лишь только часть работы ученого. Другие исследователи не смогут воздать должное научной ценности, новизне и практическому применению результатов, и в целом наука не может развиваться, если ученые не представят полученные ими данные на суд академического сообщества.

Среди исследователей бытует пословица «Perish or publish» — «Публикуй или погибай» (то есть публикуй свое исследование или потеряешь свою карьеру), которая является угрожающим напоминанием о важности публикации.

Отличительная черта современности — это возможность быстрого распространения знаний с помощью технологий, предоставляющих более легкий и быстрый доступ, поиск и обмен информацией. Научная публикация является важной составляющей практического здравоохранения. Молодым специалистам в области здравоохранения рекомендуется начинать писать статьи на раннем этапе своей научной карьеры, а старшие специалисты, ассоциации и учреждения общественного здравоохранения должны выступать в качестве образцов для подражания и оказывать всестороннюю поддержку. Публикация результатов исследований в международном рейтинговом журнале становится залогом успешной научной деятельности.

В целом, международное значение публикационной активности как наукометрического индикатора заключается прежде всего в том, что этот показатель дает возможность оценивать эффективность как отдельных исследователей, так и научных коллективов [1].

Этой статьей мы открываем серию публикаций, которая сможет упростить данную задачу.

Публикуемые рекомендации основаны на анализе более 1000 авторских рукописей и отчетов рецензентов. В результате мы выделили ряд причин, в связи с которыми редакции зарубежных журналов чаще всего отказывают исследователям, для которых английский не является родным языком.

Из серии запланированных статей вы узнаете, как подготовить и структурировать рукопись; повысить ее популярность и снизить так называемую «избыточность языка»; написать название и абстракт, чтобы они смогли быть замечены среди тысяч подобных публикация; разбить рукопись на разделы («Введение», «Методология», «Дискуссия» и т.д.); избежать плагиата; учесть ограничения исследования; соответствовать требованиям издателей и рецензентов, а также как запланировать, подготовить и правильно подать структурированную, интересную презентацию на международной конференции.

#### І ЭТАП: ПЛАНИРОВАНИЕ И ПОДГОТОВКА

#### 1. Как выбрать журнал

Интересные факты:

- Ежедневно в среднем пишется около 7000 научных статей, далеко не все принимаются для публи-
- В Китае около 1000000 исследователей, в Японии — 675 000, в России — 500 000.
- Как минимум каждая третья опубликованная научная статья написана учеными, чей родной язык не английский.

Для того, чтобы приступить к написанию статьи, ученому следует удостовериться в том, что он действительно может привнести вклад и заполнить пробел в существующих знаниях в какой-либо области. Рекомендуется определить для себя цели исследования; наиболее важные результаты; как продемонстрировать их истинность; как показать их отличие от уже имеющихся.

Для этого следует составить список ключевых результатов и выбрать наиболее значимые. При этом желательно изучить каждый пункт и попытаться найти и отразить все из возможных объяснений. Таким образом автор показывает, что готов к обсуждению любых других вариантов интерпретации полученных данных. Тема статьи должна очевидным образом соотноситься с тематикой журналов, ведущих в конкретной области знаний.

Выбрав 3-4 подходящих журнала, необходимо изучить их стиль. Не менее важно понимать ожидания редакторов и читателей этих журналов, для чего нужно поподробнее ознакомиться с уже опубликованными статьями. Следующим важным шагом будет ознакомление с наиболее цитируемыми работами в области исследования, что поможет понять, как авторы объясняют этапы своих исследований.

Для систематизации имеющегося материала рекомендуется заполнить следующую таблицу:

Проблема	Предпосылки	Подтверждение уровня инновации исследования	Концептуальная модель, методоло- гия или процедура	Материалы, обору- дование, программ- ное обеспечение	Методы	Достигнутые результаты	Анализ и интер- претация этих результатов	Перспективы исследования

Это поможет написать собственный обзор, выявить разницу в подходах и результатах других исследователей, а также определить сильные и слабые стороны других исследований и осознать свои.

В качестве прототипа может выступить статья по теме, написанная англоговорящим автором, опубликованная в интересующем журнале. Рекомендуется проанализировать: с чего начинает автор; на что

указывает в каждом предложении; как выстраивает связь между абзацами и между разделами «Результаты» и «Дискуссия»; как он представил «Выводы». Истинное понимание важности результатов проделанной работы появляется после завершения этих 2 разделов, поэтому написание статьи предпочтительно начинать именно с разделов «Результаты» и «Дискуссия», а затем переходить к «Введению».

#### 2. Требования редактора

Редакция каждого журнал выставляет свои собственные требования к рукописи. Обычно их размещают под следующими заголовками: «Instructions for authors», «Notes for authors», «Author guidelines», «Author resources». Ознакомиться с этими инструкциями крайне важно. Постарайтесь внимательно изучить опубликованные статьи из этого журнала, чтобы получить представление о том, как выглядит типичная статья в выбранном издании.

При этом не следует забывать, что главная задача автора — написать просто о сложном. Рецензенты обязательно обратят внимание не только на степень логичности, но и на степень простоты языка, четкость таблиц, объяснений и т.д. Важно, чтобы текст был таким, чтобы человек, не будучи экспертом в данной области, тоже смог его понять, но при этом статья должна быть достаточно интересной и для эксперта.

Таким образом, на I этапе исследователю следует убедиться в том, что статья подходит под требования и согласуется с целями журнала; написана грамматически верно и лексически четко; название отражает суть содержания статьи; выводы проистекают из полученных результатов.

#### II ЭТАП: СТРУКТУРИРОВАНИЕ

#### Интересные факты:

- Лишь 50% читателей дочитывают статью до конца.
- Онлайн статью дочитывает лишь каждый пятый.
- В научной литературе Японии статья выстраивается таким образом, что связь между разделами и цель всей статьи становится ясна только после ее прочтения. В англоязычной литературе подобное неприемлемо.

Текст ВСЕГДА сложно читать, если он плохо структурирован, в нем отсутствует пунктуация, если используются длинные абзацы и предложения, если он полон неясных туманных выражений и лишен четкости изложения.

Первый абзац нового раздела статьи следует начинать с мини-обзора ваших результатов. Статьи далеко не всегда дочитывают до конца, поэтому читатель должен понять основную суть, начав читать с любого раздела.

В коротких статьях нет возможности объяснять все, что вы делали, поэтому необходимо начинать с главного и затем переходить к смыслу, т.е. к тому, что означают полученные результаты. К наиболее распространенным вариантам представления новой и уже известной читателю информации относится следующий: 1) известная информация; 2) новая информация.

English, which is the international language of communication is not studied by 1.1. billion people.

English, which is not studied by 1.1 billion people, is the international language of communication.

Положения придаточной и основной части предложения говорят читателю о степени важности информации.

Подобный порядок предоставления информации должен соблюдаться и в абзацах. Роль первых двух предложений каждого абзаца заключается в том, чтобы погрузить читателя в проблему, описываемую в данном абзаце. Не следует забывать, что эти вводные фразы должны вызывать интерес у читателя и заставить его продолжить чтение.

Не заставляйте читателя удерживать большой объем предварительной информации, прежде чем перейти к основной. Если же это необходимо, то вводить эту информацию следует поэтапно, короткими несложными предложениями, чтобы не возникала необходимость возвращаться назад и перечитывать.

Читабельность статьи можно увеличить посредством четкого и компактного изложения информации. Приведенный ниже пример иллюстрирует, как изменяется восприятие оригинальной версии, которая кажется вполне приемлемой, пока вы не ознакомитесь с доработанной версией.

#### Оригинальная версия

Память может подразделяться на несколько различных типов: долговременная память. которая включает в себя сохранение информации дольше 1 мин. и кратковременная память, в которой информация хранится 1 мин и меньше

#### Доработанная версия

Память — это способность хранить и запоминать новую информацию. Ее можно подразделить на 2 основных типа: кратковременная и долговременная. Кратковременная память включает в себя сохранение информации в течение 1 мин или

В доработанной версии можно увидеть логичное построение информации с использованием коротких предложений. Также с этой целью можно использовать соответствующую систему нумерации фаз, стадий, частей и т.п. В дальнейшем следует придерживаться введенной системы нумерации, чтобы избежать неясности.

Крайне важно разбивать длинные абзацы на короткие и таким образом облегчать их прочтение. Максимальная длина абзаца не должна превышать 15 строк.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что автору следует:

- 1) выстраивать информацию в наиболее логичном и простом для восприятия порядке;
- 2) начинать каждый абзац с ключевого предложения, а уже затем развивать эту тему и, если возможно, завершать каждый абзац предложениемвыводом;
- 3) представлять известную (доступную) информацию, затем новую;
  - 4) разбивать длинные абзацы на части;
- 5) избегать неясности в последнем абзаце раздела. Выводы должны быть конкретны.

Важно: длинные предложения следует делить на части.

Интересный факт. Исследование, проведенное в Университете Стэнфорда, показало, что 86,4% студентов используют избыточно сложный язык в своих сочинениях и статьях, для того чтобы выглядеть более образованными.

Сложная суть мыслей не будет потеряна из-за разделения длинных предложений на более короткие. Информация, содержащаяся в них, останется той же, зато таким образом можно повысить читабельность текста:

не следует выстраивать предложения более 30 слов, а предложений в 15-20 слов должно быть не более 3-4 на весь текст статьи;

следует делить все сложноподчиненные и сложносочиненные на отдельные предложения и избегать избыточных, ненужных слов.

Ниже даны примеры предложений, квадратными скобками выделены те самые лишние слова:

It was small [in size], round [in shape], yellow [in color], heavy [in weight].

Our research [activity] initially focused [attention] on [the process] designing the method.

This was covered in the Material and Method [section]. Иногда необходимо привлечь внимание читателя к важной детали. Чтобы сделать это наиболее эффективно, следует использовать 2 слова, а не 10. Короткие предложения более заметны в тексте.

Например, все нижеперечисленные фразы можно заменить на Note that ...

It must be noted / remarked / underlined...

It is worth mentioning that...

We have to point out that ...

Не следует использовать большое количество слов-связок в тексте. Если статья отражает логическое развитие идеи, то читателю не нужны словасвязки, чтобы следить за мыслью автора.

Не стоит включать в статью обширную информацию, с которой знакомы все читатели. Это лишь приведет к тому, что они начнут пропускать части текста.

Зачастую автор сталкивается с проблемой ограниченного объема слов/знаков. Сократить объем статьи можно так:

удалив те слова, необходимость которых вы не оцениваете в 100%;

найдя возможность выразить ту же мысль меньшим количеством слов;

используя глаголы вместо существительных; выбрав более короткие слова и выражения.

Когда автор использует минимальное количество слов, его мысль становится более очевидна читателю.

#### ТРЕБОВАНИЯ РЕЦЕНЗЕНТОВ: КАК ИМ СООТВЕТСТВОВАТЬ

Зачастую бывает так, что статья написана на отличном английском языке, но в публикации отказывают, и наоборот, качество перевода далеко не лучшее, но статью принимают. Большая часть рецензентов обращает внимание на логическое построение текста. Настоятельно рекомендуется после написания первого черновика рукописи многократно его просмотреть и внести необходимые исправления. Нелишне показать рукопись своим друзьям и коллегам и попросить у них рекомендации и критические отзывы. Рукопись должна быть прочитана и проверена много раз на предмет синтаксиса и орфографических ошибок. Поскольку автокорректоры грамматики также могут совершать ошибки, не следует полагаться на них. Ссылки, авторы, таблицы и рисунки, а также их порядок появления в тексте следует внимательно проверить. Иногда из-за ошибок, допущенных в этих разделах, редакторы и рецензенты могут потерять доверие к рукописи или даже отклонить ее. Небрежно, неаккуратно написанные работы обычно отклоняются.

Несколько слов о том, как избежать двусмысленности и логической неясности в языке. Для этого стоит проверить корректность использования местоимений. Именно местоимения чаще всего являются источником искажения смысла. Также лучше избегать замещения ключевых слов синонимами или хотя бы ограничить количество синонимов. Автор должен стараться не использовать узкоспециализированную лексику, с которой не каждый читатель может быть знаком, а в случае необходимости ее употребления следует сопровождать термины объяснениями.

Распространенным заблуждением авторов является предположение, что читатель все поймет. Причиной является то, что сам автор отлично знает тему своего исследования, поскольку разрабатывает ее не один месяц, а может, и год. Но читателю она не столь хорошо известна.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный набор приемов, качественная подготовка к написанию статьи, есте-

ственность языка, отсутствие перегруженности терминологией, использование коротких предложений позволят значительно увеличить читабельность текста, а восприятие его аудиторией станет более удобным и приятным.

Следующая статья будет посвящена разделам научной статьи, а именно: «Абстракт», «Введение», «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы».

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Wallwork A. *English for writing research papers*. Series "English for academic research". Springer; 2016.
  - 2. Goldbort R. Writing for science. Yale University Press; 2006.
- 3. Carr N. The Sallows. W. W. Norton & Company; 2010.
- **4.** Katzoff S. *Clarity in technical reporting*. NASA Scientific and Technical Information Division. URL: http://courses.media.mit.edu/2010spring/mas111/NASA-64-sp7010.pdf.
- **5.** The impact of article length on the number of future citations. A bibliometric analysis of general medicine journals. URL: http://journals.plos.org/plosone/article&id=10.1371/journal.pone. 0049476#pone-0049476-t003.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Е.А. Захарова**, преподаватель кафедры иностранных языков ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Е. С. Богомолова**, д. м. н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **С.Г. Млявых**, к.м.н., руководитель института травматологии и ортопедии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

**Для контактов**: Захарова Евгения Альбиновна, e-mail: jaznn@mail.ru

# ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

## ПАМЯТЬ ПРОТИВ ЗАБВЕНИЯ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ В. Н. ЗОЛОТНИЦКОГО)

Поступила 13.04.2020

#### Е. А. Чижова

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

«Умершие, о которых помнят, живут как живые». М. Метерлинк

У истоков высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде стояли лучшие представители российской интеллигенции — незаурядные личности, талантливые врачи, не только отдававшие много сил и времени лечению и педагогической работе, но и принимавшие активное участие в жизни города и губернии. Одним из них был Владимир Николаевич Золотницкий (1853–1930), известный нижегородский врач, специалист по вопросам туберкулеза, краевед, своей общественной деятельностью заметно повлиявший на развитие медицинской мысли в Нижегородском крае.

Владимир Николаевич Золотницкий родился 11 (24) июля 1853 г. в селе Ивановском Васильевского уезда Нижегородской губернии (в настоящее время Спасский район Нижегородской области) в семье священника. В десять лет поступил в Лысковское духовное училище, а в свободное от занятий время работал поденщиком в садах села Быковки. В 1868 г., окончив училище в четырнадцать лет, пройдя общеобразовательный курс, В. Золотницкий определился в Нижегородскую духовную семинарию, где ранее учился Николай Александрович Добролюбов.

Охваченный мечтами о профессии врача, Владимир Золотницкий решил стать студентом медицинского факультета. Это был рискованный и смелый шаг. Вопреки воле родных он бросил учебу в духовной семинарии. В 1873 г. уехал в Казань, где поступил на медицинский факультет университета. Здесь он постигал знания с большим старанием, проявляя глубокий интерес к изучаемым предметам. Много встретилось на его пути и разных препятствий: было знакомо и недоедание, и с одеждой приходилось туговато. Студент Золотницкий самостоятельно, без чьей-либо помощи, зарабатывал на жизнь уроками и редакторской работой.

Деятельная натура Владимира Золотницкого не позволяла ему оставаться в стороне от общественной жизни: он примкнул к казанскому революци-

онному кружку «землевольцев», работал в нелегальной библиотеке, а летом «ходил в народ» с революционной литературой.

Последний год обучения в университете совпал с русско-турецкой войной 1877–1878 гг., на которую В.Н. Золотницкий был призван в качестве военного врача. Он служил сначала в Казанском госпитале, затем в 37-м полку, Костроме, Киеве, Вятском лазарете и Астраханском округе, где честно исполнял свой профессиональный долг.

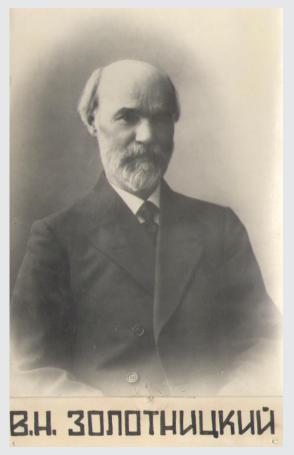
В 1878 г. Владимир Золотницкий окончил Казанский университет. У него была возможность остаться при клиниках университета, но он отказался. В автобиографии врач писал: «...Земская служба с массой живого производительного дела на пользу темного народа давно влекла меня к себе и дала полное удовлетворение заветным мечтам светлой юности».

С 1881 по 1883 гг. В.Н. Золотницкий состоял земским врачом в г. Камышине Саратовской губернии. Будучи врачом по призванию, он любил избранную профессию, отдавал ей все свои знания и силы; имел большую практику. Большинство его пациентов были люди совершенно необеспеченные, поэтому Владимир Николаевич часто давал таким больным деньги на лекарство.

Когда в сентябре 1883 г. В.Н. Золотницкий был вынужден по семейным обстоятельствам уехать в Кострому, то при прощании ему был вручен аттестат, в котором говорилось: «...Земская Управа считает своим долгом засвидетельствовать ему от имени местного населения чувства глубочайшей признательности за то добро, которое он успел принять страждущему человечеству».

С 1884 по 1890 гг. В.Н. Золотницкий являлся ординатором Костромской губернской земской больницы, был преподавателем гигиены и врачом городского училища, а также врачом тюремной больницы (по просьбе политзаключенных). Кроме непосредственно врачебной деятельности, он принимал ак-





тивное участие в общественной жизни, проводя публичные беседы и лекции на санитарные темы для фабричных рабочих и читая курс гигиены в различных учебных заведениях: 3- и 4-классных училищах, школах, гимназиях, разными путями обходя цензуру, запрещавшую проведение бесед и лекций для населения. По поводу публичных лекций доктору В.Н. Золотницкому приходилось вести длительные переговоры, переписку с различными инстанциями, доказывая необходимость санитарных знаний для широких народных масс и учащихся.

С 1890 по 1892 гг. он служил земским врачом в г. Сердобске и г. Камышине Саратовской губернии. В 1891-1892 гг. доктор В.Н. Золотницкий принимал самое активное участие в борьбе с голодом и эпидемиями тифа, цинги и холеры. Не ограничиваясь оказанием медицинской помощи и участием в устройстве столовых, он пытался осветить тяжелое положение населения. Так, в газете «Врач» за 1892 г. была помещена следующая корреспонденция: «В Камышинской больнице врач В.Н. Золотницкий наблюдал больную поселенку Кинсфатер, умершую после девятидневного пребывания в больнице от хронического голодания. При поступлении несчастная представляла буквально один костяк, обтянутый сухой, черноватой кожей. Вскрытие, к сожалению, произвести было нельзя...». Появление в печати этой и других критических заметок подобного рода было крайне неприятно для местной администрации. В результате Владимир Николаевич поссорился с начальством. На доктора В.Н. Золотницкого посыпался ряд нападок, вплоть до того, что в разгар эпидемии холеры начальство пыталось его обвинить в отравлении колодцев.

В августе 1892 г. В.Н. Золотницкий переехал в Нижний Новгород. Здесь он начал читать курс гигиены в Мариинской женской гимназии, затем там же стал школьным врачом. Владимир Николаевич не оставлял этой работы и тогда, когда поступил на службу в городское самоуправление и стал заведовать Нижнебазарной городской лечебницей, где проводил бесплатный амбулаторный прием. При непосредственном участии В.Н. Золотницкого была открыта амбулатория для грузчиков в торговой части Нижнего Новгорода — «Столбы».

Хочется отметить еще один немаловажный факт: доктор В.Н. Золотницкий выезжал с глазными отрядами, посылаемыми земством в Арзамасский, Лукояновский и Ардатовский уезды Нижегородской губернии. Работая бесплатно, Владимир Николаевич оказывал помощь многочисленным больным трахомой и другими глазными болезнями.

Нельзя также не сказать об участии доктора В.Н. Золотницкого в работе городской санитарной комиссии, где нередко его замечания помогали выработке правильных решений. Так, например, на заседании комиссии 4 апреля 1904 г. при обсуждении мероприятий по борьбе с холерой доктор Золотницкий указывал на недопустимость устройства холерных бараков на берегу реки выше места забора воды в городские

**110 Мд** № 2 (63) 2020 E.A. Чижова

водопроводы. Предложение В.Н. Золотницкого было единогласно принято врачами — членами санитарной комиссии, и намеченное место постройки бараков было изменено.

В.Н. Золотницкий общался со многими замечательными людьми разных профессий, в том числе В.Г. Короленко, В.Я. Кокосовым, Н.Ф. Анненским. Работая с ними вместе, он оказывал всякого рода поддержку в добывании средств, поиске временного убежища, медицинского содействия для освобождения политзаключенных или улучшения их положения в тюрьме.

С 1892 по 1904 гг. Владимир Николаевич был лечащим врачом писателя А.М. Горького. В мае 1901 г. Алексей Максимович находился в одной из нижегородских тюрем, и у него случилось обострение туберкулеза. По настоянию жены, Е.П. Пешковой, созвали консилиум из семи врачей, среди которых были знакомые М. Горькому В.Н. Золотницкий и Н.И. Долгополов. Консилиум врачей составил акт, в котором был указан диагноз — хронический туберкулез обеих легочных верхушек. Вскоре тюремный режим смягчили. В.Н. Золотницкий настоял на отъезде Алексея Максимовича на юг России. Впоследствии Владимир Николаевич участвовал во многих культурно-просветительских мероприятиях, проводившихся А.М. Горьким в Нижнем Новгороде.

Доктор Золотницкий одним из первых в городе стал проводить беседы и лекции по санитарному просвещению для фабричных рабочих, в воскресных школах, на ярмарке. Одновременно он начал писать брошюры, ориентируясь на массового читателя. Так, в 1896 г. на проходившей в Нижнем Новгороде промышленной и сельскохозяйственной выставке В.Н. Золотницкий продемонстрировал публике серию популярных книжек по гигиене и медицине, написанных для простого народа. Выставочный комитет наградил его за эту деятельность дипломом III разряда.

26 ноября 1904 г., будучи коллежским советником, Владимир Николаевич написал прошение в Нижегородское дворянское депутатское собрание о внесении его с семейством в дворянскую родословную книгу Нижегородской губернии. Согласно постановлению Нижегородского дворянского депутатского собрания от 10 декабря 1904 г., коллежский советник Золотницкий с женою Екатериной Алексеевной и детьми был признан в дворянском достоинстве и внесен в 3-ю часть Дворянской родословной книги Нижегородской губернии.

Доктору В.Н. Золотницкому была выдана медаль за участие в деятельности Общества Красного Креста во время русско-японской войны 1904–1905 гг., а именно за организацию курсов для сестер милосердия, где он читал лекции.

С 1906 г. В.Н. Золотницкий состоял врачом-консультантом сормовских рабочих от больничных касс

Невозможно обойти вниманием еще одну сто-

рону деятельности В.Н. Золотницкого. На исходе XIX столетия в Нижнем Новгороде начался подъем противоалкогольного движения. Особый нижегородский ярмарочный комитет попечительства о народной трезвости стал инициатором создания музея по борьбе с пьянством на территории Нижегородской ярмарки, которая определила образ жизни, характер Нижнего Новгорода на десятилетия. В год ярмарку посещало до 5 миллионов человек. Здесь днем всякий, кому нужно было купить, находил то, что требовалось, а всякий, кому нужно было продать, находил покупателя. Ночью кутежи, пьяные застолья, непомерное возлияние, разврат и проматывание капиталов. Именно поэтому музей по борьбе с пьянством был организован на Нижегородской ярмарке.

Созданию музея предшествовало открытие временной противоалкогольной выставки в период работы ярмарки летом 1909 г. Всего за время выставки ее посетило 6522 человека, в том числе 4505 взрослых и 2017 подростков. Состав посетителей был разнообразен: приказчики, рабочие, женщины, служащие в конторах, крестьяне, учащиеся. На выставке устраивались и популярные чтения с «волшебным фонарем». Лектором был В.Н. Золотницкий. Чтения имели большой успех, их посетило 2756 человек, в среднем по 306 человек на каждом.

В.Н. Золотницкий, помимо пропаганды идей трезвости, вместе с врачами Н.А. Грациановым, А.С. Пальмовым, А.А. Бедриным и другими проводил изучение причин развития алкоголизма и пьянства в Нижнем Новгороде.

Проблема борьбы с туберкулезом также волновала В.Н. Золотницкого, как и многих передовых людей российского общества того времени.

На рубеже XIX-XX веков туберкулез в дореволюционной России был поистине бичом для народа. Количество больных исчислялось миллионами: ежегодно умирали сотни тысяч людей всех возрастов, сословий и званий.

В начале XX века Нижегородская губерния занимала одно из первых мест в России по заболеваемости туберкулезом (560 на 100 тысяч населения). В губернии не было ни одного учреждения, в котором больные туберкулезом могли бы получить медицинскую помощь.

На V Съезде врачей и представителей земств Нижегородской губернии, проходившем в 1910 г., В.Н. Золотницкий выступил с докладом «О туберкулезе в Нижегородской губернии», в котором подчеркнул важность борьбы с этим заболеванием. Владимир Николаевич отметил широкое распространение туберкулеза среди населения губернии, в частности в среде рабочих промышленных предприятий и кустарных промыслов, что было обусловлено «крайне неблагоприятными условиями их существования, отсутствием охраны труда и медицинской помощи, до невозможности скверным состоянием жилищ, распространением сифилиса и алкоголизма». Одной из причин, способствую-



щих распространению туберкулеза, В.Н. Золотницкий считал низкий культурный уровень рабочих.

В.Н. Золотницкий предлагал ряд мер борьбы с туберкулезом: поднять экономическое благосостояние населения, улучшить питание, жилищные условия, оздоровить почву, воду, а также учить население грамоте, широко знакомить его с туберкулезом, для чего издавать брошюры, листовки, читать населению лекции и т.п.

По итогам доклада В.Н. Золотницкого было решено ежегодно организовывать 20 апреля День народной лепты в пользу больных туберкулезом — День белой ромашки (в России, как и в странах Западной Европы, символом борьбы с туберкулезом стала белая ромашка — знак чистого дыхания легких).

В.Н. Золотницкий предложил также записать в решения V Съезда врачей и представителей земств Нижегородской губернии пункт о необходимости организации в Нижнем Новгороде отделения Всероссийской Лиги борьбы с туберкулезом (была образована в 1909 г., деньги для лечения жертвовали состоятельные люди). Вскоре была открыта первая и долгое время единственная амбулатория для туберкулезных больных, в которой из средств Лиги больным выдавались бесплатно медикаменты. Излюбленным методом лечения были мышьяк и фосфоцид.

В 1910 г. Владимир Николаевич стал первым старшим (главным) врачом открывшегося в Ставрополе (ныне Тольятти) санатория для туберкулезных больных «Лесное». Со свойственной ему энергией, организационным талантом он горячо взялся за дело. В санатории применялись новейшие по тем временам методы лечения туберкулеза: туберкулин, электризация, кумысолечение. Имелись лаборатории и солярий. В санаторий приезжали со всей России, в основном состоятельные люди: плата за сезон равнялась 200 рублям серебром.

В 1912 г. в Нижнем Новгороде было организовано

отделение Всероссийской Лиги борьбы с туберкулезом. Впервые акция «Белый цветок» состоялась в Нижнем Новгороде 12 августа 1912 г., привлекла внимание широкой общественности города к делу борьбы с туберкулезом. В этот день в оживленных местах активисты Лиги продавали искусственные ромашки по 3 копейки за штуку. Мужчина, купивший цветок, закладывал его в петлицу, женщина украшала им платье или шляпку. Акция позволила собрать 35 тысяч рублей. На эти средства был построен санаторий в Жолнино, в открытии которого принимали большое участие врачи В.Н. Золотницкий и И.И. Сенюткин. В скором времени заработали две амбулатории, создано попечительство, выдававшее больным туберкулезом молоко, мясо и яйца.

Характеризуя В.Н. Золотницкого, следует сказать, что, где бы он ни работал, его отличала активная общественная деятельность. Владимир Николаевич являлся председателем Нижегородского научного общества врачей, членом правления Лиги борьбы с туберкулезом, Нижегородского кружка любителей социальной гигиены. Также он состоял членом многих местных благотворительных обществ, бесплатно лечил беженцев и детей.

С 1914 по 1918 гг. В.Н. Золотницкий работал врачом в двух лазаретах Нижегородского городского комитета Всероссийского союза городов, с 1918 по 1919 гг.— врачом школы II ступени, в 1919 г.— лектором красноармейского университета.

С открытием в 1920 г. медицинского факультета при Нижегородском государственном университете В.Н. Золотницкий принял участие в педагогической деятельности. С 1920 по 1929 гг. Владимир Николаевич преподавал на кафедре частной патологии и терапии, читая курс по туберкулезу. За этот период он написал семь научных статей.

Владимир Николаевич Золотницкий был не только талантливым врачом, но и неутомимым популяризатором медицинских знаний, страстным краеведом.

**112** Ma № 2 (63) 2020

С первых дней выхода газеты «Нижегородской коммуны» он готовил к публикации статьи и заметки, написанные простым языком, понятным каждому читателю. Общее число его публикаций превышает 2000.

В столичных и местных изданиях печатались статьи, библиографические обзоры, памятки В.Н. Золотницкого, затрагивающие множество тем. Вот некоторые из них: местный край и медицина; краеведение и нижегородские революционные и культурные деятели; краеведение и местные писатели.

В 1918–1922 гг. В.Н. Золотницкий написал 12 брошюр для санитарного просвещения красноармейцев и рабочих: «О воде и ее значении для здоровья человека», «Тиф брюшной, сыпной и возвратный», «Инфлюэнца, или испанская болезнь», «Кровавый понос, или дизентерия», «Цинга, или скорбут — новейшие воззрения на причину болезни, предупреждение и лечение» и др. Эти популярные брошюры были изданы массовым тиражом и распространялись среди красноармейцев (особенно на фронтах гражданской войны) и рабочих.

В местной периодической печати публиковались санитарно-просветительские и популярные статьи и заметки В.Н. Золотницкого: «В помощь глазным больным в Нижегородской губернии», «Борьба с туберкулезом в Нижегородской губернии» и др. Владимир Николаевич издал книгу «Советы матери по вскармливанию и уходу за грудными детьми».

Представляют интерес материалы В.Н. Золотницкого, посвященные охране здоровья подростков и молодежи Нижегородского края. Это серия очерков «Беседы врача с молодежью», статья «Как предохранить детей от заражения туберкулезом», «Половая жизнь нижегородской молодежи».

Другой темой, объединяющей ряд публикаций В.Н. Золотницкого, являются краеведение, нижегородские революционные и культурные деятели. Владимир Николаевич поместил несколько статей, заметок биографического характера, связанных с именами славных деятелей революции и культуры. Ему и по характеру своей деятельности врача, и по личным мотивам приходилось встречаться, знать многих известных нижегородцев — В.Н. Фигнер, М.Г. Сажина, Б.П. Позерна, Я.М. Свердлова, Н.И. Долгополова, Н.А. Семашко. Статьи В.Н. Золотницкого отличаются фактичностью изложения и достоверностью материала.

Большое познавательное значение имеют очерки и статьи В.Н. Золотницкого, рассказывающие о писателях — А.М. Горьком, В.Г. Короленко, А.Д. Мысовской, С.И. Гриневицком. Эти публикации являются ценным материалом для изучения жизненного пути писателей-нижегородцев.

В.Н. Золотницкого интересовали и другие стороны жизни края. Об этом говорят его сообщения: «По поводу загрязнения рек вообще и Волги в частности, особенно же нефтью», «О неиспользованных богатствах фосфоритов», «Как рухнул проект постройки моста через Оку в 1895 г.», заметки о кол-

хозах, автострое, ипподроме, озеленении.

Недаром в письме В.Н. Золотницкому Нарком здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко отмечал: «...С уважением слежу за Вашей печатной деятельностью. Вы, видимо, принадлежите к числу тех редких людей, у которых энергия с годами не ослабевает. От всей души желаю, чтобы работа Ваша продолжалась и впредь также...».

Все вышеперечисленное говорит о том, что деятельность доктора В.Н. Золотницкого была многосторонней и плодотворной.

Умер Владимир Николаевич Золотницкий 18 апреля 1930 г. и был похоронен на Бугровском кладбище Нижнего Новгорода.

В коротком очерке едва ли возможно проследить весь многогранный, на протяжении десятков лет исторических перемен в стране, путь, который прошел Владимир Николаевич Золотницкий — один из известных нижегородских врачей и активных участников общественной жизни в конце XIX — первой половины XX вв.

Проходят годы, меняются поколения людей, но историко-медицинские и научно-популярные работы доктора В.Н. Золотницкого были и навсегда останутся ценнейшими источниками информации для изучения славного медицинского и культурного прошлого Нижегородского края.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Золотницкий В.Н. (11.07.1853–18.04.1930). В кн.: Семейные хроники: воспоминания и архивные поиски. Нижний Новгород: 2011; с. 242–251. Zolotnitskiy V.N. (11.07.1853–18.04.1930). V kn.: Semeynye khroniki: vospominaniya i arkhivnye poiski [In: Family chronicles: memories and archival searches]. Nizhny Novgorod: 2011; p. 242–251.
- 2. Дмитриева В.И. Владимир Николаевич Золотницкий. В кн.: Врачи-нижегородцы. Горький; 1960; с. 81–90. Dmitrieva V.I. Vladimir Nikolaevich Zolotnitskiy. V kn.: Vrachi-nizhegorodtsy [In: Nizhny Novgorod doctors]. Gorky; 1960; р. 81–90.
- **3.** В.Н. Золотницкий: некролог. *Нижегородская коммуна* 1930; 90: 4; 91: 3; 92: 4. V. N. Zolotnitsky: necrologue. *Nizhegorodskaya kommuna* 1930; 90: 4; 91: 3; 92: 4.
  - 4. Bpa4 1892; 23: 593. Vrach 1892; 23: 593.
- **5.** Золотницкий Владимир Николаевич: краткая биография. В кн.: Кто есть кто в Нижегородской области: биогр. справочник. Нижний Новгород; 2000; Вып. 2. С. 356. Zolotnitskiy Vladimir Nikolaevich: kratkaya biografiya. V kn.: Kto est' kto v Nizhegorodskoy oblasti: biogr. spravochnik [Zolotnitsky Vladimir Nikolaevich: a brief biography. In: Who is who in the Nizhny Novgorod Region: a biographical guide]. Nizhny Novgorod; 2000; Issue 2. P. 356.
- **6.** Золотницкий В.Н. О туберкулезе в Нижегородской губернии: докл. 5 Съезду врачей и представителей земств Нижегородской губ. Нижний Новгород; 1910; 15 с.: табл. Zolotnitskiy V.N. О tuberkuleze v Nizhegorodskoy gubernii: dokl. 5 S"ezdu vrachey i predstaviteley zemstv Nizhegorodskoy gub. [On tuberculosis in the Nizhny Novgorod province: report to the 5th Congress of doctors and representatives of zemstvos of the Nizhny Novgorod province]. Nizhny Novgorod; 1910; 15 p.: table.
- 7. Золотницкий В.Н. Туберкулез— чахотка как социальная болезнь и борьба с нею. М; 1922; 48 с.: ил., портр. Zolotnitskiy V.N. Tuberkulez— chakhotka kak sotsial'naya bolezn' i bor'ba s neyu [Tu-

berculosis — consumption as a social disease and the fight against it]. Moscow; 1922; 48 p.: illustration, portrait.

- **8.** «Купите белый цветок ваши копейки пойдут на борьбу с чахоткой» Вестник медицинских услуг 2015; 34–35. "Buy a white flower your pennies will go to fight consumption". Vestnik medit-sinskikh uslug 2015; 34–35.
- **9.** Мишанова М. В. Музей по борьбе с пьянством на Нижегородской ярмарке. *Нижегородский музей* 2006; 11–12: 47–49. Mishanova M. V. Museum for the fight against alcoholism at the Nizhny Novgorod Fair. *Nizhegorodskiy muzey* 2006; 11–12: 47–49.
- **10.** Павлунин А.В. Очерки истории нижегородской фтизиатрической службы. Нижний Новгород: Кварц; 2012; с. 3–6. Pavlunin A.V. Ocherki istorii nizhegorodskoy ftiziatricheskoy sluzhby [Essays on the history of the Nizhny Novgorod phthisiatric service]. Nizhny Novgorod: Kvarts; 2012; р. 3–6.
- **11.** Сведения о врачебно-санитарной организации Нижнего Новгорода. 1905; 3–4: с. 4. Svedeniya o vrachebno-sanitarnoy organizatsii Nizhnego Novgoroda [Information about the medical and sanitary organization of Nizhny Novgorod]. 1905; 3–4: р. 4.
- **12.** Уткина Н.А. Нижегородский мусейон: основание. История возникновения и деятельности музеев в г. Нижнем Новгороде в 1860-х 1917 гг. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ; 2017; с. 267–271. Utkina N.A. Nizhegorodskiy museyon: osnovanie. Istoriya vozniknoveniya i deyatel'nosti muzeev v g. Nizhnem Novgorode v

- 1860-kh 1917 gg [Nizhny Novgorod museon: foundation. The history of the emergence and activity of museums in Nizhny Novgorod in the 1860s 1917]. Nizhny Novgorod: Nizhni Novgorod University Press; 2017; p. 267–271.
- **13.** Фонд В.Н. Золотницкого, хранящийся в Литературном музее, филиале МБУК «Государственный ордена Почета музей А.М. Горького». Fond V.N. Zolotnitskogo, khranyashchiysya v Literaturnom muzee, filiale MBUK "Gosudarstvennyy ordena Pocheta muzey A.M. Gor'kogo" [Fund V.N. Zolotnitsky, stored in the Literary Museum, a branch of the MBUK "State Order of Honor A.M. Gorky Museum"].
- **14.** Чижова Е.А. Страницы жизни и деятельности В.Н. Золотниц-кого (к 150-летию со дня рождения). Нижегородский медицинский журнал 2004; 1: 150–153. Chizhova E.A. Pages of life and activity of V.N. Zolotnitsky (on the occasion of his 150th birthday). Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal 2004; 1: 150–153.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Е.А. Чижова**, заведующий учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

#### Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova\_e@pimunn.net

**114 №** № 2 (63) 2020

# для авторов от редакции

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ»

(составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

#### ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Полный текст статьи на русском языке должен быть представлен в формате MS Word и сопровождаться сканированной копией **первой страницей статьи с подписью всех авторов** (в формате \*.pdf или \*.jpeg)

Рукопись статьи должна быть напечатана 14 шрифтом через 2 интервала, размер бумаги — A4 (210х295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста.

Статьи принимаются по электронной почте **medalmanac@pimunn.ru** 

Название файла должно состоять из фамилии автора и города. *Например, "Иванов\_Н.Новгород.doc".* 

#### ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи на русском и английском языках, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 2) УДК и Шифр специальности ВАК; 3) инициалы и фамилии авторов на русском и английском языках; 4) колонтитул (сокращенный заголовок) из 5-6 слов для помещения на странице журнала; 5) информацию об источниках финансирования; 6) сообщение о возможном конфликте интересов ученые степени, 7) информацию об авторах: инициалы и фамилии, звания, должности и место работы всех авторов 8) фамилию, имя, отчество, e-mail, и мобильный телефон автора, ответственного за связь с редакцией;. Пример титульного листа размещен на сайте журнала

Резюме на русском и английском языках печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем не менее 250 слов. На этой же странице помещаются ключевые слова (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

**Текст.** Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (от 15 до 25 тысяч знаков с пробелами). Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации,

по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В работе должна использоваться международная система единиц СИ.

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Цель исследования»; 2. «Материалы и методы»; 3. «Результаты»; 4. «Обсуждение»; 5. «Заключение»; 6. «Литература». Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в один, т.е. «Результаты и обсуждение».

Обзорная статья должна включать не менее 50 литературных источников — большая часть этих источников не должна быть не старше 5 лет. Книги, тезисы и авторефераты литературой не считаются.

**Введение.** Кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования.

**Цель статьи.** Содержит 2–3 предложения, в которых сформулировано какую проблему или гипотезу решает автор и с какой целью.

Материалы и методы. Включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов, с разбивкой их по полу и возрасту, если требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное непатентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения. Данный раздел должен содержать максимальную информацию — это необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследовате-

Для авторов от редакции MA № 2 (63) 2020 **115** 

лями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ.

Здесь указывается соблюдение этических принципов (как местных, так и международных: соблюдение этических принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных; Хельсинская декларация; информированное согласие больного).

В конце раздела "Материалы и методы» обязательным является выделение подраздела «Статистическая обработка данных». В начале подраздела необходимо указать программу и её версию, использованную для статистической обработки данных (SPPS Statistics, Statistica, MatLab и т.п.). Далее подробно перечисляются методы статистической обработки и в каком виде представлены данные (M±m, где M среднее арифметическое, т — стандартное отклонение; Ме — медиана и т.д.). В обязательном порядке указываются критерии, по которым оценивали значимость полученных результатов, а также методы определения соответствия выборки нормальному распределению. Методы статистики должны быть использованы корректно и обосновано. Необходимым является указание уровня значимости (например, р  $\leq 0.05$ ).

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности. Никаких литературных ссылок. Данные приводятся очень четко, в виде коротких описаний с графиками, таблицами и рисунками.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

**Заключение.** В одном-двух предложениях подвести итог проделанной работы: что получено, о чем это может свидетельствовать или что может означать, чему служит и какие раскрывает возможности. Отразить перспективы использования результатов.

**Иллюстрации.** Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с указанием номера рисунка, с объяснением значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям нужно указывать сте-

пень увеличения. В тексте статьи, в левом поле, квадратом выделяется место, где следует разместить рисунок. Внутри квадрата обозначается номер рисунка.

Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате TIFF, с разрешением не менее 300 dpi. Диаграммы — в EXCEL или WORD с сохранением данных.

**Таблицы.** Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур даются в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

#### БИБЛИОГРАФИЯ И ОБРАЗЦЫ ОФОРМЛЕНИЯ ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером с указанием **DOI** (если таковой имеется). Нумерация осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Индекс **DOI** вы можете узнать на сайте CrossRef (http://www.crossref.org/).

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать (как часто встречается) один обзор, где они были упомянуты. Включайте в статью ссылки на работы, на которых действительно основывалось Ваше исследование. Убедитесь, что Вы полностью собрали весь материал по Вашей теме, а не просто полагаетесь на проверенных экспертов или отдельные предложения. Избегайте излишнего самоцитирования и излишнего цитирования работ из того же региона.

Библиографический список — это, предпочтительно, статьи в журналах не старше 5 лет.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в MEDLINE (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Образцы оформления литературы выложены на сайте журнала www.medalmanac.ru

**116 Ма** № 2 (63) 2020 E.A. Чижова