

ISSN 1997-7689

№1 (66)
2021

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



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

УЧРЕДИТЕЛИ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

ООО "Группа "Ремедиум"

ИЗДАТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.ru

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — Н.А. Яркова

Литературный редактор — О.В. Хлющева

Корректор — Н.Ф. Мартынова

Художественный редактор, дизайнер,

администратор сайта — О.А. Салмина

Переводчик — Е.А. Захарова

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Выходит раз в три месяца

Цена свободная

© МА 2021

Заказ № 15

Дата выхода в свет 29.03.2021
Усл. печ. л. 10,23 Тираж 370 экз.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благодарова 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 России

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

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

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

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)

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

Ковалишенин 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» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава 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, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНХ Минздрава России (Казань)

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

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

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

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 иммунологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

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

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

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

Маджидова 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)

Розин 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 физиологической физиологии (Москва)

Солонина 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 НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

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

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 рентгеноэндоскопической диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

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

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

FOUNDERS

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

 **Limited company "The Remedium Group"**

PUBLISHER

Privolzhsky Research Medical University, Ministry
of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.ru

EDITORIAL STAFF

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

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

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

All rights reserved.

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

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

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

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

© **MA** 2021

Order No. 15

Publication date for the journal is 29.03.2021

Conv. printer's sheets is 10,23

Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, DSc, 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, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University
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., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head Department of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University
Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod
Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Kovalishina O.V., MD, DSc, 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, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University
Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University
Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University
Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University
Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

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

Обзоры

- Влияние современной цифровой среды на психическое здоровье (обзор) 6**
А.А. Коновалов, Е.Д. Божкова

Reviews

- Impact of the modern digital environment on mental health (review)..... 6**
A.A. Konovalov, E.D. Bozhkova

Оригинальные исследования

- Система поддержки принятия врачебных решений в прогнозировании тяжести хронической сердечной недостаточности 16**
О.В. Фатенков, В.А. Дьячков, А.О. Рубаненко, О.А. Рубаненко, А.Е. Рябов, Ю.В. Щукин
- Влияние гипергликемии в I триместре беременности на риск развития макросомии плода 24**
В.Н. Покусаева, В.Ю. Амалицкий, А.С. Огарева, А.С. Кривенко

Original research

- Medical decision-support system in estimation of chronic heart failure severity..... 16**
O.V. Fatenkov, V.A. Dyachkov, A.O. Rubanenko, O.A. Rubanenko, A.E. Ryabov, Y.V. Shchukin
- The effect of the first-trimester pregnancy hyperglycemia on the risks of developing fetal macrosomia..... 24**
V.N. Pokusaeva, V.Y. Amalitskiy, A.S. Ogareva, A.S. Krivenko

Современные методы диагностики и лечения

- Показатели уровня магния в крови при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин репродуктивного возраста 29**
М.С. Селихова, А.А. Смольянинов
- Оценка динамики интенсивности болевого синдрома у больных с синдромом «пылающего рта» в зависимости от выбора комплексной терапии 34**
Н.В. Тиунова, Е.А. Дурново, Е.Н. Жулев, О.А. Петрова, А.Н. Некрасов
- Влияние озонотерапии на биоценоз влагалища и клинику заболевания у пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом и неспецифическим вагинитом..... 40**
Г.О. Гречканев, Т.В. Котова, Т.С. Качалина, Т.М. Мотовилова, Н.П. Углонова, Н.Н. Никишов, Х.М. Кlemente, А.С. Коротков

Modern diagnostic methods and treatment

- Indicators of blood magnesium in inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age..... 29**
M. S. Selikhova, A. A. Smolyaninov
- Assessment of the dynamics of the intensity of pain syndrome in patients with the syndrome of "burning mouth" depending on the choice of complex therapy 34**
N.V. Tiunova, E.A. Durnovo, E.N. Zhulev, O.A. Petrova, A.N. Nekrasov
- Effect of ozone therapy on the vaginal biocenosis and disease clinic in patients with genitourinary menopausal syndrome and nonspecific vaginitis..... 40**
G.O. Grechkanev, T.V. Kotova, T.S. Kachalina, T.M. Motovilova, N.P. Uglanova, N.N. Nikishov, H.M. Klemente, A.S. Korotkov

Социальные проблемы здоровья

- Стратегии совладания со стрессом юношей-старшеклассников с разными вариантами развития мужской идентичности 45**
Л.Э. Семенова

Social health problems

- Strategies for coping with stress in high school boys with different options for the development of masculine identity 45**
L.E. Semenova

Случай из практики

Опыт применения ингибитора JAK-киназ в сочетании с низкими дозами преднизолона в лечении тяжелой коронавирусной инфекции..... 52

А.А. Туличев, Б.О. Марасанов, И.С. Авилкин, Е.В. Макарова, С.С. Пластинина

Опыт применения фавипиравира у пациентов с COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией57

Е.В. Королева, Н.Ю. Григорьева, И.С. Петелина, Т.В. Королева

Case from practice

Experience with JAK kinase inhibitor prescribing in combination with low doses of prednisolone in the treatment of severe coronavirus infection 52

A.A. Tulichev, B.O. Marasanov, I.S. Avilkin, E.V. Makarova, S.S. Plastinina

Experience of Favipiravir use in patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular pathology57

E.V. Koroleva, N.Yu. Grigorieva, I.S. Petelina, T.V. Koroleva

В помощь исследователю

Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных 64

А.П. Баврина

To help the researcher

Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data 64

A.P. Bavrina

В помощь практическому врачу

Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиций международных и российских рекомендаций) 74

Е.В. Макарова, Л.В. Тюркова, Н.А. Любавина

To help the practitioner

The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations)..... 74

E.V. Makarova, L.V. Tyurikova, N.A. Lyubavina

Знаменательные даты

Notagium — дань уважения (памяти профессора И.А. Левина) 83

Е.А. Чижова, И.Л. Шливно, И.А. Клеменова

ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ЦИФРОВОЙ СРЕДЫ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ОБЗОР)

УДК 616.89:004.738.5

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение;

14.02.02 — эпидемиология;

19.00.04 — медицинская психология;

14.01.06 — психиатрия

Поступила 24.12.2020

А. А. Коновалов, Е. Д. Божкова

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

Влияние цифровых устройств на психическое здоровье активно изучается с начала 1990-х годов, и умеренное использование цифровой среды было признано позитивным в этом отношении. Однако в 2000-х годах доказано, что растущее использование цифровых сетей наносит ущерб психическому здоровью.

Предложены концепция зависимости от цифровых технологий и концепция их чрезмерного использования. Терминология изменений ментального здоровья под влиянием цифровой среды пребывает в процессе становления, унификация отсутствует. Ни одна из концепций не дает четкой трактовки этиопатогенеза расстройств, наблюдаемых при использовании цифровых устройств.

Созданы различные анкеты для самооценки использования интернета, но ни одна из них не признана «золотым стандартом». Несмотря на наличие множества клинических проявлений патологического влияния цифровой среды на психическое здоровье, диагностические критерии разработаны только в отношении игрового расстройства. Признается, что стандартизацию диагностических и лечебных критериев расстройств, связанных с проблемным или чрезмерным использованием цифровой среды, еще только предстоит провести.

Мероприятия, направленные на профилактику и лечение расстройств, связанных с использованием цифровой среды, варьируют от ограничения экранного времени и оказания психологической поддержки до открытия в некоторых странах центров помощи при цифровой зависимости. Превентивные меры предпринимаются как компаниями-разработчиками, создающими приложения для контроля экранного времени, так и на государственном уровне. В последнем случае усилия направляются на формирование онлайн-культуры, обучение правилам безопасного использования цифровой среды, ограничение времени, проводимого несовершеннолетними в онлайн-играх.

Ключевые слова: интернет-ассоциированные расстройства; интернет-зависимость; проблемное использование технологий; превентивная медицина.

IMPACT OF THE MODERN DIGITAL ENVIRONMENT ON MENTAL HEALTH (REVIEW)

A. A. Konovalov, E. D. Bozhkova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The impact of digital devices on mental health has been actively studied since the early 1990s and moderate use of the digital media has been found to be beneficial in this regard. However, in the 2000s, the growing use of digital media was proven to be damaging to mental health.

The concept of digital addiction and the concept of their overuse are proposed. The terminology of changes in mental health under the influence of the digital media is evolving, there is no unification. None of the concepts provide a clear interpretation of the etiopathogenesis of disorders associated with the use of digital devices.

Various questionnaires for self-assessment of Internet use have been created, but none of them is recognized as the "gold standard". Despite of many clinical manifestations of the pathological influence of the digital media on mental health,

diagnostic criteria have been developed only for gambling disorder. It is recognized that the standardization of diagnostic and treatment criteria for disorders associated with problematic or overuse of the digital media are going to be carried out.

Interventions to prevent and treat digital use disorders range from screen time restrictions and psychological support to digital addiction care centers in some countries. Preventive measures are being taken both by the development companies that create screen time applications and at the government level. In the latter case, the efforts are directed to the formation of online culture, teaching the rules of safe use of the digital media, limiting the time spent by minors in online games.

Keywords: internet addiction; internet related disorders; problem technology use; preventive medicine.

ВВЕДЕНИЕ

За период с 2000 до 2017 г. время, проводимое в виртуальном пространстве, увеличилось более чем в 5 раз — с 3,3 до 17,8 ч в неделю [1]. По данным на 2014 г., распространенность смартфонов как наиболее эффективного средства доступа к цифровой среде составляла от 41% в Китае до 84% в Южной Корее. В США с 2008 по 2018 г. количество пользователей программ-мессенджеров (Viber, WhatsApp) и видеоконтента (Youtube и т.п.) выросло более чем в 5 раз [2].

Влияние факторов информационной среды увеличивается с такой скоростью, что детальное и системное изучение их воздействия на индивидуальное и общественное здоровье существенно запаздывает.

Наличие этого влияния признано достаточно давно, с 1980-х годов, однако было изучено больше в части физического воздействия (электромагнитные поля, воздействие на органы чувств, опорно-двигательную систему, последствия гиподинамии). Описана соответствующая профессиональная патология, утверждены СанПиН 2.2.2/2.4.1340–03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы», разработаны меры профилактики, лечения и реабилитации.

Воздействие собственно информационных потоков (их содержания и интенсивности) на психическое здоровье изучено в меньшей степени. Научное видение влияния цифровых технологий на психическое здоровье претерпело существенную эволюцию, хотя данная тема возникла лишь в последнем десятилетии прошлого века [3–6].

В 1990-х годах обсуждались преимущественно положительные эффекты внедрения цифровых технологий для социальной интеграции детей и взрослых. Прежде всего имелись в виду высокая скорость распространения и копирования цифровой информации, легкость внедрения и выраженное влияние на психические функции в целях лечения и реабилитации [7–10]. Социальные сети обеспечивают безопасность, комфортность общения и отсутствие стигматизации. Это особенно важно на территориях, где доступность психолого-психиатрической помощи снижена в силу удаленности или, в последнее время, в связи с противоэпидемическими мерами по COVID-19.

Однако все чаще предметом дискуссий становится очевидная корреляция между использованием технологий и проблемами психического здоровья, в особенности у детей и подростков [3, 4, 11–14]. Американская академия педиатрии в 2019 г. опубликовала обзор рисков чрезмерного использования цифровых технологий для когнитивного, вербального и социально-эмоционального развития детей [15].

Проблема признана и на межгосударственном уровне. В отчете Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) за 2018 г. выделен принцип «структурированного и ограниченного» использования интернета, с предупреждением, что неконтролируемое пребывание в Сети может негативно сказаться на психическом благополучии. В указанном отчете также отмечен общий рост использования интернета детьми школьного возраста в период с 2010 по 2015 г. на 40% [16].

КОНЦЕПЦИЯ «ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»

В ряде исследований [17–19] установлено, что неконтролируемое по времени и содержанию контента использование цифровых устройств негативно влияет на развитие личности, ее социальное, психическое и физическое благополучие и способно привести к появлению симптомов зависимости.

Интернет-зависимость (internet addiction) как диагноз была предложена К. Young, M.D. Griffiths с середины 1990-х [18, 20–24] и приобрела особую актуальность с появлением в 2009 г. крупных международных социальных сетей — Facebook, LiveJournal, Instagram и т.д. [25, 26].

Некоторые ученые называют интернет-зависимость «эпидемией XXI века» [27] и утверждают, что чрезмерное использование интернета с раннего возраста может нести непрогнозируемые последствия [28–30].

Исследования выявили существенные различия в распространенности интернет-зависимости в различных культурных группах. Социологическое исследование в Турции в 2012 г. показало, что высоко-религиозные люди использовали интернет гораздо меньше и только для поиска информации [31, 32].

Системный обзор 2015 г. [25] отразил связь между основными социальными и психологическими потребностями и зависимостью от социальных сетей,

где эти потребности реализуются намного легче, чем в реальной жизни. Приводятся факты, что женщины чаще злоупотребляют социальными сетями, а мужчины — интернет-играми [33].

Обнаружена достоверно более высокая распространенность психических заболеваний и потребления психоактивных веществ среди интернет-геймеров по сравнению с профессиональными игроками в настольные игры [34, 35].

Киберсексуальная зависимость описана как разновидность сексуальной зависимости, реализуемой в виртуальной среде, с риском серьезных негативных последствий для психического, социального и финансового благополучия [36, 37].

Ряд врачей и психологов рекомендовали добавить диагноз «зависимость от социальных сетей» (или аналогичный) в статистические классификаторы [38–40]. Однако сам термин «зависимость» в отношении чрезмерного использования цифровых технологий неоднократно критиковался психологами [6, 41–44] за негативную коннотацию и проведение параллелей с употреблением психоактивных веществ, что может повлечь за собой стигматизацию.

Приводятся доводы в пользу более мягкой трактовки чрезмерного использования смартфонов как «проблемного использования», а не зависимости [45–47].

В отдельных случаях высказывается мнение о необходимости кардинального переосмысления интернет-зависимостей и признания интернета новой всемирной социальной средой, в которой некоторые ранее осуждаемые типы поведения следуют считать нормой [48].

Из-за отсутствия консенсуса, а иногда и явных противоречий концепций диагностика и методы лечения находятся на низком уровне, что провоцирует растущее общественное беспокойство по поводу очевидного негативного влияния цифровой среды (включая социальные сети, смартфоны и видео-игры), а также делает невозможным системные профилактические мероприятия [6, 49].

Однако, несмотря на активную полемику, в «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» (DSM-5) не конкретизированы рубрики, связанные с использованием цифровой среды [35, 50]. В последнюю редакцию Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, МКБ-11, была включена лишь зависимость от компьютерных игр (интернет-гейминг) [51, 52]. Притом даже эта диагностическая категория подверглась критике за потенциальную стигматизацию профессиональных игроков [53].

Пока не достигнут консенсус по вопросу выделения прочих зависимостей, невозможна разработка стандартов медицинской помощи и даже клинических рекомендаций [54]. Между тем, в отсутствие согласованных мер профилактики интуитивные меры проти-

водействия, к примеру, полное лишение цифровых устройств или отказ от них, могут иметь крайне негативные последствия в таких областях, как обучение и социализация [55].

КОНЦЕПЦИЯ «ЧРЕЗМЕРНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ»

К настоящему времени установлена статистическая связь количества времени, проводимого за экраном цифровых устройств, с различными проблемами со здоровьем, включая избыточный вес, неправильное питание, симптомы депрессии и снижение качества жизни [56]. Напротив, умеренное использование цифровых медиа дает преимущества молодым людям в плане социальной интеграции, снижения депрессии и ощущения общего благополучия [49, 57].

Исследование среди городских подростков в Китае [58] показало, что более четверти их проводят перед экраном более 2 ч в день, что вытесняет полезную учебную и физическую активность (гипотеза вытеснения — displacement hypothesis). Увеличение «экранного времени» способствовало повышенному риску депрессии, тревоги и суицида.

Доказано, что одновременное использование нескольких цифровых потоков, широко известное как многозадачность (multitasking), прямо связано с депрессивными симптомами, тревожностью, импульсивностью и невротизмом [59]. Предполагается, что работа в режиме многозадачности снижает когнитивные способности внимания и памяти, так как мозг, в отличие от цифровых устройств, не способен к такому режиму работы [60, 61].

В обзоре 2018 г. показано, что дети и подростки из семей с низким доходом тратят до трех часов в день больше на общение с цифровыми устройствами, чем сверстники из семей с более высоким доходом, и имеют более высокие риски психических заболеваний [62].

Крупномасштабное исследование «гипотезы Златовласки» (гипотеза оптимального времени использования цифровых устройств), проведенное в Великобритании в 2017 г. [63], привело к выводу, что общение с цифровыми медиа может иметь некую «оптимальную точку» с балансом негативных последствий и позитивных эффектов.

FoMO (Fear of Missing Out) — «синдром упущенной выгоды» — описанное в ряде статей разрушительное поведенческое явление — страх упустить новости, вызывающее эмоциональный стресс. Выявлена прямая корреляция между количеством учетных записей, имеющихся у человека, и его уровнем тревожности и депрессии [34].

Международные оценки распространенности чрезмерного использования интернета значительно различаются по странам. В частности, мета-анализ 2014 г. по 31 стране показал, что общая распростра-

ненность во всем мире составила всего 6%, но безусловно выше среди детей и подростков [64].

Таким образом, изучение научных работ последнего десятилетия демонстрирует, что терминология изменений ментального здоровья при использовании цифровой среды находится на этапе становления, весьма многообразна и не унифицирована. Используется ряд концептуальных терминов: «цифровая зависимость», «интернет-зависимость», «избыточное экранное время», «проблемное использование технологий» или «чрезмерное использование технологий», в зависимости от изучаемой цифровой среды (компьютер, смартфон, игровые консоли и т.д.). Однако ни одна из концепций не дает однозначного понимания этиопатогенеза наблюдаемых расстройств, что, безусловно, затрудняет выделение их как самостоятельной нозологической единицы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЦИФРОВОЙ СРЕДЫ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

«Систематизированная карта обзоров психического здоровья 2019 года» демонстрирует явную связь между некоторыми типами проблемного использования интернета и расстройствами (депрессия, тревога, враждебность, агрессия и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СДВГ) [4, 65].

В статье R.A. Davis за 2016 г. [3] определены преимущества и проблемы психического здоровья подростков в контексте общения с цифровыми медиа. Ключевым фактором признан способ использования социальных сетей, а не продолжительность. Снижение настроения и эмоционального фона было обнаружено в большей мере у подростков, которые пребывали в социальных сетях пассивно. Обнаружена U-образная зависимость с повышенным риском депрессии как при низком, так и при высоком уровне использования [66].

Статистическая связь между СДВГ и интенсивностью потребления цифрового контента подтверждена в нескольких проспективных исследованиях [67, 68].

Анкетирование и опрос 2336 корейских школьников показали тесную связь тяжелой и умеренной интернет-зависимости с агрессией, причем этот эффект был выраженнее у мальчиков [69].

Анализ китайской социальной сети WeChat в 2018 г. выявил связь психопатологической симптоматики с чрезмерным использованием платформы, однако подчеркнуто, что доминирующей причиной были мотивация и «модели использования», а не время работы с системой [70].

Британское исследование с участием 1479 человек в возрасте от 14 до 24 лет сравнило психологические эффекты крупнейших социальных сетей: Facebook, Instagram, Snapchat, Twitter и YouTube. В результате YouTube оказался единственной сетью с положительным эффектом, а худший эффект имел Instagram. Ис-

следование заключило, что хотя Instagram имеет некоторые положительные психологические эффекты (самовыражение, самоидентификацию), но они перевешиваются отрицательными, особенно в отношении нарушений сна и астенизации из-за FoMO — страха упущенной выгоды [71].

В отчете, опубликованном в 2018 г. в журнале Clinical Psychological Science [72], были представлены результаты опроса 506 тысяч американских старшеклассников. Обнаружено, что потребление цифрового контента в ущерб «неэкранной жизни» (личное общение, спорт, домашние задания) прямо связано с показателями депрессивных симптомов, агрессии и суицидального поведения (суицидальные мысли, планирование и попытки суицида), особенно среди девочек [73].

Связь между биполярным расстройством и использованием технологий была исследована в ходе опроса «Компьютеры и поведение человека», включившего 84 респондента. Опрос выявил заметные различия в характере использования технологий, и авторы пришли к выводу, что у пациентов с биполярным расстройством цифровые технологии способны как положительно, так и негативно влиять на психическое здоровье [74].

Мультицентровое исследование, проведенное в США в 2019 г., также обнаружило связь между социальными сетями и депрессией в подростковом возрасте. Сделан вывод, что постоянный контакт с идеализированными образами снижает самооценку большинства подростков, вызывает и усиливает депрессию, тяжесть которой зависит от времени, проводимого в сети [65, 75].

Как отдельный патогенный феномен выделяется кибертравля (cyberbullying), подразумевающая диффамацию, запугивание и преследование в социальных сетях. Жертвы подвержены депрессии, имеют низкую самооценку, суицидальные мысли, пониженную мотивацию, эмоциональные реакции [76, 77]. Согласно данным проекта Kids Online, частота кибербуллинга среди детей в возрасте от 8 до 16 лет в семи европейских странах увеличилась с 8 до 12% в период с 2010 по 2014 г. [78].

К настоящему времени разработаны различные методологии оценки патологического использования интернета, в основном анкеты для самооценки, но ни одна из них не получила всеобщего признания в качестве «золотого стандарта». Только в отношении игрового расстройства Американская психиатрическая ассоциация и Всемирная организация здравоохранения в МКБ-11 разработали диагностические критерии [50, 51].

В целом, несмотря на большое количество исследований, признается, что стандартизацию диагностических и лечебных критериев расстройств, связанных с проблемным или чрезмерным использованием цифровой среды, еще только предстоит провести [79, 80].

СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Имеющиеся тактики, мнения и рекомендации весьма многообразны и основаны на элиминации или снижении воздействия факторов влияния цифровой среды на психическое здоровье.

Американская академия педиатрии (AAP) и Канадское педиатрическое общество разработали рекомендации для семей по безопасному использованию электронных устройств, ограничивающие экранное время двумя часами в сутки [15, 81].

Однако ряд психологов подвергли критике подобные ограничения, как не основанные на фактических данных [82]. В обзоре Управления исследований ЮНИСЕФ за 2017 г. рекомендовано не вводить общие ограничения по экранному времени, а работать в индивидуальном режиме с теми, у кого возникают проблемы с психическим здоровьем [5].

В рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность лекарственных средств не доказана [80]. Исследование, проведенное в 2016 г. с участием 901 подростка, показало, что неспецифическая методика психологической осознанности (mindfulness) эффективна в предотвращении и лечении проблемного использования интернета [83].

В парламентском отчете Великобритании за 2019 г. первоочередными факторами для развития «цифровой устойчивости» детей и подростков признаны осведомленность и поддержка родителей [84, 85].

В большинстве стран лечение интернет-ассоциированных расстройств организовано в рамках действующей системы психологической и психиатрической помощи [23, 26, 80]. Лишь Китай и Южная Корея расценили «цифровую зависимость» как вызов общественному здоровью и открыли специализированные центры — 300 в Китае и 190 в Южной Корее [49].

Неправительственные организации и волонтерские движения также участвуют в организации помощи людям, чрезмерно использующим цифровые технологии, посредством семинаров и телефонной поддержки [7, 8], например, Американская академия педиатрии [15] и Американская академия психиатрии [35].

Цифровые технологии сами по себе открыли большие возможности для оказания психиатрической поддержки в интернете. Были обнаружены преимущества компьютеризированной когнитивно-бихевиоральной терапии депрессии и тревоги. Потенциальные преимущества включают «гибкость, интерактивность и спонтанный характер мобильной связи в поощрении постоянного и непрерывного доступа к медицинской помощи за пределами клинических условий» [9, 86].

Было показано, что онлайн-вмешательство, осно-

ванное на принципе осознанности (mindfulness), также оказывает положительное влияние в отношении снижения психологического стресса и депрессии [83, 87].

Разработаны приложения для смартфонов в целях коррекции психического здоровья, использующие методы когнитивно-бихевиоральной терапии с положительным эффектом в отношении снижения тревожности и депрессии [88].

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ СО СТОРОНЫ РАЗРАБОТЧИКОВ ЦИФРОВОЙ СРЕДЫ

Некоторые технологические компании внесли изменения, направленные на смягчение неблагоприятных последствий чрезмерного использования их платформ.

Крупнейшая социальная сеть Китая WeChat ограничила количество времени, проводимого детьми за онлайн-игрой, одним часом в день для детей до 12 лет и двумя часами в день для детей от 13 до 18 лет [89].

В 2018 г. Alphabet Inc. выпустила обновление для смартфонов Android, в том числе приложение панели управления, позволяющее пользователям устанавливать ограничения использования приложений [90]. Alphabet инвестировала также в платформу по дистанционной психологической помощи при угрозе психическому здоровью — quartethealth.com [91].

Инвесторы Apple заявили в 2018 г., что «как контент, так и время, проводимое в телефонах, должны регулироваться в интересах молодежи». Они призвали компанию принять меры до вмешательства государственных органов [92]. В результате Apple включила в операционную систему iOS 12-й версии приложение для оценки и контроля «экранного времени» [93].

В декабре 2017 г. администрация крупнейшей социальной сети Facebook признала, что пассивное использование социальных сетей наносит вред психическому здоровью, и предложила правительствам регулировать этот вопрос [94]. В январе 2018 г. в платформу были внесены серьезные изменения, чтобы повысить вовлеченность пользователей, что является весьма спорным с точки зрения увеличения «экранного времени» [95].

В 2018 г. Facebook и Instagram объявили о новых инструментах, которые, по их утверждениям, могут помочь при чрезмерном использовании их продуктов [96]. В 2019 г. Instagram, в отношении которого была доказана потенциальная зависимость [97], начал внесение существенных изменений в платформу [98].

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО УРОВНЯ

В отчете журнала Lancet по глобальному психическому здоровью и устойчивому развитию от 2018 г.

оценены как преимущества, так и вред технологий для психического здоровья, и ведущее значение отведено государственным мерам [43].

Лидерами в законодательном регулировании и продвижении государственных мер являются страны, сосредоточившие производство цифровых устройств — Китай, Южная Корея и Япония, начавшие системно реагировать на риски цифрового общества в отношении психического здоровья.

Министерство культуры Китая еще в 2006 г. приняло ряд мер в области общественного здравоохранения для решения проблем, связанных с играми и интернетом. В 2007 г. для несовершеннолетних была внедрена «Система по борьбе с зависимостью от онлайн-игр», ограничивающая их использование 3 ч или меньше в день [99]. В 2013 г. министерство также предложило «План комплексной программы профилактики игровой зависимости несовершеннолетних от онлайн-игр», чтобы обнародовать результаты исследований, в частности, по диагностическим методам и вмешательствам [100].

В 2018 г. Министерство образования Китая объявило, что будут введены новые правила, чтобы еще больше ограничить время, проводимое несовершеннолетними в онлайн-играх [11, 79].

В правительстве Южной Кореи восемь министерств участвуют в формировании государственной политики в сфере профилактики проблемного использования цифровых технологий и игровых расстройств. Министерство науки и информационных технологий координирует информационные кампании, образовательные мероприятия, консультационные центры для молодежи и продвижение онлайн-культуры [90].

В Японии в 2008 г. был принят Закон о создании среды, обеспечивающей безопасное использование интернета для молодежи, с целью продвижения кампаний по повышению осведомленности молодых людей навыкам безопасного использования интернета [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние цифровых устройств на психическое здоровье активно изучается с начала 1990-х годов параллельно с развитием всемирной сети Интернет. Признано, что умеренное использование цифровой среды оказывает позитивное влияние на психическое здоровье.

Однако уже в 2000-х годах научные данные свидетельствовали, что распространение цифровых сетей и их разнообразие способны нанести и все чаще наносят ущерб психическому здоровью.

В настоящее время основной акцент сделан на формах «проблемного» использования цифровой среды, среди которых концептуально выделяются «цифровая зависимость» и «чрезмерное использование технологий». Врачами, психологами и социо-

логами описан ряд патологических форм, в зависимости от доминирующего содержания цифрового контента и интенсивности его использования. Ежегодное количество публикаций по этим темам постоянно растет.

Подчиняясь давлению со стороны общественности и научной среды, ряд крупных технологических компаний объявили о стратегиях снижения рисков использования цифровых технологий и внесли изменения в свои продукты, тем самым фактически признав их потенциальную вредоносность.

Тем не менее на основе изученного мирового опыта приходится констатировать, что рост в данной научной сфере носит скорее количественный, а не качественный характер.

До настоящего времени не проведено четкого разграничения между полезным и патологическим использованием продуктов цифровой индустрии, нет утвержденных, а тем более общепринятых диагностических критериев, клинических рекомендаций и стандартов лечения. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-5) и международная классификация болезней не включают диагнозы для проблемного использования интернета, социальных сетей и цифровых средств массовой информации.

Профилактика и реабилитация при патологическом использовании цифровой среды в условиях отсутствия консенсуса по вопросам этиологии и патогенеза также практически не стандартизированы.

В качестве причин называется, с одной стороны, общественное убеждение в позитивном влиянии цифровой среды, которое можно описать как «цифровое очарование». Также неоспоримо влияние «цифрового лобби», нацеленного на максимизацию продаж производимых продуктов и платформ.

С другой стороны, исследователи до настоящего времени не уверены в природе причинно-следственных связей между использованием цифровой среды и последствиями для психического здоровья, в зависимости от исходного психического состояния конкретного человека, используемых программных средств и количества «экранного времени».

Указанные факты позволяют предположить, что истинные причины и природа патогенного влияния цифровой среды до сих пор не установлены. Это нацеливает на необходимость дальнейшего концептуального осмысления взаимодействия человека и цифровой среды не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне, с использованием междисциплинарного подхода.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящего обзора.

Источник финансирования. Проведение настоящего обзора осуществлено на личные средства авторов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cole J. *The 2018 digital future report: surveying the digital future*. Los Angeles: USC Annenberg School Center for the Digital Future; 2018.
2. Mak K.K., Lai C.M., Watanabe H., Kim D.I., Bahar N., Ramos M., Young K.S., Ho R.C., Aum N.R., Cheng C. Epidemiology of internet behaviors and addiction among adolescents in six Asian countries. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17(11): 720–728, <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0139>.
3. Davis R.A. A cognitive-behavioral model of pathological Internet use. *Comput Hum Behav* 2001; 17(2): 187–195, [https://doi.org/10.1016/S0747-5632\(00\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S0747-5632(00)00041-8).
4. Dickson K., Richardson M., Kwan I., MacDowall W., Burchett H., Stansfield C., Brunton G., Sutcliffe K., Thomas J. *Screen-based activities and children and young people's mental health: a systematic map of reviews*. London: EPPI-Centre, Social Science Research Unit, UCL Institute of Education, University College London; 2019; URL: http://eppi.ioe.ac.uk/cms/Portals/0/PDF%20reviews%20and%20summaries/Systematic%20Map%20of%20Reviews%20on%20Screen-based%20activities_08.01.19.pdf?ver=2019-01-29-155200-517.
5. Kardefelt Winther D. *How does the time children spend using digital technology impact their mental well-being, social relationships and physical activity?* UNICEF. Office of Research-Innocenti; 2017; URL: <https://www.unicef-irc.org/publications/925-how-does-the-time-children-spend-using-digital-technology-impact-their-mental-well.html>.
6. Ryding F.C., Kaye L.K. "Internet addiction": a conceptual minefield. *Int J Ment Health Addict* 2018; 16(1): 225–232, <https://doi.org/10.1007/s11469-017-9811-6>.
7. *ADHD and learning disabilities directory: ADD coaches, organizers, doctors, schools, camps*. URL: <https://directory.additudemag.com>.
8. *ADHD resource center*. ADHD Australia; 2019; URL: <https://web.archive.org/web/20190109195622/https://www.adhdaustralia.org.au/resources-online>.
9. Seko Y., Kidd S., Wiljer D., McKenzie K. Youth mental health interventions via mobile phones: a scoping review. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17(9): 591–602, <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0078>.
10. Taylor J.L., Dove D., Veenstra-VanderWeele J., Sathe N.A., McPheeters M.L., Jerome R.N., Warren Z. *Interventions for adolescents and young adults with autism spectrum disorders*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107275>.
11. *A new notice from China's Ministry of Education, and its impact on games*. Niko Partners; 2018; URL: <https://nikopartners.com/a-new-notice-from-chinas-ministry-of-education-and-its-impact-on-games>.
12. Crone E., Konijn E. Media use and brain development during adolescence. *Nat Commun* 2018; 9(1): 588, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03126-x>.
13. Pantic I. Online social networking and mental health. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17(10): 652–657, <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0070>.
14. Radesky J.S., Christakis D.A. Increased screen time: implications for early childhood development and behavior. *Pediatric Clinics of North America* 2016; 63(5): 827–839, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.06.006>.
15. Koriath T. *Family Media Plan helps parents set boundaries for kids*. AAP News; 2018; URL: <https://www.aappublications.org/news/2016/10/21/MediaParents102116>.
16. Cornford K. *Children & young people's mental health in the digital age*. 2018; URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Children-and-Young-People-Mental-Health-in-the-Digital-Age.pdf>.
17. Ellis D.A. Are smartphones really that bad? Improving the psychological measurement of technology-related behaviors. *Comput Hum Behav* 2019; 97: 60–66, <https://doi.org/10.1016/j.chb.2019.03.006>.
18. Griffiths M.D., Kuss D.J., Billieux J., Pontes H.M. The evolution of Internet addiction: a global perspective. *Addict Behav* 2016; 53: 193–195, <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.11.001>.
19. La Barbera D., La Paglia F., Valsavoia R. *Social network and addiction*. *Stud Health Technol Inform* 2009; 144: 33–36.
20. Beales K., MacDonald F., Bartlett V., Bowden-Jones H. *Are we all addicts now? Digital dependence*. Liverpool University Press; 2017.
21. Kuss D.J., Griffiths M.D. Social networking sites and addiction: ten lessons learned. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(3): 311, <https://doi.org/10.3390/ijerph14030311>.
22. Young K. *Caught in the net: how to recognize the signs of Internet addiction and a winning strategy for recovery*. New York: Wiley; 1998.
23. Young K. Internet addiction: evaluation and treatment. *BMJ* 1999; 7: 351–352, <https://doi.org/10.1136/sbmj.9910351>.
24. Young K. The evolution of Internet addiction. *Addict Behav* 2017; 64: 229–230, <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.05.016>.
25. Andreassen C.S. Online social network site addiction: a comprehensive review. *Curr Addict Rep* 2015; 2(2): 175–184, <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0056-9>.
26. Kuss D.J., Griffiths M.D. Online social networking and addiction — a review of the psychological literature. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(9): 3528–3552, <https://doi.org/10.3390/ijerph8093528>.
27. Christakis D.A. Internet addiction: a 21st century epidemic? *BMC Medicine* 2011; 8: 61, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-61>.
28. Barry C.T., Sidoti C.L., Briggs S.M., Reiter S.M., Lindsey R.A. Adolescent social media use and mental health from adolescent and parent perspectives. *J Adolesc* 2017; 61: 1–11, <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2017.08.005>.
29. Cooper A. *Groundbreaking study examines effects of screen time on kids*. CBS News; 2018; URL: <https://www.cbsnews.com/news/groundbreaking-study-examines-effects-of-screen-time-on-kids-60-minutes>.
30. Miller D. *The anthropology of social media*. *Scientific American Blog Network*; 2018; URL: <https://blogs.scientificamerican.com/observations/the-anthropology-of-social-media/>.
31. Charlton J.P., Soh P.C.H., Ang P.H., Chew K.W. Religiosity, adolescent internet usage motives and addiction. *Inf Commun Soc* 2013; 16(10): 1619–1638, <https://doi.org/10.1080/1369118x.2012.735251>.
32. Sanaktekin O.H., Aslanbay Y., Gorgulu V. The effects of

religiosity on internet consumption. *Inf Commun Soc* 2011; 16(10): 1553–1573, <https://doi.org/10.1080/1369118x.2012.722663>.

33. Hawi N., Samaha M. Identifying commonalities and differences in personality characteristics of internet and social media addiction profiles: traits, self-esteem, and self-construal. *Behav Inf Technol* 2019; 38(2): 110–119, <https://doi.org/10.1080/0144929x.2018.1515984>.

34. Bakken I.J., Wenzel H.G., Götestam K.G., Johansson A., Øren A. Internet addiction among Norwegian adults: a stratified probability sample study *Scand J Psychol* 2009; 50(2): 121–127, <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00685.x>.

35. Parekh R. Internet gaming. The American Psychiatric Association; 2019; URL: <https://www.psychiatry.org/patients-families/internet-gaming>.

36. Griffiths M. Sex on the internet: observations and implications for internet sex addiction. *J Sex Res* 2001; 38(4): 333–342, <https://doi.org/10.1080/00224490109552104>.

37. Stein D.J., Hollander E., Rothbaum B.O. *Textbook of anxiety disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2010; p. 359.

38. Pontes H.M., Kuss D.J., Griffiths M.D. Clinical psychology of Internet addiction: a review of its conceptualization, prevalence, neuronal processes, and implications for treatment. *Neurosci Neuroeconomics* 2015; 4: 11–23, <https://doi.org/10.2147/nan.s60982>.

39. Shaw M., Black D.W. Internet addiction. *CNS Drugs* 2008; 22(5): 353–365, <https://doi.org/10.2165/00023210-200822050-00001>.

40. Van den Eijnden R.J., Lemmens J.S., Valkenburg P.M. The social media disorder scale. *Comput Hum Behav* 2016; 61: 478–487, <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.038>.

41. Gainsbury S.M. Online gambling addiction: the relationship between internet gambling and disordered gambling. *Curr Addict Rep* 2015; 2(2): 185–193, <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0057-8>.

42. Parashar A., Varma A., Block J.J. Behavior and substance addictions: is the world ready for a new category in the DSM-V? *CNS Spectr* 2007; 12(4): 257–259, <https://doi.org/10.1017/s109285290002099x>.

43. Patel V., Saxena S., Lund C., Thornicroft G., Baingana F., Bolton P., Chisholm D., Collins P.Y., Cooper J.L., Eaton J., Herrman H., Herzallah M.M., Huang Y., Jordans M.J.D., Kleinman A., Medina-Mora M.E., Morgan E., Niaz U., Omigbodun O., Prince M., Rahman A., Saraceno B., Sarkar B.K., De Silva M., Singh I., Stein D.J., Sunkel C., Unützer J. The Lancet commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018; 392(10157): 1553–1598, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31612-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31612-x).

44. Starcevic V., Billieux J. Does the construct of Internet addiction reflect a single entity or a spectrum of disorders? *Clin Neuropsychiatry* 2017; 14: 5–10.

45. Billieux J. Problematic mobile phone use: a literature review and a pathways model. *Curr Psychiatry Rev* 2012; 8(4): 299–307, <https://doi.org/10.2174/157340012803520522>.

46. Elhai J.D., Dvorak R.D., Levine J.C., Hall B.J. Problematic smartphone use: A conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology. *J Affect Disord* 2017; 207: 251–259, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.030>.

47. Panova T., Carbonell X. Is smartphone addiction really an addiction? *J Behav Addict* 2018; 7(2): 252–259, <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.49>.

48. Musetti A., Corsano P. The Internet is not a tool: reappraising the model for internet-addiction disorder based on the constraints and opportunities of the digital environment. *Front Psychol* 2018; 9: 558, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00558>.

49. Sharma M.K., Palanichamy T.S. Psychosocial interventions for technological addictions. *Indian J Psychiatry* 2018; 60(Suppl 4): S541–S545.

50. Petry N.M., Rehbein F., Gentile D.A., Lemmens J.S., Rumpf H.J., Mößle T. An international consensus for assessing Internet gaming disorder using the new DSM-5 approach. *Addiction* 2014; 109(9): 1399–1406, <https://doi.org/10.1111/add.12457>.

51. *Addictive behaviours: gaming disorder*. World Health Organization; 2018; URL: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/gaming-disorder>.

52. *ICD-11 for Mortality and Morbidity statistics*. 6C51 Gaming disorder. World Health Organization; 2018; URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1448597234>.

53. Aarseth E., Bean A., Boonen H., Colder Carras M., Coulson M., Das D., Deleuze J., Dunkels E., Edman J., Ferguson C., Haagsma M., Helmersson Bergmark K., Hussain Z., Jansz J., Kardefelt-Winther D., Kutner L., Markey P., Nielsen R., Prause N., Przybylski A., Quandt T., Schimmenti A., Starcevic V., Stutman G., Van Looy J., Van Rooij A. Scholars open debate paper on the World Health Organization ICD-11 Gaming Disorder proposal. *J Behav Addict* 2017; 6(3): 267–270, <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.088>.

54. Grant J.E., Chamberlain S.R. Expanding the definition of addiction: DSM-5 vs. ICD-11. *CNS Spectr* 2016; 21(4): 300–303, <https://doi.org/10.1017/s1092852916000183>.

55. Hsin C.T., Li M.C., Tsai C.C. The influence of young children's use of technology on their learning: a review. *Educ Technol Soc* 2014; 17(4): 85–99.

56. Stiglic N., Viner R.M. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ Open* 2019; 9(1): e023191, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023191>.

57. Romano M., Osborne L.A., Truzoli R., Reed P. Differential psychological impact of Internet exposure on Internet addicts. *PLoS One* 2013; 8(2): e55162, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055162>.

58. Cao H., Qian Q., Weng T., Yuan C., Sun Y., Wang H., Tao F. Screen time, physical activity and mental health among urban adolescents in China. *Prev Med* 2011; 53(4–5): 316–320, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.09.002>.

59. Uncapher M.R., Lin L., Rosen L.D., Kirkorian H.L., Baron N.S., Bailey K., Cantor J., Strayer D.L., Parsons T.D., Wagner A.D. Media multitasking and cognitive, psychological, neural, and learning differences. *Pediatrics* 2017; 140(Suppl 2): S62–S66, <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758d>.

60. Huber J. *How does media multitasking affect the mind?* Scope; 2018; URL: <https://scopeblog.stanford.edu/2018/10/29/how-does-media-multitasking-affect-the-mind>.

61. Uncapher M.R., Wagner A.D. Minds and brains of media multitaskers: Current findings and future directions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(40): 9889–9896, <https://doi.org/10.1073/pnas.1611612115>.

62. Odgers C. Smartphones are bad for some teens, not all. *Nature* 2018; 554(7693): 432–434, <https://doi.org/10.1038/d41586-018-02109-8>.
63. Przybylski A.K., Weinstein N. A Large-Scale Test of the Goldilocks Hypothesis. *Psychological Science* 2017; 28(2): 204–215, <https://doi.org/10.1177/0956797616678438>.
64. Cheng C., Li A.Y. Internet addiction prevalence and quality of (real) life: a meta-analysis of 31 nations across seven world regions. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17(12): 755–760, <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0317>.
65. Hoge E., Bickham D., Cantor J. Digital media, anxiety, and depression in children. *Pediatrics* 2017; 140(Suppl 2): S76–S80, <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1758g>.
66. Reid Chassiakos Y.L., Radesky J., Christakis D., Moreno M.A., Cross C. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics* 2016; 138(5): e20162593, <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2593>.
67. Kooij J.J.S., Bijlenga D., Salerno L., Jaeschke R., Bitter I., Balázs J., Thome J., Dom G., Kasper S., Nunes Filipe C., Stes S., Mohr P., Leppämäki S., Casas M., Bobes J., McCarthy J.M., Richarte V., Kjems Philipsen A., Pehlivanidis A., Niemela A., Styr B., Semerci B., Bolea-Alamanac B., Edvinsson D., Baeyens D., Wynchank D., Sobanski E., Philipsen A., McNicholas F., Caci H., Mihailescu I., Manor I., Dobrescu I., Saito T., Krause J., Fayyad J., Ramos-Quiroga J.A., Foeken K., Rad F., Adamou M., Ohlmeier M., Fitzgerald M., Gill M., Lensing M., Motavalli Mukaddes N., Brudkiewicz P., Gustafsson P., Tani P., Oswald P., Carpentier P.J., De Rossi P., Delorme R., Markovska Simoska S., Pallanti S., Young S., Bejerot S., Lehtonen T., Kustow J., Müller-Sedgwick U., Hirvikoski T., Pironi V., Ginsberg Y., Félegyházy Z., Garcia-Portilla M.P., Asherson P. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 2019; 56: 14–34, <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>.
68. Krull K. *Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents, clinical features and diagnosis*. UpToDate; 2019; URL: https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis?sectionName=Diagnosis%20in%20adolescents&-topicRef=8349&anchor=H830607539&source=see_link#-H830607539.
69. Kim K. Association between Internet overuse and aggression in Korean adolescents. *Pediatr Int* 2013; 55(6): 703–709, <https://doi.org/10.1111/ped.12171>.
70. Montag C., Becker B., Gan C. The multipurpose application WeChat: a review on recent research. *Front Psychol* 2018; 9: 2247, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02247>.
71. *StatusOfMind* — Social media and young people's mental health and wellbeing. Royal Society for Public Health; 2018; URL: <https://web.archive.org/web/20181125171341/https://www.rsph.org.uk/uploads/assets/uploaded/62be270a-a55f-4719-ad668c2ec7a74c2a.pdf>.
72. Twenge J.M., Joiner T.E., Rogers M.L., Martin G.N. Increases in depressive symptoms, suicide-related outcomes, and suicide rates among U.S. adolescents after 2010 and links to increased new media screen time. *Clin Psychol Sci* 2018; 6(1): 3–17, <https://doi.org/10.1177/2167702617723376>.
73. Ophir Y., Lipshits-Braziler Y., Rosenberg H. New-media screen time is not (necessarily) linked to depression: comments on Twenge, Joiner, Rogers, and Martin (2018). *Clin Psychol Sci* 2019; 8(2): 374–378, <https://doi.org/10.1177/2167702619849412>.
74. Matthews M., Murnane E., Snyder J., Guha S., Chang P., Doherty G., Gay G. The double-edged sword: a mixed methods study of the interplay between bipolar disorder and technology use. *Comput Hum Behav* 2017; 75: 288–300, <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.05.009>.
75. Boers E., Afzali M.H., Newton N., Conrod P. association of screen time and depression in adolescence. *JAMA Pediatrics* 2019; 173(9): 853–859, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1759>.
76. Almuneeff M., Anton-Erxleben K., Burton P. *Ending the torment: tackling bullying from the schoolyard to cyberspace*. United Nations. Office of the Special Representative of the Secretary-General on Violence against Children. New York: United Nations Publications; 2016; p.116.
77. Hinduja S., Patchin J.W. Cyberbullying: an exploratory analysis of factors related to offending and victimization. *Deviant Behavior* 2008; 29(2): 129–156, <https://doi.org/10.1080/01639620701457816>.
78. Steinmetz K. *Inside Instagram's war on bullying*. Time; 2018; URL: <https://time.com/5619999/instagram-mosseri-bullying-artificial-intelligence>.
79. Reid Chassiakos Y.L., Freshman B., Rubino L. *Collaboration across the disciplines in health care*. Jones & Bartlett Publishers; 2010.
80. Zajac K., Ginley M.K., Chang R., Petry N.M. Treatments for Internet gaming disorder and Internet addiction: a systematic review. *Psychol Addict Behav* 2017; 31(8): 979–994, <https://doi.org/10.1037/adb0000315>.
81. How to Make a Family Media Use Plan. American Academy of Pediatrics; 2019; URL: <https://www.healthychildren.org/English/family-life/Media/Pages/How-to-Make-a-Family-Media-Use-Plan.aspx>.
82. Ferguson C.J., Beresin E. Social science's curious war with pop culture and how it was lost: the media violence debate and the risks it holds for social science. *Prev Med* 2017; 99: 69–76, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.02.009>.
83. Gámez-Guadix M., Calvete E. Assessing the relationship between mindful awareness and problematic internet use among adolescents. *Mindfulness* 2016; 7(6): 1281–1288, <https://doi.org/10.1007/s12671-016-0566-0>.
84. Chester T., Ponnuthurai S., Roland D., Reynolds S., Moghraby O.S. Social media and young people's health. *Paediatr Child Health* 2020; 30(11): 404–406, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.08.008>.
85. *Impact of social media and screen-use on young people's health*. UK House of Commons, Science and Technology Committee; 2019; URL: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/822/822.pdf>.
86. Hollis C., Falconer C.J., Martin J.L., Whittington C., Stockton S., Glazebrook C., Davies E.B. Annual research review: digital health interventions for children and young people with mental health problems — a systematic and meta-review. *J Child Psychol Psychiatry* 2017; 58(4): 474–503, <https://doi.org/10.1111/jcpp.12663>.
87. Spijkerman M.P., Pots W.T.M., Bohlmeijer E.T. Effectiveness of online mindfulness-based interventions in improving mental health: a review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2016; 45: 102–114, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.03.009>.

88. Bakker D., Kazantzis N., Rickwood D., Rickard N. Mental health smartphone apps: review and evidence-based recommendations for future developments. *JMIR Mental Health* 2016; 3(1): e7, <https://doi.org/10.2196/mental.4984>.

89. Webb K. *Video game addiction has sparked a culture war in China — and it's having huge repercussions for the world's biggest video game maker*. Business Insider Australia; 2018; URL: <https://www.businessinsider.com.au/tencent-age-restrictions-identity-verification-china-video-games-2018-11>.

90. Haig M. *Google wants to cure our phone addiction. How about that for irony?* The Guardian; 2018; URL: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2018/may/10/google-phone-addiction-app>.

91. Monegain B. *Google invests in mental health specialist Quartet to expand machine learning team*. Healthcare IT News; 4 January 2018; URL: <https://www.healthcareitnews.com/news/google-invests-mental-health-specialist-quartet-expand-machine-learning-team>.

92. Haller S. *Warning: Apple's new Screen Time could allow your child to watch NC-17 movies*. USA Today 2018; URL: <https://www.usatoday.com/story/life/allthemoms/2018/08/27/apples-screen-time-default-let-kids-access-explicit-movies-and-books/1111575002>.

93. Ceres P. *How to use Screen Time controls on iOS12*. Wired; 2018; URL: <https://www.wired.com/story/how-to-use-screen-time-ios-12>.

94. Rajan A. *Can Nick Clegg help Facebook grow up?* BBC News; URL: <https://www.bbc.com/news/entertainment-arts-47036000>.

95. Levin S. *Facebook admits it poses mental health risk — but says using site more can help*. The Guardian; 2017; URL: <https://www.theguardian.com/technology/2017/dec/15/facebook-mental-health-psychology-social-media>.

96. Booth C. *Facebook and Instagram officially announce new tools to fight social media addiction*. The Next Web. 2018; URL: <https://thenextweb.com/facebook/2018/08/01/social-media-addiction-facebook-instagram/>.

97. Kircaburun K., Griffiths M. D. Instagram addiction and the Big Five of personality: the mediating role of self-liking. *J Behav Addict* 2018; 7(1): 158–170, <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.15>.

98. Robertson H. *Instagram hides 'likes' from more users*. Yahoo! News; 2019; URL: <https://au.news.yahoo.com/instagram-hides-likes-more-users-072428027-spt.html?guccounter=1>.

99. *State data to limit China child gamers*. BBC News; 6 September 2018; URL: <https://www.bbc.com/news/technology-45432863>.

100. King D.L., Delfabbro P.H., Doh Y.Y., Wu A.M.S., Kuss D.J., Pallesen S., Mentzoni R., Carragher N., Sakuma H. Policy and prevention approaches for disordered and hazardous gaming and internet use: an international perspective. *Prev Sci* 2018; 19(2): 233–249, <https://doi.org/10.1007/s11121-017-0813-1>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Коновалов, д.м.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ;

Е.Д. Божкова, к.м.н., и.о. заведующего кафедрой общей и клинической психологии, заведующий научной частью ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ.

Для контактов: Коновалов Алексей Андреевич,
e-mail: kononov.alex@gmail.com

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 616.12–008.46
14.01.05 — кардиология
Поступила 04.11.2020

О. В. Фатенков, В. А. Дьячков, А. О. Рубаненко, О. А. Рубаненко, А. Е. Рябов, Ю. В. Щукин
ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) предоставляет данные практическому врачу на основании анализа большого количества статистической информации.

Цель исследования — оценка тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) с помощью СППВР.

Материалы и методы. В исследование включено 150 мужчин и женщин с ХСН на фоне стабильной ишемической болезни сердца, имеющих первую или вторую степень артериальной гипертензии, средний возраст $54,7 \pm 8,52$ года. Всем пациентам выполнялись тест 6-минутной ходьбы, ЭКГ, реовазография с верхней и нижней конечностей (предплечье, голень), компьютерная объемная сфигмография с плеча и голени. По степени тяжести ХСН выделены три группы (по 50 человек в каждой): I функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, II ФК ХСН по NYHA, и III ФК ХСН по NYHA.

Результаты. Выявленные у пациентов изменения отражают сосудистую компенсацию при развитии ХСН, адаптацию к новым условиям гемодинамики. Однако, взятые по отдельности, данные сфигмографии и реовазографии обладают 54–82% специфичностью и чувствительностью (по разным методам и группам) по сравнению со взятыми за эталон общеклиническими методиками установления тяжести ХСН. В соответствии с полученными данными мы предлагаем объединить регистрацию ЭКГ, апекс-, реовазограммы и объемной сфигмограммы с верхних и нижних конечностей в СППВР для оценки функционального класса у пациентов с ХСН.

Заключение. Объединение вышеуказанных методик в СППВР повысило точность распознавания тяжести ХСН до более чем 90%. Описанная методика может применяться в оценке эффективности персонализированной терапии у таких больных.

Ключевые слова: система поддержки принятия решений; прогнозирование; сфигмография; реография; электрокардиография; хроническая сердечная недостаточность.

MEDICAL DECISION-SUPPORT SYSTEM IN ESTIMATION OF CHRONIC HEART FAILURE SEVERITY

O. V. Fatenkov, V. A. Dyachkov, A. O. Rubanenko, O. A. Rubanenko, A. E. Ryabov, Y. V. Shchukin
SamSMU, Samara

The Medical Decision Support System (MDSS) provides data to the practitioner based on the analysis of a large amount of statistical information.

The aim of the study was to assess the severity of chronic heart failure (CHF) using MDSS.

Materials and methods. The study included 150 men and women with CHF associated with stable coronary heart disease, with the first or second degree of arterial hypertension, mean age 54.7 ± 8.52 years. All patients underwent a 6-minute walk test, ECG, rheovasography of the upper and lower extremities (forearm, lower leg), computed volumetric sphygmography of a shoulder and a lower leg. According to the severity of CHF, three groups were identified (50 people in each): NYHA functional class I (FC I) CHF, NYHA functional class II (FC II) CHF, NYHA functional class III (FC III) CHF.

Results. The changes revealed in patients demonstrate vascular compensation during the development of CHF, adaptation to new hemodynamic conditions. However, taken separately, sphygmography and rheovasography data have 54–82% specificity and sensitivity (according to different methods and groups) in comparison with the general clinical methods for establishing the severity of CHF taken as a standard. In accordance with the data obtained, we propose to combine the registration of ECG, apex-, rheovasography and volumetric sphygmography from the upper and lower extremities in the MDSS to assess the functional class in patients presenting CHF.

Conclusion. The combination of the above techniques in MDSS increased the accuracy of CHF severity recognition up to more than 90%. The described technique can be used to assess the effectiveness of personalized therapy in such patients.

Key words: clinical decision-support system, prognosis, sphygmography, rheography, electrocardiography, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются лидирующей причиной смертности населения во многих странах мира [1]. Наиболее важной стратегией снижения риска развития ССЗ стало проведение первичной профилактики, которую следует признать эффективным средством, позволяющим при коррекции наиболее значимых факторов риска предотвратить до 80% случаев этих заболеваний [1] и снизить смертность от ишемической болезни сердца как минимум вдвое [2]. Кроме того, вышеуказанный подход способствует сокращению затрат на лечение пациентов [2].

С целью реализации данного подхода необходимо внедрение в клиническую практику четкой диагностической и прогностической концепции для оценки степени риска развития ССЗ. Однако, как известно, принятие верных решений в медицине в большинстве случаев затруднено в связи с многообразием факторов и признаков большинства заболеваний и их взаимодействий. В то же время обработка значительного количества информации врачом-кардиологом часто осложнена ввиду различных объективных и субъективных причин. Недостаточность знаний, ограниченность временных ресурсов, отсутствие возможности привлечь компетентных экспертов, неполнота информации о состоянии пациента — все это в итоге может стать причиной врачебных ошибок.

В такой ситуации большое значение приобретают так называемые интеллектуальные системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), призванные обеспечить улучшение качества оказания медицинских услуг в лечебных учреждениях. СППВР позволяет использовать полученные данные для оказания помощи практическому врачу в принятии решения и обеспечивает его поддержкой на основании анализа большого количества статистической информации.

Диагностические методы, используемые в приборах клинического мониторинга, должны обеспечивать непрерывность регистрации биологических сигналов (биосигналов) в реальном масштабе времени при высокой достоверности получаемых показателей. Биосигналы представляют собой физиче-

ские проявления физиологических процессов человека, которые могут быть измерены и представлены в удобном для обработки виде при помощи электронных средств (например, в виде величины электрического напряжения или тока). Наибольшую информативность и диагностическую значимость имеют переменные биосигналы, характеризующие функционирование сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как известно, часто встречаются в клинической практике, и наличие данного синдрома обуславливает увеличение смертности, инвалидизации, а также значительное повышение стоимости лечения. Клинические методы определения тяжести ХСН хорошо известны, но обладают некоторыми ограничениями. С их помощью невозможно оценить работу сосудистой системы, представляющую собой важный компонент адаптации данных пациентов к заболеванию. В то же время методы ультразвуковой диагностики состояния сосудистого звена обладают довольно большой вариабельностью. В связи с этим по-прежнему актуальным представляется совместное использование у данных пациентов таких методов исследования, как реография (РГ) и сфигмография (СГ) для оценки тяжести ХСН.

Цель исследования — оценка тяжести ХСН с помощью систем поддержки принятия врачебных решений.

Для создания автоматизированной программы принятия решения нами проведено объединение основных инструментальных параметров деятельности сердечно-сосудистой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 150 мужчин и женщин с ХСН на фоне стабильной ишемической болезни сердца, имеющих первую или вторую степень артериальной гипертензии и подписавших протокол информированного согласия на участие в исследовании, средний возраст составил $54,7 \pm 8,52$ года.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 75 лет; наличие подтвержденной хронической ИБС и артериальной гипертензии 1–2-й степени, ХСН I–III функциональных классов (ФК) по NYHA.

Критерии исключения: наличие нестабильной сте-

нокардии без тенденции к стабилизации на фоне интенсивной медикаментозной терапии; не корригуемые медикаментозно нарушения ритма и проводимости: атриовентрикулярные блокады II степени и более и феномен Фредерика, синдром слабости синусового узла; наличие гемодинамически значимых врожденных или приобретенных пороков сердца; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии; сахарный диабет.

Помимо общеклинического обследования (в том числе с использованием шкалы ШОКС) и эхокардиографии, всем пациентам выполнены тест 6-минутной ходьбы по стандартной методике [3], электрокардиография, РГ с верхней и нижней конечности (предплечье, голень), компьютерная объемная СГ

с плеча и голени (запись осуществлялась на приборе Арехан).

По степени тяжести ХСН пациенты разделены на три группы (по 50 человек в каждой): группа 2 — I ФК ХСН по NYHA, группа 3 — II ФК, группа 4 — III ФК. В качестве сравнения использовались показатели 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу (группа 1), средний возраст $48,6 \pm 6,78$ года.

По таким клинико-анамнестическим показателям, как пол и возраст, достоверных различий между группами пациентов выявлено не было (табл. 1). Пациенты с III ФК ХСН (группа 4) имели более высокий ФК стабильной стенокардии, у них чаще встречались перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая болезнь почек, нарушения ритма.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель		Группа 1 (контроль), n=50	Группа 2 (I ФК ХСН), n=50	Группа 3 (II ФК ХСН), n=50	Группа 4 (III ФК ХСН), n=50
Мужской пол, человек (%)		29 (58)	31 (6)	27 (54)	28 (56)
Возраст, лет (медиана, интервал 25%; 75%)		49 (41; 56)	51 (44; 59)	53 (46; 63)	56 (48; 65)
ФК стабильной стенокардии, человек (%)	I	–	12 (24)	3 (6)	0 ^{##}
	II	–	38 (76)	45 (90)	36 (72) ^{###}
	III	–	0	2 (4)	14 (28) ^{##, ###}
	IV	–	0	0	0
Перенесенный инфаркт миокарда, человек (%)		–	0	18 (36) [#]	36 (72) ^{##, ###}
AV-блокада I степени, человек (%)		–	0	0	2 (4)
Артериальная гипертензия, человек (%)	I ст.	–	15 (30)	22 (44)	17 (34)
	II ст.	–	0	6 (12) [#]	4 (8)
Хроническая болезнь почек, человек (%)	I ст.	–	0	7 (14) [#]	24 (48) ^{##, ###}
	II ст.	–	0	0	12 (24) ^{##, ###}
	III ст.	–	0	0	0
Фибрилляция предсердий, человек (%)		–	0	3 (6)	8 (16) ^{##}
Экстрасистолия, человек (%)		–	0	4 (8)	13 (26) ^{##, ###}
Фракция изгнания левого желудочка, %		64 (61,6; 66,4)	61 (59,00; 62,98)	58 (55,9; 60,2)	42 (39,6; 44,4) ^{***, ##, ###}
Фракция изгнания левого желудочка, человек (%)	50% и более	50 (100)	50 (100)	50 (100)	0 ^{***, ##, ###}
	40–49%	0	0	0	34 (68) ^{***, ##, ###}
	менее 40%	0	0	0	16 (32) ^{***, ##, ###}
КДО левого желудочка, мл		102 (92,10; 111,94)	115 (106,2; 123,8)	123 (116,2; 129,8) ^{**}	184 (176,00; 191,96) ^{***, ##, ###}
NT-proBNP, пг/мл		86 (74,1; 97,9)	118 (106,95; 129,10) [*]	235 (221,5; 248,5) ^{#, **}	469 (455,2; 482,8) ^{***, ##, ###}
Тест с 6-минутной ходьбой, м		823 (803,7; 842,4)	522 (513,6; 530,4) [*]	412 (407,7; 416,3) ^{#, **}	263 (252,7; 273,4) ^{***, ##, ###}

Примечания: * — $p_{1-2} < 0,05$, ** — $p_{1-3} < 0,05$, *** — $p_{1-4} < 0,05$, # — $p_{2-3} < 0,05$, ## — $p_{2-4} < 0,05$, ### — $p_{3-4} < 0,05$; КДО — конечно-диастолический объем.

У данных пациентов отмечались снижение фракции изгнания левого желудочка, увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка, повышение концентрации NT-proBNP и уменьшение значений теста с 6-минутной ходьбой по сравнению с пациентами с I и II ФК ХСН, а также с группой контроля (см. табл. 1).

Статистическая обработка данных была построена на непараметрических методиках с применением программы Statistica 10.0. Группы сравнивались по медиане (Med) и доверительному интервалу (25%; 75%). Все числовые данные, полученные при исследовании, проверялись визуально в среде Statistica 10.0 наложением гистограммы распределения параметра на кривую плотности вероятности нормального распределения. Было выявлено, что изученные выборки не подчинялись закону нормального распределения.

Для сравнения параметров исследуемых групп использовался критерий Крускала–Уоллиса (H-критерий). Только после того, как критерий Крускала–Уоллиса выявлял неоднородность сравниваемых совокупностей в целом, переходили к следующему этапу статистического анализа — множественным сравнениям. Для этого все выборки сравнивали попарно с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (U-критерий). Если непараметрические критерии (Крускала–Уоллиса, Вилкоксона–Манна–Уитни) показывали достоверное различие между группами, а медианы их совпадали, то сравнивались доверительные интервалы. При оценке непараметрических доверительных пределов для медиан и достоверности различий между ними исходили из 5% уровня значимости. Для изучения различия частотных характеристик (ФК стенокардии, стадия ХБП и др.) применялся критерий Колмогорова с поправкой Большева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения интегрального состояния сердечно-сосудистой системы человека мы предлагаем в состав аппаратной части включить такие элементы, как объемную сфигмографию, реографию, измерение артериального давления и ЭКГ.

При помощи объемной СГ производятся контурный анализ пульсовой волны и оценка показателей, характеризующих состояние стенки исследуемых артерий [4]. Данный метод применяется для оценки жесткости артерий у пациентов терапевтического и кардиологического профилей [4]. Как известно, артериальная жесткость во многом отражает процессы атеросклероза и артериосклероза с дальнейшим образованием атеросклеротических бляшек.

В соответствии с данными литературы, метод объемной СГ может использоваться в качестве скрининговой диагностики заболеваний сердечно-

сосудистой системы [5] с целью выявления доклинического атеросклероза, в том числе и коронарных артерий, контроля проводимого лечения и стратификации риска у пациентов с артериальной гипертензией, оценки состояния периферических артерий, в том числе кровотока в артериях ниже лодыжки [6]. Кривая объемной сфигмограммы аналогична обычной сфигмограмме.

Сотрудниками кафедры пропедевтической терапии Самарского государственного медицинского университета был предложен метод оценки вазомоторной функции эндотелия с помощью регистрации сфигмограммы локтевой артерии в состоянии покоя и в периоде реактивной гиперемии при окклюзионной пробе с расчетом градиента сосудистой реактивности, по которому можно судить о развитии дисфункции эндотелия [7], а также разработана методика анализа кривой сфигмограммы и оригинальное программное обеспечение.

Как известно, график второй производной сфигмограммы (рис. 1) содержит два постоянно выявляемых максимума, три минимума и три перехода значений через ноль, причем при многократной записи сосудистых кривых у одного и того же пациента эти характерные точки возникают в строго определенной последовательности.

Ранее уже было установлено, что пики и переходы через ноль второй производной аперикардиограммы соответствуют границам фаз сердечного цикла и изменениям внутрисердечной гемодинамики. Таким образом, пропульсивная деятельность артериальной стенки во многом коррелирует с биомеханикой миокарда (табл. 2).

В каждую фазу, зная первую, вторую производные (скорость V , 10^{-5} Па/с, и ускорение A , 10^{-5} Па/с²) и длительность (t , с), определяют мощность N , 10^{-10} Па/с³, и работу W , 10^{-10} Па/с², в каждую фазу, причем для V , A и N можно найти как средние, так и экстремальные значения. Таким образом, получаем 64 параметра (по 8 в 8 фаз) объемной сфигмограммы за сосудистый цикл. Нужно отметить, что понятие «среднее» для параметров биомеханики описывает действительно среднее значение из всех за

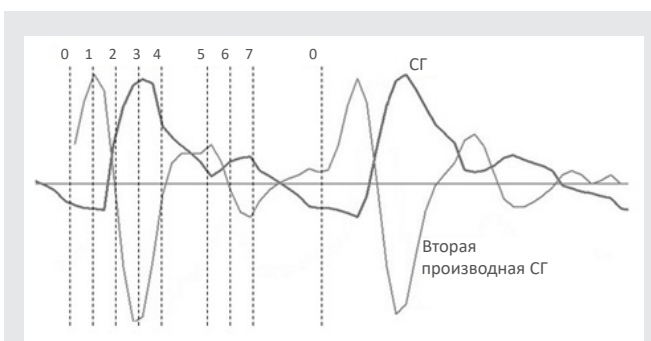


Рис. 1. Сфигмограмма и ее вторая производная

Таблица 2
Фазы сосудистого цикла по данным объемной сфигмографии

Фаза сфигмограммы	Границы фазы (точки отсчета)
Антифлаттерная (АФ)	Точка 0 – Точка 1
Быстрого притока (БП)	Точка 1 – Точка 2
Медленного притока (МП)	Точка 2 – Точка 3
Эластического компонента оттока (ЭКО)	Точка 3 – Точка 4
Мышечного компонента оттока (МКО)	Точка 4 – Точка 5
Восходящая часть дикротической волны I (ВЧДВ I)	Точка 5 – Точка 6
Восходящая часть дикротической волны II (ВЧДВ II)	Точка 6 – Точка 7
Нисходящая часть дикротической волны (НЧДВ)	Точка 7 – Точка 0



Рис. 2. Реовазограмма и ее вторая производная

Таблица 3
Фазы сосудистого цикла по данным РГ

Фаза реовазограммы	Границы фазы (точки отсчета)
Распространения пульсовой волны (РПВ)	Точка 0 – Точка 1
Фаза притока	Точка 1 – Точка 2
Фаза оттока	Точка 2 – Точка 3
Восходящая часть дикротической волны	Точка 3 – Точка 4
Нисходящая часть дикротической волны	Точка 4 – Точка 0

фазу и является уникальным для каждого пациента, никак не характеризую выборку больных в целом.

Реография, как известно, представляет собой метод исследования общего и регионарного кровотока, который основан на графической регистрации изменений электрического сопротивления тканей организма, возникающих при прохождении по ним пульсовой волны. Принципиальной физической основой данного метода является зависимость изменений сопротивления от изменений кровенаполнения в изучаемом

участке тела человека. В литературе имеются данные об использовании реографии в определении ударного объема, сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления и многих других показателей у пациентов с гипертонической болезнью [8], инфарктом миокарда [9] и иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

На кафедре пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России был предложен способ оценки эндотелиальной функции с помощью компьютерной реовазографии верхней конечности в исходном состоянии и после пробы с реактивной гиперемией с расчетом градиента сосудистого сопротивления, а также методика наложения электродов, позволяющая снизить количество артефактов и искажений полезного сигнала при регистрации реовазограмм [10]. Также был разработан метод анализа фазовой структуры сосудистого цикла большого круга кровообращения, основанный на регистрации реовазограмм верхней и нижней конечностей, с дальнейшим получением фазовой структуры реовазограммы, которая позволяет оценить функцию каждого отдела большого круга кровообращения [11]. Анализ первой и второй производных сфигмо- и реовазограмм артерий конечностей проводился с использованием программы Rheograph, также созданной на кафедре пропедевтической терапии (рис. 2, табл. 3).

Получаем 40 параметров (по 8 в 5 фаз), характеризующих сосудистый цикл посредством реовазограммы.

Включение в данную систему ЭКГ позволяет выявлять нарушения ритма и проводимости, признаки ишемии, повреждения, некроза миокарда, признаки гипертрофии камер сердца, а также проводить стратификацию риска внезапной смерти путем определения ассоциированных с ней показателей (удлинение интервала QT, синдром Бругада, синдром WPW и т.д.).

Измерение артериального давления позволяет диагностировать артериальную гипертензию, осуществлять контроль за проводимой антигипертензивной терапией, в некоторых случаях выявлять стенозирующий атеросклероз подключичных артерий (асимметрия артериального давления на обеих руках), а также измерять лодыжечно-плечевой индекс.

Сотрудниками Самарского национального исследовательского университета имени С.П. Королева разработан прибор Арехап, позволяющий одновременно регистрировать ЭКГ, апекс-, реовазограмму и объемную сфигмограмму с верхних и нижних конечностей. Прибор подключается к персональному компьютеру, и далее с помощью созданного пакета прикладных программ проводится анализ регистрируемых кривых.

Данный прибор может использоваться в рамках автоматизированного рабочего места врача-кардиолога

в соответствии с прилагаемой принципиальной схемой (рис. 3).

Как видно из представленной схемы, программно-аппаратная часть осуществляет сбор, обработку и анализ полученных данных, описанных выше. После сбора, обработки и анализа, совместив информацию с данными, введенными врачом-кардиологом, программная часть проводит общий диагностический анализ и выдает результат в удобном для восприятия виде.

У больных с компенсированной ХСН (группа 2) выявлено некоторое повышение силовых показателей сосудистой биомеханики в систолические фазы фор-

мирования дикротической волны (табл. 4, 5). При тяжелой ХСН (группы 3–4) наблюдался незначительный рост силовых параметров в систолические фазы оттока, не приводящий, однако, к нормализации диастолических показателей притока крови в сосудистое русло.

По нашему мнению, описанные изменения являются отражением сосудистой компенсации при развитии ХСН, адаптацией к новым условиям гемодинамики [12]. Однако сосудистое ремоделирование даже на этапе компенсации — это патологический процесс, не обеспечивающий нормализацию биомеханики артериального русла. При тяжелой ХСН неэффективное

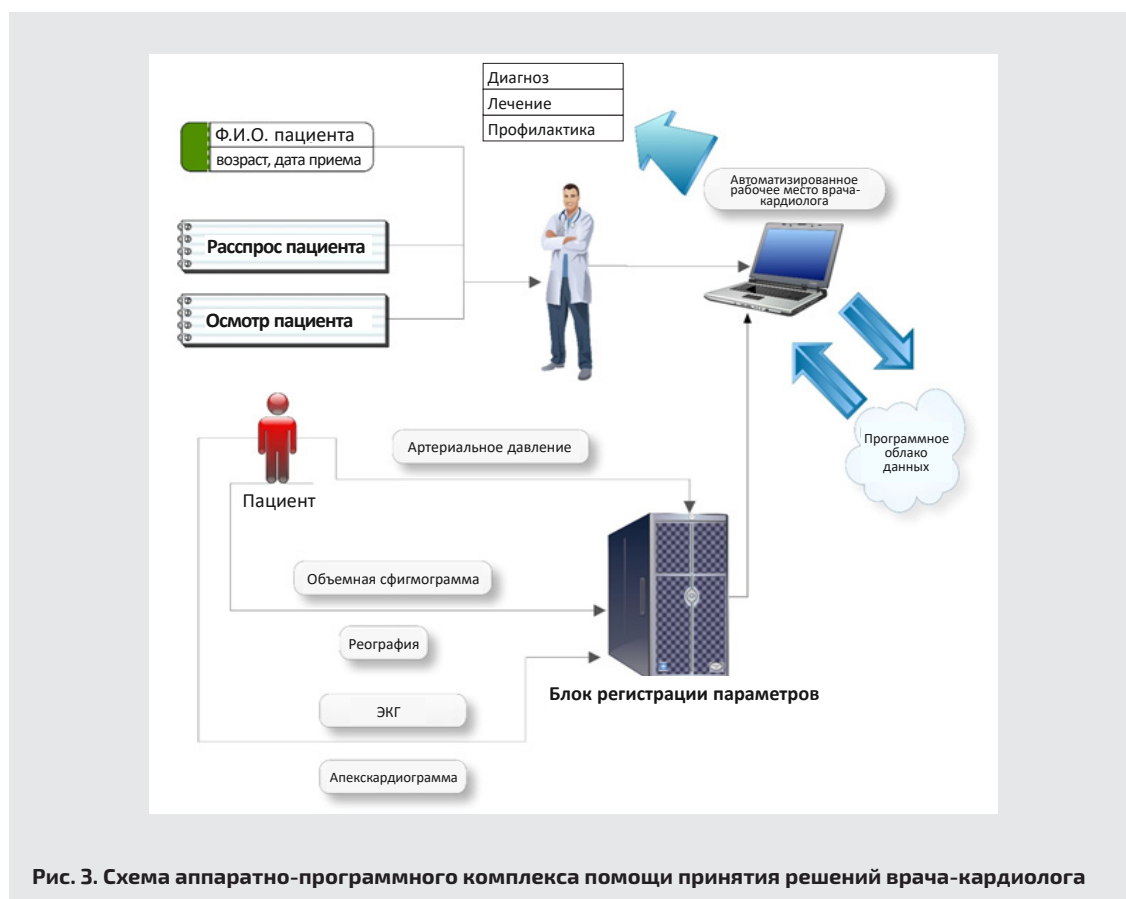


Рис. 3. Схема аппаратно-программного комплекса помощи принятия решений врача-кардиолога

Таблица 4

Среднее ускорение фаз сосудистого цикла (с плеча)
по данным объемной СГ

Фазы	Группа 1, контроль	Группа 2, ХСН I ФК	Группа 3, ХСН II ФК	Группа 4, ХСН III ФК
МКО	23,84	27,31*	26,51*	29,51**
ВЧДВ I	26,39	26,15	25,95	32,22**

Примечания: МКО — мышечный компонент оттока; ВЧДВ I — восходящая часть дикротической волны I; * — статистически значимое различие со здоровыми; ** — статистически значимое различие со здоровыми и с предыдущим функциональным классом ХСН; принят 5% уровень значимости.

Таблица 5

Средняя работа фаз сосудистого цикла (с плеча)
по данным объемной СГ

Фазы	Группа 1, контроль	Группа 2, ХСН I ФК	Группа 3, ХСН II ФК	Группа 4, ХСН III ФК
БП	23,19	20,79*	20,695*	20,81*
МП	30,56	28,05*	26,92**	25,11*

Примечания: БП — фаза быстрого притока; МП — фаза медленного притока; * — статистически значимое различие со здоровыми; ** — статистически значимое различие со здоровыми и с предыдущим функциональным классом ХСН; принят 5% уровень значимости.

повышение пропульсивной активности артериальной стенки служит проявлением развивающейся сосудистой декомпенсации [12].

Подобные изменения наблюдаются также и при анализе реовазограмм. Однако, взятые по отдельности, данные СГ и РГ обладают 54–82% специфичностью и чувствительностью (по разным методам и группам) по сравнению с принятыми за эталон общеклиническими методиками установления тяжести ХСН, что недостаточно для клинического применения [13].

Нами, совместно с сотрудниками Самарского государственного технического университета, была предложена следующая методика. В качестве исходных данных берутся выборки, содержащие значения всех параметров биомеханики по каждой анализируемой группе (здоровые, больные с ХСН). В среде MathLab представляются дифференциальный и интегральный законы распределения для каждой пары выборок (например, здоровые, группа 1, и пациенты с ИБС и ХСН II функционального класса — группа 2). Регистрируются сфигмограммы с плеча (64 параметра) и голени (еще 64), а также реовазограммы (еще дважды по 40). Итого 208 параметров по каждому больному.

Из всего этого множества отбираются те, по которым наблюдаются наибольшие отличия сравниваемых групп. Для каждой группы больных с определенным диагнозом характерен свой минимальный набор параметров для диагностики. В среде Delphi была создана программа, позволяющая загружать файлы с числовыми характеристиками СГ и РГ диагностируемых групп, строить гистограммы и интегральный закон распределения для них, находить процентное отклонение значения каждого параметра у диагностируемого пациента относительно всего диапазона значений в выборке. В автоматическом режиме по специальному алгоритму осуществляется анализ на минимальный набор параметров, необходимых для диагностики по каждой выборке. Программа устанавливает, здоров ли пациент, и, если он продиагностирован как больной, определяется форма заболевания. Данная программа используется и у пациентов с ХСН, при этом дополнительный анализ ее работы показал, что правильность распознавания тяжести данного синдрома составляет более 90%.

Ранее сотрудниками кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России были выявлены изменения по данным СГ и РГ у пациентов сердечно-сосудистого профиля (хроническая ИБС разной степени тяжести, артериальная гипертензия, аортальные пороки, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет) [12–14]. Комплексный анализ всех показателей биомеханических кривых позволит проводить дифференциальную диагностику основных сердечно-сосудистых за-

болеваний и контролировать их динамику. По нашему мнению, подобная методика особенно оправдана при скрининговом обследовании населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с полученными данными предлагаем объединить регистрацию ЭКГ, апекс-, реовазограммы и объемной сфигмограммы с верхних и нижних конечностей в систему поддержки принятия врачебных решений для определения функционального класса у пациентов с ХСН. Мы полагаем, что данная методика может успешно использоваться в оценке эффективности персонализированной терапии у данных пациентов.

Заявление о финансировании исследования и конфликте интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewallett S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Löchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2016; 37(29): 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
2. Collins M., Mason H., O'Flaherty M., Guzman-Castillo M., Critchley J., Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014; 17(5): 517–524, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1722>.
3. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. Общество специалистов по сердечной недостаточности. *Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации*. 2020; 183 с. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Natsional'noe obshchestvo po izucheniyu serdechnoy nedostatochnosti i zabolevaniy miokarda. Obshchestvo spetsialistov po serdechnoy nedostatochnosti. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii*. [Russian society of cardiology. National society of studying of heart failure and myocardial diseases. The society of specialists of heart failure. Chronic heart failure. Clinical guidelines]. 2020; 183 p.
4. Погодина М.В., Милягина И.В. Объемная сфигмография — один из значимых методов определения артериальной жесткости у больных терапевтического профиля. *Вестник Смолен-*

ской государственной медицинской академии 2017; 16(2): 101–106. Pogodina M.V., Milyagina I.V. Volume sphygmography is one of the most important methods for the determination of arterial stiffness at the patients of therapeutic profile. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2017; 16(2): 101–106.

5. Семушина Е.А., Зеленко А.В., Сиякова О.К., Щербинская Е.С. Возможности объемной сфигмографии как метода скрининговой диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский журнал* 2017; 61(3): 26–30. Semushina E.A., Zelenko A.V., Sinyakova O.K., Shcherbinskaya E.S. The possibilities of volume sphygmography as a method of screening diagnostics of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy zhurnal* 2017; 61(3): 26–30.

6. Пурьгина М.А., Милиагин В.А., Агеенкова О.А., Кохонова О.П. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) — неинвазивный метод определения атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Современные проблемы науки и образования* 2013; 4. Purygina M.A., Milyagin V.A., Ageenkova O.A., Kokhonova O.P. Cardio-ankle vascular index (CAVI) — non-invasive method for determining atherosclerotic of coronary arteries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2013; 4.

7. Гаранин А.А., Рябов А.Е., Шукин Ю.В. Способ оценки вазомоторной функции эндотелия. Патент РФ 2585163. 2015. Garantin A.A., Ryabov A.E., Shchukin Yu.V. Method for assessing vasomotor endothelial function. Patent RU2585163. 2015.

8. Думлер А.А., Подтаев С.Ю., Степанов Р.А., Фрик П.Г. Практическое применение импедансной реографии в кардиологии — новые подходы. *Альманах клинической медицины* 2016; 44(2): 179–185. Dumler A.A., Podtaev S. Yu., Stepanov R.A., Frik P.G. Practical implementation of impedance reography in cardiology — new approaches. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2016; 44(2): 179–185.

9. Мавлиев Ф.А., Назаренко А.С., Соснов Н.В. Типологические особенности вариабельности параметров кровообращения. *Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта* 2012; 9: 97–101. Mavliev F.A., Nazarenko A.S., Sosnov N.V. Typological features of variability of blood circulation parameters. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta* 2012; 9: 97–101.

10. Гаранин А.А., Шукин Ю.В., Рябов А.Е. Способ наложения электродов для регистрации реовасограмм. Патент РФ 2566924. 2014. Garantin A.A., Shchukin Yu.V., Ryabov A.E. Method for applying electrodes for rheovasogram recording. Patent RU2566924. 2014.

11. Гаранин А.А., Рябов А.Е. Способ анализа фазовой струк-

туры сосудистого цикла большого круга кровообращения. Патент РФ 2558471. 2014. Garantin A.A., Ryabov A.E. Method for analysing phase structure of vascular cycle of systemic circulation. Patent RU2558471. 2014.

12. Шукин Ю.В., Гаранин А.А., Рябов А.Е., Германов А.В. Кинетика магистральных артерий на фоне факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский альманах* 2012; 4: 130–133. Shchukin Yu.V., Garantin A.A., Ryabov A.E., Germanov A.V. Kinetics of the main arteries on the background of risk factors for cardiovascular diseases. *Meditsinskij al'manah* 2012; 4: 130–133.

13. Тараканов С.А., Кузнецов В.И., Рыжаков Н.И., Рассадина А.А., Гайдуков В.С. Датчики пульсовой волны для диагностики сердечно-сосудистой системы. *Вестник новых медицинских технологий* 2013; 1. Tarakanov S.A., Kuznetsov V.I., Ryzhakov N.I., Rassadina A.A., Gaydukov V.S. Pulse wave sensors for the diagnostics of cardiovascular system. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2013; 1.

14. Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения. *Клиницист* 2020; 14(1–2): 62–72, <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-62-72>. Kandilova V.N. Cardiac and vascular remodeling in arterial hypertension: the role of concomitant obesity. *Klinicist* 2020; 14(1–2): 62–72, <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-62-72>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.В. Фатенков, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

В.А. Дьячков, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

А.О. Рубаненко, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

О.А. Рубаненко, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

А.Е. Рябов, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Ю.В. Шукин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Для контактов: Рубаненко Анатолий Олегович,

e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА РИСК РАЗВИТИЯ МАКРОСОМИИ ПЛОДА

УДК 618.3:616.153.455

14.01.01 — акушерство и гинекология

Поступила 17.11.2020

В. Н. Покусаева, В. Ю. Амалицкий, А. С. Огарева, А. С. Кривенко

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России», Смоленск

Остается дискуссионным вопрос о гестационном сроке, когда вклад гипергликемии в формирование крупных размеров плода становится значимым.

Цель — выяснить связь диабетической гипергликемии в I триместре беременности и развития макросомии плода.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование включило в себя 425 наблюдений доношенной одноплодной беременности, без лабораторных проявлений манифестного сахарного диабета. Уровень глюкозы плазмы крови натощак оценивался посредством ферментативного глюкозооксидазного метода при постановке беременной на учет в 5–12 нед.

Результаты. Анализ уровня гликемии демонстрирует постепенное снижение концентрации глюкозы на протяжении I триместра беременности, максимальная скорость снижения отмечена после 10 нед гестации. Крупные размеры плода определены у $18,9 \pm 6,7\%$ новорожденных, чьи матери в I триместре имели концентрацию глюкозы в плазме венозной крови натощак $5,1$ ммоль/л и выше, и у $13,1 \pm 5,9\%$ с недиабетическим уровнем гликемии ($p > 0,05$). Не найдено также связи гипергликемии $5,6$ ммоль/л и выше с риском макросомии. Значимые различия проявляются лишь при уровне глюкозы $6,0$ – $7,0$ ммоль/л. При анализе не обнаружено статистически значимого критерия, позволяющего установить пороговое значение гликемии для формирования групп риска развития макросомии плода. Установлено, что при значении $4,7$ ммоль/л и ниже риск рождения крупного плода уменьшается в 3 раза.

Заключение. На протяжении I триместра беременности происходит линейное снижение уровня глюкозы, что затрудняет стратификацию групп риска развития макросомии плода, обусловленной гипергликемией матери. Критерий $5,1$ ммоль/л и выше, используемый для диагностики гестационного сахарного диабета в I триместре, не показал связи с увеличением риска рождения крупного плода при доношенной беременности.

Ключевые слова: беременность; гипергликемия; макросомия.

THE EFFECT OF THE FIRST-TRIMESTER PREGNANCY HYPERGLYCEMIA ON THE RISKS OF DEVELOPING FETAL MACROSOMIA

V. N. Pokusaeva, V. Y. Amalitskiy, A. S. Ogareva, A. S. Krivenko

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

The issue of gestational age remains controversial, while the contribution of hyperglycemia to the formation of increased fetal growth becomes significant.

Purpose — to clarify the relationship between diabetic hyperglycemia in the first trimester of pregnancy and the development of fetal macrosomia.

Materials and methods. A prospective cohort study included 425 subjects — full-term singleton pregnancies without laboratory manifestations of overt diabetes mellitus. Fasting plasma glucose was assessed using the enzymatic glucose oxidase method when a pregnant woman was registered at 5th–12th weeks.

Results. Analysis of the glycemic level demonstrates a gradual decrease in glucose concentration during the first trimester of pregnancy, the maximum rate of decrease was noted after 10 weeks of gestation. Large fetus size was found in $18.9 \pm 6.7\%$ of newborns whose mothers in the first trimester had a fasting venous blood plasma glucose concentration of 5.1 mmol/L and higher, and in $13.1 \pm 5.9\%$ with nondiabetic blood glucose level ($p > 0.05$). There was also no association between hyperglycemia of 5.6 mmol/L and higher with the risk of macrosomia. Significant differences appear only at a glucose level of 6.0 – 7.0 mmol/L. The analysis did not reveal a statistically significant criterion that allows setting the threshold value of glycemia for the formation of risk groups for the development of fetal macrosomia. It was found that at a value of 4.7 mmol/L and lower, the risk of having a large fetus decreases by 3 times.

Conclusion. During the first trimester of pregnancy, there is a linear decrease in glucose levels, it complicating the stratification of risk groups for the development of fetal macrosomia due to maternal hyperglycemia. The criterion of 5.1 mmol/L and higher, used for the diagnosis of gestational diabetes mellitus in the first trimester, did not show an association with an increased risk of having a large fetus during full-term pregnancy.

Key words: pregnancy; hyperglycemia; macrosomia.

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из наиболее частых осложнений беременности. После достижения в 2014 г. консенсуса между акушерами-гинекологами и эндокринологами по вопросу о диагностических критериях ГСД частота последнего должна была увеличиться до 14–18% [1, 2]. Данные Росстата свидетельствуют, что за последние 5 лет отмечается десятикратный прирост заболеваемости по сравнению с «доконсенсусным» периодом. Так, в 2012 г. сахарный диабет регистрировался у 0,5% родильниц, в 2018 г. — у 6,1% [3]. Однако в целом показатель остается существенно ниже реальной заболеваемости. Причиной этого могут быть недостаточный охват беременных тестированием в конце второго триместра и недоучет гипергликемии в ранние сроки беременности. В итоге диагноз устанавливается поздно или, в некоторых случаях, вообще не устанавливается.

Тем не менее известно, что гипергликемия в период беременности крайне негативно сказывается на здоровье будущего ребенка, ассоциируется с развитием ряда тяжелых акушерских осложнений, влечет за собой увеличение частоты кесарева сечения [1]. Доказано, что раннее установление диагноза и проведение адекватных диетических и терапевтических мероприятий сопровождается сокращением материнской и перинатальной заболеваемости [4–6]. В то же время следует признать, что в ранней диагностике гестационного сахарного диабета остаются нерешенные вопросы [7–10].

Учитывая достаточно высокую распространенность гипергликемии, соответствующей критериям ГСД в первом триместре, важным, с нашей точки зрения, является определение ее значимости для формирования гестационных осложнений, поскольку установление диагноза влечет за собой целый комплекс непростых для осуществления на практике мероприятий по коррекции диеты, самоконтролю уровня глюкозы крови и, возможно, инсулинотерапии.

Цель нашего исследования — выяснение связи диабетической гипергликемии в I триместре беременности с развитием макросомии плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно разработанному дизайну в 2016–2018 гг. проведено проспективное когортное исследование. Методом сплошной выборки в него были включены 649 беременных, состоявших на учете в женской консультации ОГБУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленска. Критерии включения в исследование: первый визит в женскую консультацию для постановки на учет до 12 нед беременности, отсутствие указаний на сахарный диабет 1-го и 2-го типов, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: уровни глюкозы крови, соответствующие критериям манифестного сахарного диабета, многоплодная беременность, прерывание беременности до 37 нед гестации, отказ от продолжения участия в исследовании.

Конечный анализ был проведен у 425 пациенток, удовлетворявших критериям отбора. Конечная точка в исследовании — масса плода при доношенной беременности 4000 г и более. Дизайн научной работы одобрен Этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета.

Исследование уровня глюкозы крови натощак при первом визите пациентки в женскую консультацию проводилось в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н) на базе научно-исследовательского центра Смоленского государственного медицинского университета. Ферментативный глюкозооксидазный метод анализа осуществлялся с использованием набора реактивов «ГЛЮКОЗА ДиаС» (ЗАО «Диакон ДС», Россия). Гипергликемией в первом триместре считали уровень глюкозы $\geq 5,1$ ммоль/л при исследовании плазмы крови натощак [6, 8].

Масса новорожденных измерялась при рождении на электронных весах с точностью до 10 г. Крупными оказались 66 новорожденных ($15,5 \pm 4,5\%$), массу тела 3500–3999 г имели 142 младенца ($33,4 \pm 3,9\%$), и 217 ($51,1 \pm 3,4\%$) весили менее 3500 г.

Статистический анализ проводился с использованием программы автоматизированного расчета Microsoft Excel. Сравнение количественных показателей выполнялось с помощью критериев Манна–Уитни, парного двухвыборочного t -теста для средних, χ^2 . Соответствие выборки нормальному распределению проверялось по критерию χ^2 Пирсона. В описательной статистике использовались средняя величина (M), стандартное отклонение (SD), а также отношение шансов ($ОШ$). Уровень значимости при выполнении статистического анализа определен $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование тощаковой гликемии непосредственно после постановки беременной на учет нередко (180 случаев, $42,4 \pm 3,7\%$) выявляло уровень глюкозы, соответствующий критериям ГСД. Преимущественно это были пациентки, начавшие диспансерное наблюдение и обследование в очень ранние сроки беременности (6 нед и менее).

Средний уровень тощаковой глюкозы у пациенток, обследованных в 5–6 нед гестации, составил $4,91 \pm 0,32$ ммоль/л, в 7–8 нед — $4,81 \pm 0,90$ ммоль/л, в 9–10 нед — $4,79 \pm 0,62$ ммоль/л, в 11–12 нед — $4,57 \pm 0,71$ ммоль/л. Максимальная скорость сниже-

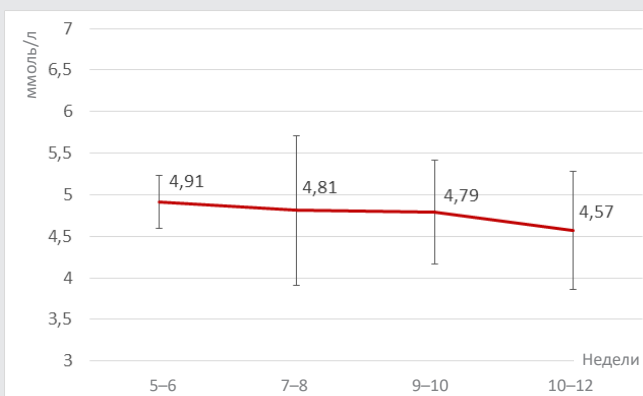


Рис. 1. Средние уровни гликемии натощак в I триместре беременности

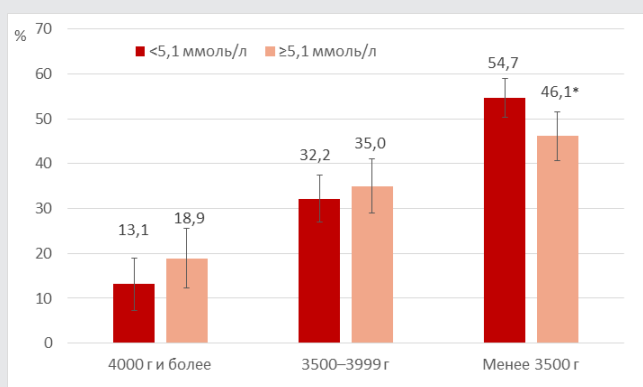


Рис. 2. Частота рождения детей с различной массой тела в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови натощак в I триместре беременности (точка отсечки 5,1 ммоль/л): * — $p < 0,05$

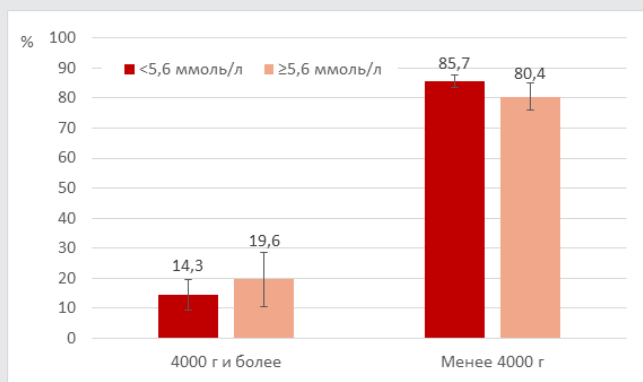


Рис. 3. Частота рождения детей с различной массой тела в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови натощак в I триместре (точка отсечки 5,6 ммоль/л)

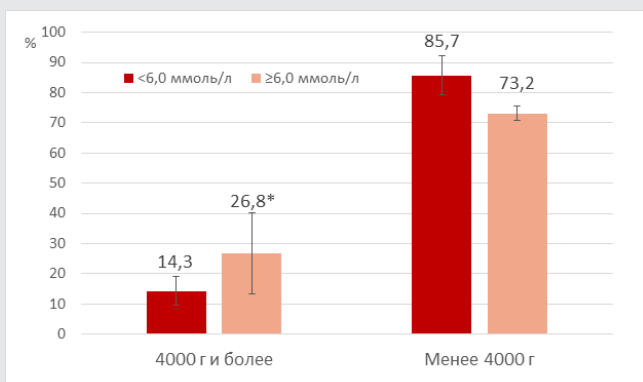


Рис. 4. Частота рождения детей с различной массой тела в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови натощак в I триместре (точка отсечки 6,0 ммоль/л): * — $p < 0,05$

ния (рис. 1) отмечена между 10-й и 13-й неделями беременности.

В отношении массы плода при рождении были получены следующие результаты. Из 180 пациенток с уровнем глюкозы 5,1 ммоль/л и выше у 34 (18,9±6,7%) родились крупные новорожденные, у 63 (35,0±6,0%) — с массой 3500–3999 г и у 83 (46,1±5,5%) — с массой тела менее 3500 г.

В группе 245 женщин с недиабетическим уровнем гликемии, соответственно, родились 32 крупных ребенка (13,1±5,9%), 79 (32,2±5,3%) с массой тела 3500–3999 г и 134 (54,7±4,3%) — менее 3500 г.

Анализ показал, что статистически значимые различия между группами имеются только по частоте рождения детей с массой менее 3500 г (рис. 2). Макросомия встречалась несколько чаще при гипергликемии в I триместре, однако различия не достигли значимости ($p > 0,05$).

Далее мы проанализировали, какие уровни гликемии в I триместре можно считать критическими для формирования крупного плода. Взяв тощачовый уровень гликемии 5,6 ммоль/л и выше, мы также не на-

шли связи этого показателя с риском макросомии (рис. 3). Из 97 матерей с содержанием глюкозы ≥5,6 ммоль/л 19 женщин (19,6±9,1%) родили крупных новорожденных, а из 328 с гликемией <5,6 ммоль/л — 47 (14,3±5,1%) ($p > 0,05$).

При уровне глюкозы 6,0–7,0 ммоль/л (рис. 4) появляются значимые различия с группой сравнения (концентрация глюкозы менее 6,0 ммоль/л): 11 из 41 (26,8±13,4%) и 55 из 384 (14,3±4,7%) соответственно ($p < 0,05$).

Нам не удалось найти порогового значения глюкозы плазмы крови натощак, который увеличивает риск рождения детей с массой 4000 г и более. Несмотря на появление различий в частоте формирования макросомии при гипергликемии 6,0 ммоль/л и более, использовать данную величину в качестве пороговой не представляется возможным. При проведении анализа с помощью критерия Колмогорова–Смирнова было выяснено, что можно вычислить лишь значение, при котором риск рождения детей с макросомией значительно снижается. Так, при уровне гликемии 4,7 ммоль/л и ниже в I триместре

риск рождения крупного плода уменьшается в 3 раза (ОШ=0,38, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что вопросы ранней диагностики ГСД до конца не решены. Если для второй половины гестации пороговое значение гликемии после проведения известного исследования HAPO-Study было четко конкретизировано, то для первого триместра беременности уровень глюкозы 5,1 ммоль/л в большей степени является величиной гипотетической, хотя она и закреплена национальным клиническим протоколом [11].

Широкое обсуждение значимости этого показателя в современной литературе продолжается. Исследование S. Riskin-Mashiah и соавт. [12], включавшее 6129 наблюдений, позволило установить, что в группе пациенток с уровнем гликемии 5,0–5,3 ммоль/л и выше частота кесарева сечения увеличивается в 1,9 раза, частота макросомии плода — в 2,82 раза, а вероятность развития ГСД во II триместре — в 11,9 раза. Однако точной пороговой величины, которая могла бы служить диагностическим критерием диабета, в этом исследовании не установлено.

Корреляционная связь слабой силы между уровнем глюкозы в I триместре и развитием акушерских осложнений, а также аномальными результатами глюкозотолерантного теста в более поздние сроки найдена другими авторами [13]. Выявленное линейное соотношение между уровнем глюкозы в плазме крови и риском ГСД и его осложнений, по мнению многих исследователей, не позволяет установить точный диагностический критерий ГСД, а определение уровня глюкозы в I триместре не имеет клинического значения для прогноза развития ГСД без учета других факторов [13–17]. Кроме того, установлено, что уровни гликемии в I триместре зависят от гестационного срока, так как в процессе беременности происходит прогрессивное снижение плазменной концентрации глюкозы, более выраженное в 6–10 нед [18].

В своем исследовании мы коснулись одного из наиболее важных с точки зрения перинатальных исходов осложнений гестационного сахарного диабета — макросомии плода. Полученные результаты подтверждают данные литературы о существенных изменениях уровня глюкозы в крови на протяжении первого триместра. Критерий 5,1 ммоль/л и выше, используемый для диагностики гестационного сахарного диабета в I триместре, не показал связи с риском рождения крупного плода при доношенной беременности. Выявленная тенденция к увеличению числа крупных детей при превышении этого показателя, с нашей точки зрения, связана с более высоким уровнем гипергликемии — 6,0 ммоль/л и выше. Кроме того, как показывают исследования, каждая беременная, вне зависимости от уровня гликемии

в I триместре, может иметь нарушения углеводного обмена в более поздние сроки гестации. Это диктует необходимость тщательного контроля углеводного обмена и консультирования по вопросам питания и образа жизни для всех беременных, а также разработки комплексной модели прогнозирования макросомии, одним из компонентов которой может стать концентрация глюкозы в I триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Линейное снижение уровня глюкозы на протяжении I триместра беременности затрудняет стратификацию групп риска развития макросомии плода. В связи с этим требуется продолжение исследований, направленных на поиск ранней комбинации маркеров нарушений углеводного обмена, позволяющих прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив* 2014; 86(10): 109–115. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestational diabetes: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arhiv* 2014; 86(10): 109–115.
2. О направлении клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Письмо Минздрава России. Консультант-Плюс; 2020; URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320796. O napravlenii klinicheskikh rekomendatsiy "Gestatsionnyy sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie". Pis'mo Minzdrava Rossii [On the direction of clinical recommendations "Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum observation". Letter from the Ministry of Health of Russia]. Konsul'tantPlyus; 2020 URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320796.
3. Заболеваемость населения по основным классам болезней. Федеральная служба государственной статистики; 2020; URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Zaboлеваemost' naseleniya po osnovnym klassam bolezney [Incidence of population by major disease classes]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki; 2020; URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
4. Stirrat L.I., Denison F.C., Love C.D., Lindsay R.S., Reynolds R.M. Screening and management of gestational diabetes mellitus in Scottish obstetric units: a national survey. *Scott Med J* 2015; 60(1): 37–43, <https://doi.org/10.1177/0036933014563458>.
5. Colagiuri S., Falavigna M., Agarwal M.M., Boulvain M., Coetzee E., Hod M., Meltzer S.J., Metzger B., Omori Y., Rasa I., Schmidt M.I., Seshiah V., Simmons D., Sobngwi E., Torloni M.R., Yang H.X. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(3): 364–372, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.012>.

6. Яркова Н.А., Григорьева Н.Ю., Власова Т.В. Особенности планирования и ведения беременности при сахарном диабете (обзор). *Медицинский альманах* 2016; 5: 63–67. Yarkova N.A., Grigor'eva N.Yu., Vlasova T.V. Features of planning and management of pregnancy in diabetes mellitus (review). *Medicinskij al'manah* 2016; 5: 63–67.
7. Kuo C.H., Li H.Y. Diagnostic strategies for gestational diabetes mellitus: review of current evidence. *Curr Diab Rep* 2019; 19(12): 155, <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1271-x>.
8. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Соловьянова Е.Н., Занозина О.В. *Сахарный диабет и беременность*. Нижний Новгород: Издательство НижГМА; 2017; с. 60. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Solov'yanova E.N., Zanozina O.V. *Sakharnyy diabet i beremennost'* [Diabetes mellitus and pregnancy]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2017; p. 60.
9. Duran A., Sáenz S., Torrejón M.J., Bordiú E., Del Valle L., Galindo M., Perez N., Herraiz M.A., Izquierdo N., Rubio M.A., Runkle I., Pérez-Ferre N., Cusiñallpa I., Jiménez S., García de la Torre N., Fernández M.D., Montañez C., Familiar C., Calle-Pascual A.L. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014; 37(9): 2442–2450, <https://doi.org/10.2337/dc14-0179>.
10. McIntyre H.D., Sacks D.A., Barbour L.A., Feig D.S., Catalano P.M., Damm P., McElduff A. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016; 39(1): 53–54, <https://doi.org/10.2337/dc15-1887>.
11. The HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R., Hadden D.R., McCance D.R., Hod M., McIntyre H.D., Oats J.J., Persson B., Rogers M.S., Sacks D.A. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19): 1991–2002, <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707943>.
12. Riskin-Mashiah S., Younes G., Damti A., Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1639–1643, <https://doi.org/10.2337/dc09-0688>.
13. Yan J., Yang H. Gestational diabetes in China: challenges and coping strategies *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(12): 930–931, [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70154-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70154-8).
14. Cosson E., Carbillon L., Valensi P. High fasting plasma glucose during early pregnancy: a review about early gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 8921712, <https://doi.org/10.1155/2017/8921712>.
15. Cosson E., Valensi P., Carbillon L. Screening for dysglycaemia during pregnancy: proposals conciliating International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) and US National Institutes of Health (NIH) panels. *Diabetes Metab* 2014; 41(3): 239–243, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.08.001>.
16. Immanuel J., Simmons D. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep* 2017; 17(11): 115, <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0943-7>.
17. Кошель Л.В., Рунихина Н.К., Коллегаева О.И., Есаян Р.М. Гестационный сахарный диабет: современные критерии диагностики (лекция для практикующих врачей). *Consilium Medicum* 2013; 6: 14–18. Koshel L.V., Runikhina N.K., Kolegaeva O.I., Yesayan R.M. Gestational diabetes mellitus: modern diagnostic criteria (lecture for practitioners). *Consilium Medicum* 2013; 6: 14–18.
18. Zhu W.W., Yang H.X., Wei Y.M., Yan J., Wang Z.L., Li X.L., Wu H.R., Li N., Zhang M.H., Liu X.H., Zhang H., Wang Y.H., Niu J.M., Gan Y.J., Zhong L.R., Wang Y.F., Kapur A. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes Care* 2013; 36(3): 586–590, <https://doi.org/10.2337/dc12-1157>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- В.Н. Покусаева**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России»;
- В.Ю. Амалицкий**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России»;
- А.С. Огарёва**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России»;
- А.С. Кривенко**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России».

Для контактов: Амалицкий Виталий Юрьевич,
e-mail: vit001@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ МАГНИЯ В КРОВИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

УДК 618.12–002+618.14–002

14.01.01 — акушерство и гинекология

Поступила 19.08.2020

М. С. Селихова, А. А. Смольянинов

ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

Цель исследования — оценка влияния уровня магния в крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) на особенности клинического течения и исходы воспалительного процесса.

Материалы и методы. Обследовано 67 пациенток репродуктивного возраста. Основную группу составили 32 больные с верифицированным диагнозом острого воспалительного процесса гениталий, в контрольную группу были включены 35 клинически здоровых женщин. Для статистических расчетов применялся пакет программы Statistica 10.

Результаты. Корреляционный анализ показателей уровня магния в крови с рядом клинических и лабораторных данных выявил слабую отрицательную связь с длительностью повышения температуры тела, связь средней силы с длительностью болевого синдрома, уровнем лейкоцитов, лейкоцитарным индексом интоксикации, риском развития рецидива ВЗОМТ в течение года после перенесенного острого эпизода. При этом количество палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови имело отрицательную высокую корреляцию с уровнем магния в крови.

Заключение. Среднее значение уровня магния в крови находилось в пределах физиологического коридора в обеих группах, однако было достоверно ниже у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Более высокий уровень магния в организме ограничивает выраженность воспалительного процесса, сокращает период повышенной температуры тела и длительность болевого синдрома.

Ключевые слова: репродуктивный возраст; ВЗОМТ; уровень магния в крови; рецидив воспаления.

INDICATORS OF BLOOD MAGNESIUM IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

M. S. Selikhova, A. A. Smolyaninov

Volgograd State Medical University, Volgograd

The aim of the study was to evaluate the effect of the level of magnesium in the blood in patients with pelvic recurrent inflammatory disease (PRID) on the features of the clinical course and outcomes of the inflammatory process.

Materials and Methods. 67 patients of reproductive age were examined. The main group consisted of 32 patients with a verified diagnosis of acute inflammatory process of the genitals, the control group included 35 healthy women. Statistica 10 software package was used for statistical calculations.

Results. Correlation analysis of blood magnesium levels with a number of clinical and laboratory data revealed a weak negative correlation with the duration of a period of an increase in body temperature, a correlation of average strength with the duration of pain syndrome, leukocyte level, leukocyte index of intoxication, and the risk of PRID recurrence within a year after an acute episode. At the same time, the number of stab white cells in the general blood test had a negative high correlation with the level of magnesium in the blood.

Conclusion. The average value of the level of magnesium in the blood was within the physiological range in both groups, however, it was significantly lower in the patients with inflammatory diseases of the pelvic organs. A higher level of magnesium in the body limits the severity of the inflammatory process, shortens the period of elevated body temperature and the duration of the pain syndrome.

Key words: reproductive age; PRID; blood magnesium levels; recurrence of inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно результатам исследований, магний участвует в 350 биологических процессах организма, при этом одним из важнейших направлений действия магния является участие в иммунном ответе [1–3].

Дефицит магния составляет в популяции 15%, среди женщин — 30%, а субоптимальные уровни магния в крови выявляются у 34% населения. По результатам исследования MAGYN, дефицит магния установлен у 67% женщин [4]. Эта ситуация усугубляется начальным дефицитом магния, поскольку реальное его поступление в организм с пищей в 2 раза ниже суточной потребности [4–6]. Недостаточность магния как заболевание (Е61.2) включена в номенклатуру болезней МКБ-10.

Вместе с тем, магний — необычайно важный минерал для женского здоровья, ведь он участвует в синтезе гормонов, которые регулируют созревание фолликула и последующую овуляцию: фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, прогестерона, кортизола [5, 7, 8].

Дефицит магния во время беременности может приводить к задержке роста плода, повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов и дискоординации родовой деятельности, становится причиной рождения детей с низкой массой тела [1]. Результаты исследований указывают, что до 67% женщин в репродуктивном возрасте имеют пограничный или умеренный дефицит магния [5, 8].

Наиболее распространенной патологией гениталий в данной возрастной группе можно назвать воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [9–11]. Работами ряда авторов показано, что магний-дефицитное состояние сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [2, 12]. Однако в настоящее время имеются лишь отдельные исследования, посвященные изучению роли магния в манифестации и течении воспалительных процессов гениталий.

Цель исследования — оценить влияние уровня магния в крови у пациенток с ВЗОМТ на особенности клинических проявлений и исходы воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 67 пациенток репродуктивного возраста, которые были разделены на две группы. Основную группу (n=32) составили больные с верифицированным диагнозом острого воспалительного процесса органов малого таза (острый сальпингит и оофорит, острый эндометрит), получавшие лечение в течение 2019 г. в гинекологическом отделении КБСМП № 7 г. Волгограда и гинекологической клиники ООО «Гинас». Обследование пациенток проводи-

лось в соответствии со стандартами и включало клиничко-лабораторный комплекс, УЗИ малого таза. Всем пациенткам при обращении делали анализ уровня магния в сыворотке крови с применением ионоселективных электродов.

Контрольную группу (n=35) составили клинически здоровые женщины, обратившиеся в клинику ООО «Гинас» с целью профилактического осмотра или прерывания непланируемой беременности. Критериями включения пациентки в группу исследования были возраст 18–45 лет, информированное согласие на участие в данном исследовании. Критериями исключения становились возраст менее 18 и более 45 лет, острые воспалительные заболевания экстрагенитальной локализации и отказ женщины от участия в исследовании.

Полученные данные обработаны при помощи методов медицинской статистики с использованием пакета программы Statistica 10 и прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2010. Статистическую значимость показателей в группах оценивали по критерию Стьюдента. Соответствие опытных данных нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое группы значений, σ — среднеквадратичное отклонение выборки. Степень взаимосвязи полученных данных оценивалась путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе каждая пятая пациентка (табл. 1) была домохозяйкой. Чуть меньше женщин являлись студентками в возрасте до 24 лет. Большинство пациенток работали. В контрольной группе работали половина женщин, занимались домашним хозяйством 8 человек и 9 женщин были студентками образовательных учреждений.

Только 3 пациентки с ВЗОМТ (9,3±5,1%) ранее не имели гинекологической патологии, и это был первый эпизод воспалительного заболевания органов малого таза. 29 женщин основной группы (90,6±5,2%) страдали хроническим сальпингоофоритом и обратились к гинекологу в связи с его обострением. В 12,5±5,8% случаев после обследования был диагностирован острый сальпингоофорит в сочетании с эндометритом.

Наиболее часто имели место образования яичника невоспалительного характера (18,7±6,9%), патология шейки матки (18,7±6,9%), полип цервикального канала (9,3±5,1%), миома матки (6,2±4,3%), параовариальная киста (6,2±4,3%). В 3,1±3,0% случаев выявлены полип эндометрия и хронический цистит. Кроме того, 12,5±5,9% пациенток с верифицированным

Таблица 1

Возраст, профессиональная принадлежность, семейное положение, применение методов контрацепции женщинами в обеих группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Средний возраст, лет	31,20±6,53	30,88±6,40
Домохозяйки, абс. число (%)	7 (21,9±7,3)	8 (22,9±7,1)
Студентки до 24 лет, абс. число (%)	6 (18,8±6,9)	9 (25,7±7,4)
Работают, абс. число (%)	19 (59,3±8,7)	18 (51,4±8,5)
Состоят в зарегистрированном браке, абс. число (%)	21 (65,6±8,4)	20 (57,1±8,4)
Не применяли ни одного метода контрацепции, абс. число (%)	12 (37,5 ± 8,6)	10 (28,6±8,0)
Использовали комбинированные оральные контрацептивы, абс. число (%)	9 (28,1±7,9)	12 (34,3±8,4)
Прибегали к барьерной контрацепции, абс. число (%)	7 (21,9±7,3)	9 (25,7±7,7)
Установлен внутриматочный контрацептив, абс. число (%)	4 (12,5±5,8)	4 (11,4±5,6)

диагнозом ВЗОМТ были носительницами ВПЧ разных типов. У 4 женщин (12,5±5,9%) в анамнезе имелись оперативные вмешательства.

При сборе анамнеза в контрольной группе выяснилось, что только у 8 пациенток (22,9±7,1%) не было ранее гинекологической патологии. У трети женщин установлен диагноз хронического сальпингоофорита (10 человек, 28,6±7,6%), при этом в изолированной форме — у 14,2±5,9%, в сочетанной с другими заболеваниями — у 11,4±5,4%.

Относительно часто встречались образования яичников невоспалительного характера (6 человек, 17,1±6,4%), миома матки (5 человек, 14,3±5,9%), патология шейки матки (4 человека, 11,4±5,4%). Реже были выявлены хронический эндометрит и носительство ВПЧ различных типов (в 5,7±3,9% случаев), гиперплазия эндометрия и полип цервикального канала (в 2,9±2,8% случаев).

Все обследованные пациентки имели половые контакты. При этом в зарегистрированном браке состояло больше половины женщин в обеих группах (см. табл. 1). Несмотря на это, приверженность к средствам контрацепции оказалась низкой. Больше трети пациенток основной группы не применяли ни одного метода контрацепции. 28,1% женщин использовали комбинированные оральные контрацептивы, вчетверо меньше прибегали к методам барьерной контрацепции. У 4 пациенток был установлен внутриматочный контрацептив.

В контрольной группе, по данным опроса, 10 человек не использовали ни одного метода контрацепции (см. табл. 1). Около трети девушек отдавали предпочтение комбинированным оральным контрацептивам. Барьерным методом пользовалась четверть опрошенных. У остальных 4 обследуемых установлен внутриматочный контрацептив.

В результате обследования у большинства обратившихся за помощью пациенток (87,5±5,8%) был выставлен диагноз острого сальпингоофорита, в 12,5±5,8% случаев он сочетался с острым эндо-

метритом. Наиболее частой жалобой, заставляющей пациентку обратиться за медицинской помощью, были боли внизу живота (90,7±5,1%), и только 3 пациентки (9,3±5,1%) не отмечали боли. Болезненность при пальпации органов малого таза наблюдалась у 93,6±4,3%, а при тракции за шейку матки — только у каждой второй (46,9±8,8%). Длительность болевого синдрома составила в среднем 4,45±0,93 дня. У большинства пациенток (65,6±8,4%) болевые ощущения сопровождались подъемом температуры тела и патологическими выделениями из половых путей (53,1±8,8%). Длительность повышенной температуры тела составила 3,24±0,97 дня.

По данным общего анализа крови, у 9,3±5,1% больных с ВЗОМТ уровень лейкоцитов не превышал $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Средний уровень лейкоцитов составил $10,47 \pm 1,57 \cdot 10^9/\text{л}$. Значения лейкоцитарного индекса интоксикации варьировали от 0,81 до 4,04, и средний его уровень составил 2,19±1,22. СОЭ выше 15 мм/ч наблюдалось у 75% пациенток с ВЗОМТ.

Всем обратившимся за помощью женщинам было проведено бактериоскопическое исследование. Нормальный уровень лейкоцитов (менее 10) выявлен в 6 случаях (18,8±6,9%), повышенный уровень — в 26 (81,2±6,9%). У трех пациенток (9,4±5,2%) в мазке также обнаружены ключевые клетки. Средний уровень лейкоцитов составил $15,50 \pm 6,15$.

Мазок на флору был взят у всех пациенток контрольной группы. Нормальные показатели лейкоцитов наблюдались в большем числе случаев (19 человек, 54,3±8,4%). Уровень лейкоцитов выше 10 наблюдался у 16 женщин (45,7±8,4%). Средний уровень лейкоцитов в мазке у контрольной группы составил $12,03 \pm 6,70$.

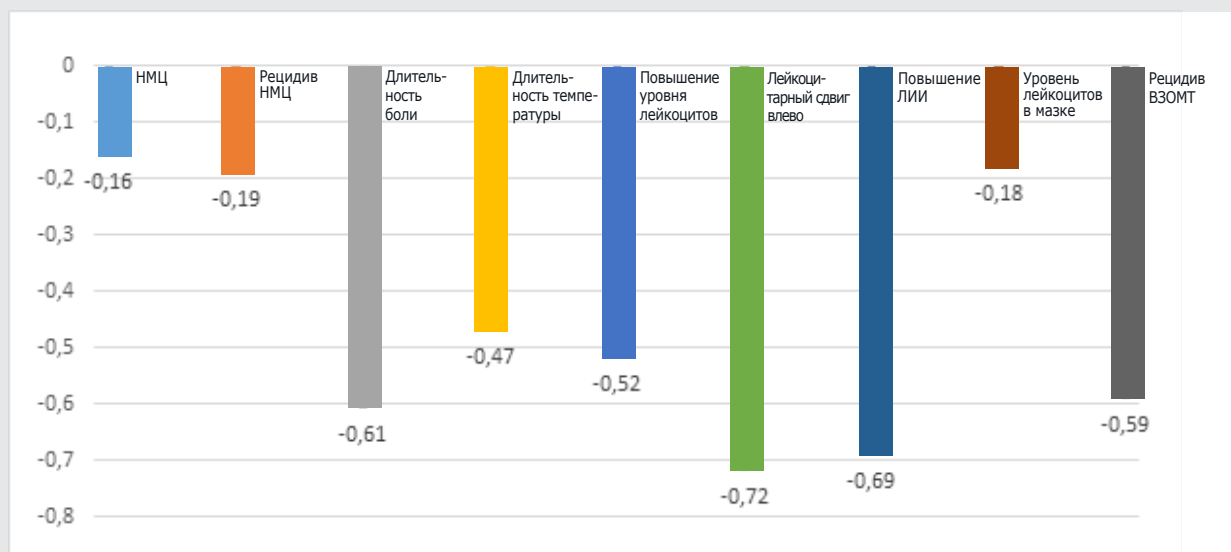
На нарушение менструального цикла жаловались 15 (46,9±8,8%) из обратившихся за помощью женщин основной группы. Остальные 53,1±8,8% (17 человек) подобных жалоб не предъявляли. В течение года из

Таблица 2

Уровни магния в крови обследованных пациенток, ммоль/л

Группы	Границы колебаний содержания магния	Среднее значение уровня магния
Основная	0,68–0,96	0,780±0,074*
Контрольная	0,67–0,99	0,84±0,09

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с результатом основной группы, $p < 0,05$.



Корреляционные связи уровня магния в крови с рядом клинико-лабораторных показателей у пациенток с ВЗОМТ

ранее обратившихся женщин с нарушением менструального цикла рецидив данной патологии был выявлен в 3 случаях (20,0±10,3%). В контрольной группе на нарушение менструального цикла жаловались 12 (34,3±8,0%) женщин. Остальные 23 (65,7±8,0%) данной патологии не имели. Из ранее обратившихся с нарушением менструального цикла рецидив за год был выявлен в 3 случаях (25,0±12,5%).

В обеих группах был выполнен анализ на уровень магния в крови (табл. 2). В контрольной группе уровни магния в крови пациенток оказались достоверно выше ($p < 0,05$) показателей основной группы.

Был проведен корреляционный анализ показателей уровня магния в крови с рядом клинических и лабораторных данных (см. рисунок). Выявлена слабая отрицательная связь содержания магния с длительностью повышения температуры тела. Корреляции средней силы были установлены между уровнем магния в крови и следующими показателями: длительностью болевого синдрома, уровнем лейкоцитов, показателем лейкоцитарного индекса интоксикации, риском развития рецидива ВЗОМТ в течение года после перенесенного острого эпизода. Количество же палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови имело отрицательную высокую корреляцию с уровнем магния в крови.

В течение года у 6 из ранее обратившихся женщин (18,7%) произошел рецидив ВЗОМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя среднее значение уровня магния в крови находилось в пределах физиологического коридора в обеих группах обследованных женщин, оно было достоверно ниже у пациенток с острым воспалительным заболеванием органов малого таза (острый сальпингоофорит, острый эндометрит). Важно подчеркнуть, что снижение уровня магния в крови констатирует уже тяжелую магниевую недостаточность, так как поддержание этого уровня возможно в течение определенного времени за счет выхода магния из тканевого депо.

Более высокий уровень магния в организме ограничивает выраженность воспалительного процесса, сокращает период повышенной температуры тела и длительность болевого синдрома. Перспективным может быть определение уровня магния в крови для прогнозирования рецидивов воспалительного процесса, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Финансирование исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20–315–90096 «Особенности клинического течения воспалительных

заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста в условиях дефицита магния» 2019–2021 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балан В.Е., Журавель А.С., Тихомирова Е.В., Панина Е.М., Овчинникова В.В. Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности. *Медицинский совет* 2017; 20: 198–202, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-198-202>. Balan V.E., Zhuravel A.S., Tikhomirova E.V., Panina E.M., Ovchinnikova V.V. A modern look at a need to correct magnesium deficiency in pregnancy. *Medicinskij sovet* 2017; 20: 198–202, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-198-202>.
2. Керимов А.А. Вопросы диагностики и значения уровня магния в организме человека. *Биомедицина* 2016; 4: 8–12. Kerimov A.A. Diagnostic issues and the significance of the level of magnesium in the human body. *Biomedicina* 2016; 4: 8–12.
3. Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7(9): 8199–8226, <https://doi.org/10.3390/nu7095388>.
4. Макасария А.Д., Дикке Г.Б. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию. *Медицинский совет* 2017; 7: 87–96, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-87-96>. Makatsaria A.D., Dicke G.B. Impact of magnesium deficiency on the quality of life of women using hormonal contraception. *Medicinskij sovet* 2017; 7: 87–96, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-87-96>.
5. Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макасария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2017; 11(1): 36–48, <https://doi.org/10.177492313-7347.2017.11.1.036-048>. Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A., Khamani N.M., Bitsadze V.O., Dadak C. Hormonal contraception and magnesium deficiency: a subanalysis of the MAGYN study. *Akusherstvo, gynecologiya i reprodukcija* 2017; 11(1): 36–48, <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
6. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Froghy L., Javadzadeh Y., Razmaraii N. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20(5): 361–371, <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1010115>.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И. Протеомный анализ магний-зависимых белков в системе «мать — плод — ребенок». *Медицинский совет* 2017; 1: 66–76, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-66-76>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapil'skaya N.I. Proteomic analysis of magnesium-dependent proteins and children's health. *Medicinskij sovet* 2017; 1: 66–76, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-66-76>.
8. Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система. *Медицинский совет* 2019; 7: 119–125, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>. Nazarenko E.G. Magnesium and the female reproductive system. *Medicinskij sovet* 2019; 7: 119–125, <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>.
9. Бурова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Медицинский альманах* 2016; 5: 76–79. Burova N.A. Modern features of the pathogenesis of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Medicinskij almanah* 2016; 5: 76–79.
10. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д. Персонализированный подход к тактике ведения пациенток с хроническими формами ВЗОМТ на этапе предгравидарной подготовки. *Дальневосточный медицинский журнал* 2015; 3: 36–40. Pestrikova T. Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A., Kovaleva T.D. Personalized approach to management of patients with chronic pelvic diseases at the pre-gravida stage. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal* 2015; 3: 36–40.
11. Селихова М.С., Вдовин С.В., Ильина О.В., Солтыс П.А. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Вестник ВолгГМУ* 2018; 1: 74–77, [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1\(65\)-74-77](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1(65)-74-77). Selikhova M.S., Vdovin S.V., Il'ina O.V., Soltys P.A. Predicting the course of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Vestnik VolgGМУ* 2018; 1: 74–77, [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1\(65\)-74-77](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1(65)-74-77).
12. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник КазНМУ* 2015; 4: 21–25. Nuradilova D.M. A modern view of the problem of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age (literature review). *Vestnik KazNMU* 2015; 4: 21–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М. С. Селихова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

А. А. Смольянинов, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для контактов: Смольянинов Александр Александрович, email: Alex0451190294@yandex.ru

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ «ПЫЛАЮЩЕГО РТА» В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.313–009.7+616–085
14.01.14 — стоматология
Поступила 12.02.2021

Н. В. Тиунова¹, Е. А. Дурново¹, Е. Н. Жулев¹, О. А. Петрова¹, А. Н. Некрасов²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²Стоматологический центр «Альфа-Вита», Тверь

Воздействие медикаментозной терапии, озонотерапии, широкополосного красного света на интенсивность болевого синдрома обосновывает их применение в комплексном лечении синдрома «пылающего рта».

Цель исследования — оценить динамику интенсивности болевого синдрома у больных с синдромом «пылающего рта» в зависимости от выбора комплексной терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 180 пациентов с синдромом «пылающего рта» и 30 человек контрольной группы без сопутствующей соматической патологии.

Все больные получили комплексное лечение с включением медикаментозной терапии. В 1-й группе назначали медикаментозное лечение, во 2-й группе после медикаментозного лечения проводили озонотерапию, в 3-й группе после медикаментозного лечения назначали фотонейромодуляцию.

Оценку уровня боли проводили по вербальной описательной шкале оценки боли — Verbal Descriptor Scale.

Результаты и обсуждение. Комплексное лечение с включением медикаментозной терапии, а также в сочетании с курсом озонотерапии или фотонейромодуляции способствовало снижению уровня боли после окончания курса, причем лучшие результаты получены в группах, где применялись озонотерапия и фотонейромодуляция.

Ключевые слова: синдром «пылающего рта»; уровень боли; озонотерапия; фотонейромодуляция.

ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF THE INTENSITY OF PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF "BURNING MOUTH" DEPENDING ON THE CHOICE OF COMPLEX THERAPY

N. V. Tiunova¹, E. A. Durnovo¹, E. N. Zhulev¹, O. A. Petrova¹, A. N. Nekrasov²

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Dental center "Alfa-Vita", Tver

The impact of drug therapy, ozone therapy, broadband red light on the intensity of pain syndrome justifies the application in the complex treatment of the "burning mouth" syndrome.

The aim of the study was to assess the dynamics of the intensity of pain syndrome in patients with "burning mouth" syndrome depending on the choice of complex therapy.

Material and methods. The study included 180 patients presenting the syndrome of "burning mouth" and 30 people of the control group without concomitant somatic pathology. All patients received complex treatment including drug therapy. In group 1, the drug treatment was prescribed, in group 2, after the drug treatment, ozone therapy was carried out, in group 3, photoneuromodulation was administered after drug treatment. The pain level was assessed using the Verbal Descriptor Scale.

Results and discussion. Complex treatment including drug therapy, as well as in combination with a course of ozone therapy or photoneuromodulation, contributed to a decrease in the level of pain after completing the course, and the best results were obtained in the groups treated with ozone therapy and photoneuromodulation.

Key words: burning mouth syndrome; pain level; ozone therapy; photoneuromodulation.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «пылающего рта» (СПР, код по МКБ ХG44.847) является одним из наиболее распространенных в группе нейростоматологических заболеваний, а частота его в настоящее время не уменьшается [1, 2]. Длительное и упорное течение данной патологии, нередко приводящее к личностной дезорганизации больных, достаточно продолжительная, а иногда и малоуспешная терапия имеют большое медицинское и социальное значение [3, 4]. Высокая распространенность заболевания, снижение качества жизни больных обосновывают поиск новых методов лечения данной патологии [5]. По-прежнему актуальна разработка новых методов лечения СПР, воздействующих на основные патогенетические звенья, обладающих высокой эффективностью и направленных на устранение боли.

Исследования эффективности озонотерапии при лечении больных с синдромом «пылающего рта» позволили нам включить ее в схему комплексного лечения данной патологии [6, 7].

По результатам исследований Е.С. Калининой с соавт. [8], В.А. Мониш с соавт. [9], Н.Н. Петрищевым с соавт. [10], V.A. Monich et al. [11], Е.А. Buravlev et al. [12] по изучению воздействия низкоинтенсивного широкополосного красного света (ШКС) выявлено, что данный тип излучения оказывает влияние не только на функциональное состояние тканей и органов, но и на организм в целом. Это послужило поводом к изучению эффективности фотонейромодуляции у больных с СПР, в частности, к изучению динамики показателей уровня боли у больных до и после воздействия ШКС.

Цель исследования — оценить динамику интенсивности болевого синдрома у больных с синдромом «пылающего рта» в зависимости от выбора комплексной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положено наблюдение 180 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 82 лет с диагнозом синдрома «пылающего рта», которые проходили лечение и находились на диспансерном наблюдении в стоматологической поликлинике Приволжского исследовательского медицинского университета и НОКБ им. Семашко.

Критерии включения в исследование: жалобы на боли и чувство жжения, локализующиеся в области кончика и боковых поверхностей языка, в области твердого неба, десен, в области задней стенки глотки, которые уменьшаются или проходят во время приема пищи.

Критерии невключения в исследование: тяжелая общесоматическая патология, наличие нерациональных ортопедических конструкций, конструкций

из разнородных металлов, частичных и полных съемных конструкций, сопутствующие заболевания слизистой оболочки рта, нестабильный психоэмоциональный статус.

Критерий исключения из исследования — отказ пациента от лечения и участия в исследовании.

Все больные с СПР получили комплексное лечение. Им проведены профессиональная гигиена полости рта с применением ультразвукового скейлера, воздушно-абразивной системы, обучение рациональной гигиене полости рта и языка, санация полости рта, избирательное шлифование зубов по показаниям, рациональное протезирование с предварительным восстановлением межальвеолярного расстояния с помощью каппы, консультация, лечение и динамическое наблюдение у врача-невролога или врача соответствующего профиля при наличии сопутствующей соматической патологии.

Общее лечение назначали совместно с неврологом: согласно итогам анкетирования по шкале HADS, шкале тревоги J. Teylor в модификации Т.А. Немчина, шкале Бека в зависимости от выраженности тревоги или депрессии, применялись противотревожные препараты или антидепрессанты. При преобладании тревоги назначали анксиолитик тенотен по 1 таблетке 3 раза в день, 2 нед; далее по 1 таблетке 2 раза в день, 2 нед; затем по 1 таблетке 1 раз в день, 2 нед, 2–3 курса лечения в год. При уровне депрессии выше 20 баллов по шкале Бека совместно с неврологом назначали ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин канон (30–120 мг в сутки, дозировка определялась неврологом индивидуально для каждого больного). Также в схему лечения включали мильгамму по 2 мл внутримышечно, через день, 10 инъекций на курс лечения и актовегин по 10 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора, 5 инъекций на курс лечения.

Всем больным при отсутствии противопоказаний рекомендовали регулярную лечебную гимнастику, профессиональный массаж головы, шеи, спины, № 20, 2–3 раза в год, регулярный ежедневный самомассаж головы, шейного отдела позвоночника и спины.

Больные были разделены на три группы по 60 человек, сопоставимых по возрасту, полу, исходному уровню боли.

В 1-й группе (группе сравнения) назначали вышеописанную схему медикаментозного лечения. Для гигиены полости рта использовали обычную мануальную зубную щетку и пасту с содержанием фтора 1350 ppm.

Во 2-й группе после медикаментозного лечения в схему включали внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора (озонирование проводилось с помощью медицинского озонатора «Медозонс БМ-03»). Доза озона в изотониче-

ском растворе хлорида натрия 350 мг. Также пациенты получали подкожно озono-кислородную смесь с концентрацией озона 2500 мкг/л в область шейно-воротниковой зоны и подслизистое введение в проекции болевых точек языка. Курс состоял из 10 процедур, отпускаемых через день. В комплекс гигиенических мероприятий включали использование зубной щетки с гальванопарой «золото-цинк» и содержанием фтора 1350 ppm. При выборе метода лечения учитывались основные противопоказания к назначению озонотерапии: геморрагический инсульт, нарушения свертываемости крови, тромбоцитопении, гипертиреоз, острый панкреатит.

В 3-й группе после медикаментозного лечения проводили фотонейромодуляцию — воздействие широкополосным красным светом с применением излучателя АФС-К660 (ООО «Полироник», Россия) с длиной волны в центре спектра 660 нм, интенсивностью 200 мВт/см² транскраниально в течение 9 мин, в области шейно-воротниковой зоны 3 мин и в проекции болевых точек языка по 3 мин, ежедневно, 15 мин суммарно, курс лечения составлял 20 дней. При выборе метода лечения учитывались основные противопоказания к назначению фотонейромодуляции: гипертоническая болезнь II и III степени, светочувствительность, предраковые и раковые заболевания. В комплекс гигиенических мероприятий включали использование зубной щетки с гальванопарой «золото-цинк» и содержанием фтора 1350 ppm.

На участие в исследовании, прием лекарственных препаратов, применение физиотерапевтических методов в схеме комплексного лечения СПР было получено информированное согласие самих испытуемых и разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Уровень боли оценивали по вербальной описательной шкале оценки боли — Verbal Descriptor Scale (F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan et al., 1990). По данной шкале возможны шесть вариантов оценки боли: 0 баллов — нет боли; 2 — слабая боль; 4 — умеренная боль; 6 — сильная боль; 8 — очень сильная боль; 10 — нестерпимая боль. Если пациент испытывает боль, которую нельзя охарактеризовать предложенными характеристиками, ее уровень оценивается нечетным числом, находящимся между этими значениями.

Уровень боли определяли при первичном обследовании и после курса лечения: в 1-й группе после медикаментозной терапии, во 2-й группе — после медикаментозной терапии и озонотерапии, в 3-й группе — после медикаментозной терапии и фотонейромодуляции, а также через 6 мес после законченного курса лечения в каждой группе.

При статистической обработке результатов исследования распределение значений признака отличалось от нормального, поэтому для оценки данных

применяли непараметрические статистические методы. Для сравнения уровня боли у пациентов 1, 2, 3-й групп до лечения, сразу после него и через 6 мес обращались к критерию Краскела–Уоллиса с использованием стандартного уровня значимости $p < 0,05$. Для попарного сравнения всех групп до лечения использовали U-критерий Манна–Уитни с перерасчетом уровня значимости с учетом множества сравнений (9), т.е. $p < 0,006$. Для сравнения уровней боли до лечения, сразу после лечения и через 6 мес в 1, 2-й и 3-й группах применяли критерий Фридмана. Для расчета критического уровня значимости при сравнении трех групп была введена поправка Бонферрони для учета множественных сравнений и принят уровень значимости $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа уровня боли изучали данный показатель в группах больных до лечения, после лечения и через 6 мес после лечения (табл. 1).

Значения критерия Краскела–Уоллиса и соответствующих ему уровней значимости p приведены в таблице 2.

Из анализа исходного уровня боли можно сделать вывод, что между показателями в группах больных до лечения нет статистически значимых различий.

Сравнение непараметрическим методом показателей уровня боли в группах больных после лечения по критерию Краскела–Уоллиса показало, что группы различимы с уровнем значимости $p < 0,05$ по уровням боли после лечения и спустя 6 мес. Для определения отличий между ними провели попарное сравнение всех групп по этим признакам, для чего использовали U-критерий Манна–Уитни (табл. 3).

Из таблицы видно, что 1-я и 2-я группы различимы с уровнем значимости $p < 0,006$ по уровню боли после лечения. Боль в среднем меньше во 2-й группе (медианы 4 и 2, см. табл. 1).

При сравнении 2-й и 3-й групп (табл. 4) не обнаружено статистически значимых различий ни по одному из признаков.

Из таблицы 5 видно, что 1-я и 3-я группы различимы с уровнем значимости $p < 0,006$ по уровням боли после лечения и через 6 мес после лечения. Уровни боли сразу после лечения были в среднем меньше в 3-й группе (медианы 4 и 2, см. табл. 1). Спустя 6 мес после лечения уровни боли оказались ниже в 3-й группе (медианы 4 и 2 соответственно).

Сравнение уровня боли до лечения, после лечения и через 6 мес после окончательного лечения выявило статистически значимые различия в 1-й группе больных, результат применения критерия Фридмана $p = 0,000$.

Для определения, в какие именно моменты времени получены значимые различия, мы провели попарное сравнение групп значений, измеренных в разные

Таблица 1

Сравнение уровня боли у больных с синдромом «пылающего рта» до, после лечения и спустя 6 мес

Уровень боли	Медиана	Минимум	Максимум	25-й процентиль	75-й процентиль
1-я группа:					
до лечения	8	2	10	6	8
после лечения	4	2	8	4	6
через 6 мес после лечения	4	0	6	4	6
2-я группа:					
до лечения	8	5	10	6	8
после лечения	2	1	6	2	4
через 6 мес после лечения	4	0	9	2	4
3-я группа:					
до лечения	7,5	4	10	6	8
после лечения	2	0	6	2	2
через 6 мес после лечения	2	0	8	2	4

Таблица 2

Результаты сравнения групп пациентов методом Краскела–Уоллиса до и после лечения

Уровень боли	Критерий Краскела–Уоллиса	P
До лечения	1,422	0,491
После лечения	71,806	0,000
Через 6 мес после лечения	19,0287	0,000

Таблица 3

Результаты сравнения уровня боли у пациентов 1-й и 2-й групп

Уровень боли	U-критерий Манна–Уитни	p
После лечения	2931	0,000
Через 6 мес после лечения	2337,5	0,003

Таблица 4

Результаты сравнения уровня боли у пациентов 2-й и 3-й групп

Уровень боли	U-критерий Манна–Уитни	p
После лечения	2357,5	0,02
Через 6 мес после лечения	2027	0,213

Таблица 5

Результаты сравнения уровня боли у пациентов 1-й и 3-й групп

Уровень боли	U-критерий Манна–Уитни	p
После лечения	3233	0,000
Через 6 мес после лечения	2575	0,000

моменты времени. Выявили при этом следующие отличия по критерию Фридмана: для момента времени t_2-t_1 (до и после лечения) $p=0$, момента времени t_3-t_1 (до лечения и через 6 мес после лечения) $p=0$, момента времени t_3-t_2 (сразу после лечения и спустя 6 мес) $p=0,748$. То есть статистически значимо (на уровне $p<0,0167$) уровни признака изменились между моментами времени t_2-t_1 , t_3-t_1 . В среднем значение признака снизилось от момента времени t_1 к моменту t_2 (медиана разниц значений равна ...–2). Уровень признака снизился от момента времени t_1 к моменту t_3 (медиана разниц значений равна ...–4). В среднем значение признака не изменилось от момента времени t_2 к моменту t_3 .

Сравнение уровней боли до лечения, после лечения и через 6 мес после лечения во 2-й группе больных показало статистически значимые разли-

чия, результат применения критерия Фридмана: $p=0,000$.

Попарное сравнение групп значений, измеренных в разные моменты времени, выявило следующие отличия по критерию Фридмана: для момента времени t_2-t_1 $p=0$, момента времени t_3-t_1 $p=0$, момента времени t_3-t_2 $p=0,143$. То есть статистически значимо (на уровне $p<0,0166667$) уровни боли изменились между моментами времени t_2-t_1 , t_3-t_1 . В среднем значение признака снизилось от момента времени t_1 к моменту t_2 (медиана разниц значений равна ...–4). В среднем значение признака снизилось от момента времени t_1 к моменту t_3 (медиана разниц значений равна ...–4).

В 3-й группе сравнение уровней боли до лечения, сразу после него и спустя 6 мес выявило статистически значимые различия, результат применения критерия Фридмана: $p=0,000$.

Попарное сравнение групп значений, измеренных в разные моменты времени, обнаружило следующие отличия по критерию Фридмана: для момента времени t_2-t_1 $p=0$, момента времени t_3-t_1 $p=0$, момента времени t_3-t_2 $p=0,001$. То есть статистически значимо (на уровне $p<0,0166667$) значения признака изменились между всеми моментами времени. В среднем значение признака снизилось от момента времени t_1 к моменту t_2 (медиана разниц значений равна ...–6), от момента времени t_1 к моменту t_3 (медиана разниц значений равна ...–4).

Таким образом, было выявлено, что после комплексного лечения с применением медикаментозной терапии в 1-й группе, а также через 6 мес после лечения показатели уровня боли статистически значимо ($p<0,017$) снижались по сравнению с аналогичным показателем до лечения. В отдаленном периоде (через 6 мес) не выявлено достоверных отличий уровня боли от аналогичного показателя сразу после лечения ($p>0,017$).

В результате комплексного лечения в сочетании с курсом озонотерапии во 2-й группе, а также через 6 мес после окончания лечения уровень боли статистически значимо ($p<0,017$) снизился по сравнению с аналогичным показателем до лечения. В отдаленном периоде (через 6 мес) не найдено достоверных отличий уровня боли от аналогичного показателя сразу после лечения ($p>0,017$).

После комплексного лечения в сочетании с курсом фотонейромодуляции в 3-й группе, а также через 6 мес после лечения уровень боли статистически значимо ($p<0,017$) снижался по сравнению с аналогичным показателем до лечения. В отдаленном периоде (через 6 мес) не выявлено изменения уровня боли по сравнению с показателем сразу после лечения ($p>0,017$).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что комплексное лечение больных с СПР с применением медикаментозной терапии, озонотерапии, фотонейромодуляции способствует снижению интенсивности болевого синдрома в ближайшем и отдаленном периодах после окончания лечения.

Сравнение результатов анализа уровня боли между группами больных после лечения и спустя 6 мес свидетельствует о том, что комплексное лечение, включающее курс медикаментозной терапии в сочетании с озонотерапией и фотонейромодуляцией, обеспечивает лучший результат по снижению интенсивности болевого синдрома по сравнению с результатами, полученными только после медикаментозного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение курса озонотерапии и фотонейромодуляции в комплексное лечение синдрома «пылающе-

го рта» обеспечило достижение более низких уровней боли сразу после окончания терапии и в отдаленном периоде. Это дает основание сделать вывод о целесообразности применения данных методик у пациентов, страдающих этой нейростоматологической патологией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скуридин П.И., Пузин М.Н. Факторы риска и клинические особенности синдрома жжения полости рта. *Российский стоматологический журнал* 2010; 2: 28–30. Skuridin P.I., Puzin M.N. Risk factors and clinical features of burning mouth syndrome. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal* 2010; 2: 28–30.
2. Bender S.D. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am* 2018; 62(4): 585–596, <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.05.006>.
3. Klasser G.D., Grushka M., Su N. Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28(3): 381–396, <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.03.005>.
4. Feller L., Fourie J., Bouckaert M., Khammissa R.A.G., Ballyram R., Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: aetiopathogenesis and principles of management. *Pain Res Manag* 2017; 2017: 1926269, <https://doi.org/10.1155/2017/1926269>.
5. Фокина Н.М., Шавловская О.А. Синдром «пылающего рта». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 119(1): 76–79, <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901176>. Fokina N.M., Shavlovskaya O.A. Burning mouth syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2019; 119(1): 76–79, <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901176>.
6. Казарина Л.Н., Вдовина Л.В. Роль озонотерапии в комплексном лечении глоссалгии. *Медицинский альманах* 2013; 3: 175–176. Kazarina L.N., Vdovina L.V. The role of ozone therapy in a complex treatment of glossalgia. *Medicinskij al'manah* 2013; 3: 175–176.
7. Дубровская Е.Н., Казарина Л.Н., Вдовина Л.В. Изменение микроциркуляции при использовании мексидола в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у больных артериальной гипертензией. *Российский стоматологический журнал* 2008; 3: 19–20. Dubrovskaya E.N., Kazarina L.N., Vdovina L.V. Changes in microcirculation with the use of Mexidol in the complex therapy of chronic generalized periodontitis in patients with arterial hypertension. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal* 2008; 3: 19–20.
8. Калинина Е.С., Арутюнян К.Э., Кумирова О.А., Кунин А.А., Панкова С.Н., Попова Т.А., Селин Р.В. Влияние диодного света красного спектра действия на факторы местной защиты слизистой оболочки рта при комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Вестник новых медицинских технологий* 2011; 2: 192–194. Kalinina E.S., Arutyunyan K.E., Kumirova O.A., Kunin A.A., Pankova S.N., Popova T.A., Selin R.V. Influence of red-spectrum diode light on the factors of local protection of the oral mucosa in the complex therapy of lichen planus of the oral mucosa. *Vestnik novykh medicinskih tehnologii* 2011; 2: 192–194.
9. Мониц В.А., Малиновская С.Л., Крылов В.Н. Влияние низкоинтенсивного красного света на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и крови крыс при моделировании клинической смерти. *Современные технологии в медици-*

не 2011; 1: 11–14. Monich V.A., Malinovskaya S.L., Krylov V.N. Influence of a low-intensity red light on a functional state of the rat cardiovascular system and blood at a clinical death simulation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011; 1: 11–14.

10. Петрищев Н.Н., Zubov B.V., Деметьева И.Н. Сравнительное изучение влияния модулированного светодиодного облучения крови (630 нм, 450 нм) на агрегационную активность тромбоцитов. *Лазерная медицина* 2011; 15(3): 49–52. Petrishchev N.N., Zubov B.V., Dement'eva I.N. Comparative study of the effect of modulated LED blood irradiation (630 nm, 450 nm) on platelet aggregation activity. *Lazernaja medicina* 2011; 15(3): 49–52.

11. Monich V., Drugova O., Lazukin V., Bavrina A. Low-power light and isolated rat hearts after ischemia of myocardium. *J Photochem Photobiol B* 2011; 105(1): 21–24, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.06.006>.

12. Buravlev E.A., Zhidkova T.V., Vladimirov Y.A., Osipov A.N. Effects of laser and LED radiation on mitochondrial respiration in experimental endotoxic shock. *Lasers Med Sci* 2013; 28(3): 785–790, <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1155-7>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.В. Тиунова, д.м.н., доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

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

Е.Н. Жулев, д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.А. Петрова, аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Н. Некрасов, врач-стоматолог, стоматологический центр «Альфа-Вита», г. Тверь.

Для контактов: Тиунова Наталья Викторовна,
e-mail: natali5@list.ru

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И КЛИНИКУ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТОУРИНАРНЫМ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ВАГИНИТОМ

УДК 618.15–002+618.173+615.835

14.01.01 — акушерство и гинекология

Поступила 11.01.2021

Г. О. Гречканев¹, Т. В. Котова², Т. С. Качалина¹, Т. М. Мотовилова¹, Н. П. Угланова³,
Н. Н. Никишов⁴, Х. М. КLEMENTE⁵, А. С. Коротков¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет» Министерства образования России, г. Москва;

³ООО «Ника Спринг Мед», г. Нижний Новгород;

⁴Медицинский институт ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград;

⁵ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Использование интравагинальных форм эстриола при генитоуринарном менопаузальном синдроме (ГУМС), получившее наибольшее распространение, имеет некоторые ограничения и противопоказания.

Цель исследования — реализация лечебных эффектов озонотерапии в виде локальных аппликаций озонированного оливкового масла у пациенток с изолированной формой ГУМС, осложненного развитием неспецифического вагинита.

Материал и методы исследования. Обследовано 40 пациенток в возрасте от 48 до 52 лет (в среднем 49,2±2,4 года), с длительностью постменопаузы 2,3±1,1 года, с генитоуринарным синдромом (без других признаков климактерического синдрома) в сочетании с неспецифическим бактериальным вагинитом. В I группе (20 пациенток) использовали аппликации озонированного оливкового масла на стенки влагалища. Во II группе (20 пациенток) применяли вагинальные свечи, содержащие эстриол, свечи с комбинированным антимикробным действием и свечи с лактобактериями штамма LSR35.

Результаты исследования. Применение аппликаций озонированного оливкового масла на стенки влагалища оказывало позитивный эффект на проявления неспецифического вагинита, ассоциированного с ГУМС, что проявлялось в купировании симптомов вагинита, достижении нормоценоза у большинства пациенток, в снижении pH влагалищного содержимого, увеличении индекса здоровья влагалища и повышении индекса созревания эпителия влагалища.

Заключение. Противомикробное действие озона в совокупности с эффектом, стимулирующим реэпителизацию, способствует купированию воспалительного процесса и восстановлению характеристик ткани влагалища.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром; неспецифический вагинит; озонированное оливковое масло; биоценоз влагалища.

EFFECT OF OZONE THERAPY ON THE VAGINAL BIOTENOSIS AND DISEASE CLINIC IN PATIENTS WITH GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME AND NONSPECIFIC VAGINITIS

G. O. Grechkanev¹, T. V. Kotova², T. S. Kachalina¹, T. M. Motovilova¹, N. P. Uglanova³,
N. N. Nikishov⁴, H. M. Klemente⁵, A. S. Korotkov¹

¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Russian state social University, Moscow;

³Medical Center «Nika Spring», Nizhny Novgorod;

⁴Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

⁵Sechenov University, Moscow

The most commonly used intravaginal forms of estriol in genitourinary menopausal syndrome (GUMS) has some limitations and contraindications.

The aim of the study was to realize the therapeutic effects of ozone therapy in the form of local applications of ozonated olive oil in patients with an isolated form of GUMS, complicated by the development of nonspecific vaginitis.

Material and methods. We examined 40 patients aged 48–52 y.o. (average 49.2±2.4 y.o.), with a postmenopausal duration of 2.3±1.1 years, presenting GUMS (without other signs of climacteric syndrome) in combination with nonspecific bacterial vaginitis. In group I (20 patients), ozonized olive oil was applied to the vaginal walls. In group II (20 patients), vaginal

suppositories containing estriol, suppositories with a combined antimicrobial effect, and suppositories with lactobacilli strain LSR35 were used.

Results. The use of ozonated olive oil applications on the vaginal walls had a positive effect on the manifestations of nonspecific vaginitis associated with GUMS, it manifested in the relief of vaginitis symptoms, the achievement of normocenosis in most patients, a decrease in the pH of the vaginal contents, an in the vaginal health index and the vaginal epithelium maturation index increase.

Conclusion. The anti-infective effect of ozone combined with the effect stimulating re-epithalization that helps to stop the inflammatory process and restore the characteristics of the vaginal tissue.

Key words: genitourinary menopausal syndrome; nonspecific vaginitis; ozonated olive oil; vaginal biocenosis.

ВВЕДЕНИЕ

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), включающий проявления атрофии наружных половых органов, влагалища и нижнего отдела мочевыделительного тракта, — одна из актуальных проблем гинекологии [1–3]. В его клинической картине присутствуют ощущение сухости во влагалище, диспареуния, дизурические расстройства, резко снижающие качество жизни пациенток [4, 5]. Заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер, его распространенность в популяции с возрастом достигает 70–80%. Утрата вагинальным эпителием морфофункциональных свойств, снижение иммунной защиты способствуют развитию неспецифических вагинитов на фоне ГУМС в большом проценте случаев — это происходит за счет реализации патогенных свойств нозокомиальной флоры, вегетирующей в нижнем отделе полового тракта.

Патогенетическое лечение ГУМС основывается на использовании эстрогенов в составе комбинированной менопаузальной гормональной терапии или (при изолированной форме заболевания) — на локальном применении, как правило, эстриола [6–9], а при развитии воспалительного процесса во влагалище — антимикробных препаратов широкого спектра действия в виде топических форм.

Было установлено [10, 11], что эстрогены усиливают кровообращение, стимулируют пролиферацию эпителия и утолщение мышечной оболочки влагалища. Одним из механизмов этого процесса является уменьшение потерь специального белка фибулина-5, регулирующего синтез эластина.

Несмотря на то, что низкодозированная локальная терапия эстриолом не сопровождается повышением уровня эстрогенов в крови, существует ряд ограничений и противопоказаний даже для такой формы гормональной терапии. Это в первую очередь касается пациенток с высоким риском рака молочной железы или перенесших это заболевание [12].

Цель исследования — выяснить лечебные возможности озонотерапии в виде вагинальных аппликаций озонированного оливкового масла при неспецифическом вагините, ассоциированном с менопаузальным генитоуринарным синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 40 пациенток в возрасте от 48 до 52 лет (средний возраст составил $49,2 \pm 2,4$ года) с длительностью постменопаузы $2,3 \pm 1,1$ года, страдающих генитоуринарным менопаузальным синдромом (без других признаков климактерического синдрома) в сочетании с неспецифическим бактериальным вагинитом.

В I группе (20 пациенток) для купирования патологического процесса назначали аппликации озонированного оливкового масла серии ОТРИ 6000 на стенки влагалища курсом 12–14 процедур ежедневно.

Во II группе (20 пациенток) использовали вагинальные свечи, содержащие 0,5 мг эстриола (противопоказаний для местного применения эстриола у больных не было), 14 дней по 1 свече утром, курсом с последующим постепенным снижением дозы до 1 свечи 1 раз в неделю (общая длительность 2 мес). Параллельно во II группе назначали вагинальные свечи, содержащие тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг (65000 ME), нистатин 100 000 ME, преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг (преднизолона 3 мг) по 1 свече вечером, курсом 10 дней. Одновременно с антимикробной терапией проводилось лечение препаратом, содержащим штамм лактобактерий LSR35, в виде вагинальных свечей курсом 14 дней.

Для оценки эффективности лечения пациенткам проводили комплексное клиничко-лабораторное исследование.

При гинекологическом исследовании оценивали развитие наружных половых органов, характер оволосения, состояние слизистой влагалища и шейки матки, степень атрофических изменений, наличие патологических выделений, петехиальных кровоизлияний, явлений отека, эластичность и степень гидратации тканей влагалища, количество транссудата, состояние мышц тазового дна.

Для объективизации полученных данных вычисляли индекс здоровья влагалища (ИЗВ), определяющий степень атрофии слизистой влагалища по 5 параметрам (эластичность влагалища, выделения из влагалища, pH, внешний вид слизистой оболочки, гидратация влагалища).

Кислотность влагалищной среды определяли с использованием полосок «Кольпо-тест pH».

Для оценки созревания эпителиальных клеток влагалища материал соскоба, полученный из верхней трети влагалища, окрашивали по Папаниколау для дальнейшего цитологического исследования с подсчетом индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) по формуле: $ИСЭВ = 0,5 \cdot \text{Кол-во промежуточных клеток (\%)} + 1 \cdot \text{Кол-во поверхностных клеток (\%)}$. Трактовка ИСЭВ: <49% — тяжелая степень атрофии, 49,0–64,9% — легкая степень, ≥65% — норма.

Исследование проводили дважды — до начала лечения и через 3 нед.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10. Для сравнения групп по количественным признакам применяли непараметрический тест Манна–Уитни (U-тест) для независимых совокупностей. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опрос пациенток обнаружил жалобы на патологические выделения из влагалища, которым ранее предшествовали ощущение сухости, явления прогрессирующей диспареунии.

Гинекологический осмотр демонстрировал уменьшенную складчатость стенок влагалища, наличие патологических белей преимущественно желтовато-

го оттенка. Слизистая влагалища, интроитуса и малых половых губ имела сниженную увлажненность, была гиперемирована. Показатель индекса здоровья влагалища составил в I группе $14,0 \pm 2,0$ балла, во II группе — $15,0 \pm 1,0$ балла.

ИСЭВ в I группе был равен $56,0 \pm 0,1\%$, во II группе — $54,0 \pm 0,1\%$.

У женщин I группы pH влагалища составил $6,2 \pm 0,2$, во II группе — $5,9 \pm 0,3$.

Бактериоскопическое исследование выявило у всех пациенток картину неспецифического вагинита, а бактериологическое исследование продемонстрировало ассоциативный характер условно-патогенной микрофлоры в качестве этиологического фактора.

Озонотерапия не сопровождалась какими-либо побочными действиями. Пациентки ощущали легкое жжение, не сопровождавшееся усилением гиперемии. Явлений индивидуальной непереносимости отмечено не было, процедуры переносились больными хорошо.

Оценка динамики клинических симптомов на фоне сравниваемых способов лечения показала сопоставимые финальные результаты в отношении проявлений воспаления при различном темпе их купирования. Жалобы на патологические бели, дискомфорт при половом акте, гиперемия влагалища исчезали в I группе к 8-му дню лечения, во II группе сохранялись вплоть до 12–15-го дня от начала терапии.

По данным бактериоскопии (табл. 1), после озонотерапии у большинства пациенток было достигнуто

Таблица 1

Влияние озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на показатели микроскопии вагинального мазка у больных с гинитоуринарным менопаузальным синдромом и неспецифическим вагинитом

Типы биоценоза влагалища	I группа (n=20)		II группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормоценоз, % пациенток	0	80	0	50
Промежуточный тип, % пациенток	0	20	0	50
Вагинит неспецифический, % пациенток	100	0	100	0

Таблица 2

Влияние озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на выявляемость микроорганизмов во влагалище у больных с гинитоуринарным менопаузальным синдромом и неспецифическим вагинитом

Вид микроорганизма	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>E. coli</i> , КОЕ/мл	$12,2 \pm 0,8 \cdot 10^7$	$8,5 \pm 0,1 \cdot 10^{4*}$	$9,6 \pm 0,5 \cdot 10^7$	$8,8 \pm 0,3 \cdot 10^{5*,**}$
<i>Staphylococcus aureus</i> , КОЕ/мл	$11,5 \pm 0,7 \cdot 10^6$	$9,1 \pm 0,8 \cdot 10^{3*}$	$10,1 \pm 0,5 \cdot 10^7$	$3,9 \pm 0,5 \cdot 10^{5*,**}$
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , КОЕ/мл	$15,6 \pm 0,4 \cdot 10^6$	$2,7 \pm 0,4 \cdot 10^{3*}$	$6,9 \pm 0,4 \cdot 10^6$	$1,8 \pm 0,4 \cdot 10^{5*,**}$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , КОЕ/мл	$8,8 \pm 0,7 \cdot 10^6$	$1,9 \pm 0,5 \cdot 10^{3*}$	$17,2 \pm 0,9 \cdot 10^6$	$4,8 \pm 0,6 \cdot 10^{4*,**}$
<i>Enterococcus faecalis</i> , КОЕ/мл	$14,0 \pm 0,5 \cdot 10^6$	$6,4 \pm 0,9 \cdot 10^{3*}$	$7,6 \pm 0,4 \cdot 10^6$	$2,4 \pm 0,7 \cdot 10^{4*,**}$

Примечания: * — различия показателя до и после лечения, $p < 0,05$; ** — различия показателя в группах, $p < 0,05$.

состояние нормоценоза, а у $20 \pm 1\%$ больных отмечался промежуточный тип мазка — для него характерны умеренное или незначительное количество представителей нормофлоры (лактобактерий) с одновременным присутствием кокков, палочек, лейкоцитов, макрофагов, клеток эпителия.

Бактериологическое исследование отделяемого влагалища показало, что озонотерапия оказывает большее воздействие на условно-патогенную флору, чем медикаментозное лечение (табл. 2). Обсемененность влагалища *E. coli* уменьшилась в 1430 раз, *Staphylococcus aureus* — в 1260 раз, *Staphylococcus epidermidis* — в 5770 раз, *Klebsiella pneumoniae* — в 4630 раз, *Enterococcus faecalis* — в 2180 раз (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

Во II группе снижение обсемененности эпителия влагалища условно-патогенными микроорганизмами было не столь значительным. Так, содержание *E. coli* уменьшилось в 109 раз (см. табл. 2), *Staphylococcus aureus* — в 258 раз, *Staphylococcus epidermidis* — в 38 раз, *Klebsiella pneumoniae* — в 358 раз, *Enterococcus faecalis* — в 316 раз (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

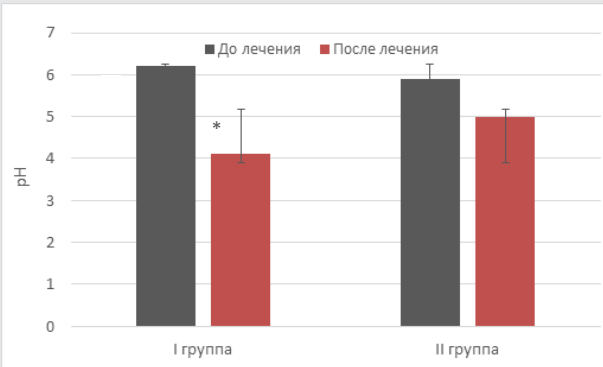
Показатель ИЗВ после лечения составил в I группе $21,0 \pm 1,0$ балла, во II — $18,0 \pm 1,0$ баллов, что достоверно меньше, чем в I группе (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

ИСЭВ после лечения в I группе возрос до $65,0 \pm 1,0$, что соответствует нижней границе нормы. Во II группе он также повысился, но только до $60,0 \pm 0,5$, что соответствует легкой атрофии (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

У женщин I группы pH влагалища уменьшился в 1,48 раза (см. рисунок) и достиг $4,2 \pm 0,2$ — это меньше, чем во II группе, где показатель снизился в 1,2 раза, до $5,0 \pm 0,1$ (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

Ощущение сухости во влагалище и симптомы диспареунии купировались у пациенток, получавших озонотерапию, после окончания курса лечения, т.е. через 12–14 дней. В нескольких случаях терапия озонированным оливковым маслом была продолжена до 17 дней. У больных II группы данные проявления ГУМС сохранялись, постепенно уменьшаясь, в течение 20–25 дней.

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют об эффективности озонотерапии как в отношении неспецифического вагинита, так и лежащего в основе его развития генитоуринарного менопаузального синдрома [1–5]. Полученные результаты не противоречат данным литературы [13, 14], свидетельствующим о выраженном трофическом и противовоспалительном действии озона при различных патологиях. При этом локальная форма применения озона является безопасной с точки зрения любых сопутствующих заболеваний, что становится безусловным преимуществом.



Динамика pH влагалищного содержимого на фоне озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа): различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было показано, что озонотерапия в виде аппликаций озонированного оливкового масла на стенки влагалища оказывает позитивный эффект на проявления неспецифического вагинита, ассоциированного с генитоуринарным менопаузальным синдромом. Противовоспалительное действие озона в совокупности с эпителизирующим влиянием способствует купированию воспалительного процесса и восстановлению характеристик ткани влагалища. Очевидно, что данный результат ограничен во времени в связи с прогрессирующим течением ГУМС, что, вероятно, потребует повторных курсов лечения, периодичность которых будет определена в ходе дальнейшей работы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: данная работа финансировалась из личных средств авторов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ермакова Е.И., Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Лазарева И.Н., Лапина А.В., Панина Е.М. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения (краткие клинические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017; 6: 89–95, <https://doi.org/10.17116/rosakush201717689-95>. Ermakova E.I., Balan V.E., Tikhomirova E.V., Lazareva I.N., Lapina A.V., Panina E.M. Genitourinary syndrome of menopause: Diagnosis and principles of treatment (brief clinical recommendations). *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa* 2017; 6: 89–95, <https://doi.org/10.17116/rosakush201717689-95>.
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Лечение генитоуринарного синдрома в постменопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов России. *Медицинский совет* 2017; 13: 157–164, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-13-157-164>. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A. Genitourinary syndrome in menopause: how is it treated in Russia? Results of the survey of obstetricians and gynaecologists. *Meditinskij sovet* 2017; 13: 157–164, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-13-157-164>.

3. Phillips N.A., Bachmann G.A. Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018; 85(5): 390–398, <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.15081>.
4. Mitchell C.M., Waetjen L.E. Genitourinary changes with aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45(4): 737–750, <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.010>.
5. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018; 21(3): 286–291, <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
6. Palacios S., Combalia J., Emsellem C., Gaslain Y., Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health* 2020; 26(1): 32–42, <https://doi.org/10.1177/2053369119866341>.
7. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S.J. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Drugs Aging* 2019; 36(10): 897–908, <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00700-w>.
8. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>.
9. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause* 2019; 26(2): 220–224, <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001177>.
10. Montoya T.I., Maldonado P.A., Acevedo J.F., Word R.A. Effect of vaginal or systemic estrogen on dynamics of collagen assembly in the rat vaginal wall. *Biol Reprod* 2015; 92(2): 43, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.118638>.
11. Florian-Rodriguez M., Chin K., Hamner J., Acevedo J., Keller P., Word R.A. Effect of protease inhibitors in healing of the vaginal wall. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12354, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48527-0>.
12. Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., Bachmann G.A., Chism L.A., Kagan R., Kaunitz A.M., Krychman M.L., Parish S.J., Partridge A.H., Pinkerton J.V., Rowen T.S., Shapiro M., Simon J.A., Goldfarb S.B., Kingsberg S.A. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast

cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018 25(6): 596–608, <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001121>.

13. Di Mauro R., Cantarella G., Bernardini R., Di Rosa M., Barbagallo I., Distefano A., Longhitano L., Vicario N., Nicolosi D., Lazzarino G., Tibullo D., Gulino M.E., Spampinato M., Avola R., Li Volti G. The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in acute and chronic diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 634, <https://doi.org/10.3390/ijms20030634>.

14. Smith N.L., Wilson A.L., Gandhi J., Vatsia S., Khan S.A. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 2017; 7(3): 212–219, <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г.О. Гречканев, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Т.В. Котова, к.м.н., главный врач Университетской клиники ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет» Министерства образования РФ;

Т.С. Качалина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Т.М. Мотовилова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.П. Угланова, врач акушер-гинеколог ООО «Ника Спринг Мед»;

Н.Н. Никишов, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАУ ВО «Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта»;

Х.М. Клементе, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

А.С. Коротков, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович,

e-mail: ggrchkanev@mail.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

СТРАТЕГИИ СОВЛАДАНИЯ СО СТРЕССОМ ЮНОШЕЙ СТАРШЕКЛАССНИКОВ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ РАЗВИТИЯ МУЖСКОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ

УДК 316.61;159.922.1

19.00.05 — социальная психология

Поступила 05.10.2020

Л. Э. Семенова

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

Цель исследования — изучение стратегий совладания со стрессом юношей-старшеклассников с разными вариантами развития мужской идентичности.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 112 юношей-старшеклассников. Варианты развития мужской идентичности определяли по опроснику Н. К. Радиной и А. А. Никитиной «Изучение развития мужской идентичности». Преобладающие стратегии совладания со стрессом выявляли по методике Д. Амирхана «Индикатор копинг-стратегий».

Результаты. Среди юношей-старшеклассников преобладают респонденты с патриархальными типами мужской идентичности, преимущественно ее компенсаторного варианта. Несколько реже встречаются представители эгалитарного и гегемонно-метросексуального рискованного типов идентичности. Наименьшее распространение получил «мягкий» патриархальный вариант развития мужской идентичности. Выявлен ряд статистически значимых различий, совокупность которых свидетельствует о преобладании у респондентов с патриархальными типами мужской идентичности стратегии разрешения проблем, их сверстников с альтернативными типами идентичности — стратегии поиска социальной поддержки, а у юношей с гибридными типами мужской идентичности — стратегии избегания.

Заключение. Юноши с разными вариантами развития мужской идентичности предпочитают разные стратегии совладания со стрессом. Наибольший адаптационный потенциал в виде смешанного варианта копинга — разрешение проблем и поиск социальной поддержки — наблюдается у старшеклассников с альтернативными типами мужской идентичности.

Ключевые слова: мужская идентичность; маскулинность; типы мужской идентичности; копинг-стратегии; юноши-старшеклассники.

STRATEGIES FOR COPING WITH STRESS IN HIGH SCHOOL BOYS WITH DIFFERENT OPTIONS FOR THE DEVELOPMENT OF MASULINE IDENTITY

L. E. Semenova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study — to analyze the strategies of coping with stress among high school boys with different options for the development of masculine identity.

Materials and methods. The study involved 112 high school boys. Variants of the development of masculine identity were determined using questionnaire survey by N. K. Radina and A. A. Nikitina "Study of the Development of Masculine Identity". The prevailing strategies for coping with stress were identified using the methodology of D. Amirkhan "Coping Strategy Indicator".

Results. The respondents presenting patriarchal types of masculine identity, predominantly of its compensatory variant, prevail among young men in high school. The representatives of egalitarian and hegemonic-metosexual risky identity types are somewhat less common. The least widespread group includes a "soft" patriarchal variant of the development of masculine identity. A number of statistically significant differences was revealed, their aggregation testifies to the

predominance of a problem-solving strategy among respondents with patriarchal types of masculine identity, a strategy of seeking social support for their peers with alternative types of identity, and a strategy of avoidance among young men with hybrid types of masculine identity.

Conclusion. Young men with different options for the development of masculine identity prefer different strategies for coping with stress. The greatest adaptive potential in the form of a mixed version of coping — solving problems and seeking social support is observed among high school students with alternative types of masculine identity.

Key words: masculine identity; masculinity; types of masculine identity; coping strategies; high school boys.

ВВЕДЕНИЕ

Современной наукой гендерная идентичность в целом и мужская в частности признается не только базовой характеристикой индивида, но и многомерным социокультурным конструктом. Его становление является вариабельным процессом и обусловлено спецификой социальной среды и культурного контекста, а также степенью ориентации индивида на нормативный гендерный канон (канон маскулинности) [1–5].

Такое понимание стало возможным по ряду причин. Во-первых, изменились реальные условия жизнедеятельности в обществе эпохи постмодерна с его ценностями плюрализма, толерантности и разнообразия. Соответственно, наметились перемены и в содержании процесса гендерной социализации, когда наряду с традиционной/патриархатной стратегией все чаще начинает встречаться альтернативная/эгалитарная, основанная на принципах гендерного равенства и принятия индивидуальности [6]. Как следствие, в общественном сознании произошел существенный пересмотр нормативных представлений о мужественности и женственности и значительно расширился поведенческий репертуар современных женщин и мужчин. Во-вторых, в самой науке получили развитие идеи гендерного многообразия и допустимости выхода индивида за границу гендерной нормативности [7–10]. При этом в социологии, психологии и психиатрии сменилась риторика относительно гендерных норм и их роли в развитии личности, ее психическом здоровье [1, 11, 12].

Так, обсуждая проблему мужской идентичности, авторы современных исследований все чаще исходят из положения вариативности и разнообразия ее проявлений. Доказано, что, с одной стороны, это связано с динамичностью, множественностью и многообразием феномена маскулинности [13–17], а с другой — свидетельствует об изменениях в приверженности некоторых мужчин традиционным «нормам мужественности» [3, 5, 10, 18, 19].

Впервые тезис о многообразии маскулинности был сформулирован и обоснован в работах классика гендерной социологии Роберта (Рэйвин) Коннелла¹. В частности, именно этот автор предложил первую иерархичную типологию маскулинностей, в рамках

которой ввел понятие «гегемонной маскулинности», обозначив ее как доминантный культурный канон, характеризующий традиционную версию образа «настоящего мужчины». По мнению автора, этот канон является динамичным и подвержен трансформациям, производным от исторического и социокультурного контекста (в разное время и в разных культурах его содержание может меняться), но в любом случае он занимает гегемонное положение в общественной системе и служит основным ориентиром (идеалом). Этот идеал отражает суть мужского превосходства, причем не только над женщинами, но и над другими (негегемонными) мужчинами [20].

По имеющимся на сегодняшний день данным, гегемонный вариант маскулинности (идеальный стандарт мужественности) предполагает необходимость отличаться от женщин и обладать властью, а также независимость, самодостаточность и конкурентоспособность мужчины, умственную, физическую и эмоциональную твердость, готовность к риску, включая участие в реализации разнообразных практик насилия, и др. [3, 9, 11, 21–23].

Однако помимо доминантного гегемонного типа маскулинности исследователи констатируют наличие и ряда других ее канонов, которые ложатся в основу развития разных версий мужской идентичности [3, 14, 15, 19].

Одну из классификаций вариантов развития гендерной идентичности современных мужчин предложили нижегородские психологи Н.К. Радина и А.А. Никитина [19]. Авторы выделяют три типа мужской идентичности: патриархатные, гибридные, альтернативные (патриархату); каждый из них представлен несколькими вариантами.

Патриархатный тип имеет следующие варианты: гегемонная, «компенсаторная» и «мягкая» патриархатная идентичности. В основе компенсаторной лежит принцип гендерного неравенства в пользу мужчин, но вместе с тем отсутствуют установки на строгое соблюдение традиционных норм мужественности. В случае «мягкой» патриархатной идентичности имеет место ориентация на патриархатные установки при слабой выраженности готовности соответствовать традиционным стандартам мужественности.

Гибридный тип включает два промежуточных варианта между патриархатными и альтернативными

С 2006 г. Роберт Коннелл подписывает свои труды женским именем Рэйвин Коннелл.

идентичностями: гегемонно-метросексуальный рискованный и гегемонно-метросексуальный нерискованный. Общим для этих вариантов является одновременно ориентация мужчины на патриархатные установки и новые маскулинные стандарты совершенствования своей внешности, а различия касаются степени выраженности готовности мужчины к риску, что позволяет говорить о рискованном и нерискованном вариантах соответственно.

Альтернативный тип также представлен двумя вариантами: метросексуальной идентичностью, которая предполагает ориентированность мужчины на гедонизм и совершенствование своей внешности, а также эгалитарной идентичностью, важным признаком которой является признание гендерного равенства. Для всех этих вариантов альтернативной мужской идентичности характерен отказ от идеологии и практики сексизма.

По данным Н.К. Радиной и А.А. Никитиной, на сегодняшний день преобладающими вариантами мужской идентичности являются патриархатные типы, но вместе с тем выявлена тенденция значительной распространенности среди молодежи ориентации на метросексуальные стандарты [19].

С позиций подхода вариативной идентичности в последнее время появились исследования, где анализируются разные аспекты развития и жизнедеятельности личности мужчины, в том числе межличностное взаимодействие, психическое и психологическое здоровье, психологическое благополучие, девиантное поведение, реализация отцовских функций и др. [11, 18, 24].

Так, установлено, что наличие традиционных патриархатных типов мужской идентичности коррелирует с конфликтностью, агрессивностью, манипулятивным стилем в отношениях, склонностью к насилию, суицидальному и зависимому поведению, с высокими показателями депрессии и смертности, ориентацией на силовые способы решения проблем, неоправданным риском, девиантным отцовством, алекситимией, переживанием стресса в случае несоответствия нормативным требованиям гегемонной маскулинности и т.п. [11, 18, 25]. Традиционные нормы маскулинности ориентируют мужчину на самостоятельное преодоление трудностей, табуируют для него позицию слабого и роль больного, что приводит к нежеланию обращаться за помощью, включая медицинскую и психологическую [10, 16]. Кроме того, соответствие мужчины канонам традиционной маскулинности повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от инфаркта [26, 27].

Другими словами, традиционная мужская идентичность в современном мире подвергается серьезным испытаниям, что делает необходимым не только разоблачение культа гегемонной маскулинности и нивелирования негативных последствий ориентации мужчины на ее канон, но и выявление специфики стрессоров,

стратегий преодоления, критериев психического и психологического здоровья с учетом вариативных проявлений мужской идентичности. Полагаем, что особую актуальность решение этих задач имеет в период ранней юности — на этапе личностного самоопределения, когда перед молодым человеком встает проблема выбора жизненной перспективы, в планировании которой с учетом реалий современности может потребоваться помощь грамотного специалиста.

Заметим, что в одном из собственных исследований нами уже были получены данные относительно психологического благополучия юношей — учащихся старших классов с патриархатными, гибридными и альтернативными типами мужской идентичности. В частности, установлено, что самые высокие показатели психологического благополучия наблюдаются у юношей с альтернативными вариантами развития мужской идентичности, тогда как наименее благополучными являются юноши с гибридными типами мужской идентичности [24].

Целью данного исследования стало изучение адаптационных механизмов психики юношей-старшеклассников с разными вариантами развития мужской идентичности, а именно стратегий совладания со стрессом, которые играют существенную роль в обеспечении психического и психологического здоровья личности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 112 юношей — учащихся старших классов ряда школ г. Нижнего Новгорода.

Были использованы два опросника: «Изучение развития мужской идентичности “Я и другие мужчины”» (авторы Н.К. Радиной, А.А. Никитина) и «Индикатор копинг-стратегий» (Д. Амирхана в адаптации Н.А. Сироты и В.М. Ялтонского). Первая методика позволяет определить тип и вариант мужской идентичности в рамках вышеизложенной классификации; вторая — степень выраженности трех копинг-стратегий: разрешение проблем, поиск социальной поддержки, избегание.

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения результатов оценивалась по критерию Шапиро–Уилка. При сравнительном анализе результатов для нормально распределенных данных осуществлялся расчет средних значений ($\bar{X}$) и стандартных отклонений от средних значений, для определения различий применялись критерий Фишера и критерий Стьюдента. В качестве уровня статистической значимости различий принималось $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, для большинства юношей — учащихся старших классов характерны

патриархатные типы мужской идентичности (табл. 1). Преобладающим является компенсаторный вариант идентичности. Очевидно, что в юношеской среде достаточно широкое распространение имеют сексистские предубеждения в отношении женщин, но вместе с тем отсутствуют ярко выраженные установки на требования соответствия традиционным гендерным стандартам применительно к себе и представителям своей половой группы. Другими словами, около половины респондентов демонстрируют способ конструирования идентичности, который позволяет им поддерживать свое мужское превосходство прежде всего за счет дискредитации представительниц женского пола.

Понятно, что этот вариант мужской идентичности является очень «хрупким», неконструктивным. Он делает своих обладателей уязвимыми перед конкуренцией вообще и с женщинами в частности, совершенно неготовыми к сотрудничеству с ними и содержит риски девиантных форм поведения, включая злоупотребление алкоголем и насилие по отношению к тем, кто слабее.

Еще одна разновидность патриархатного типа — гегемонный вариант мужской идентичности — распространена вдвое меньше, чем компенсаторный (см. табл. 1). Самую малочисленную группу составили старшеклассники с «мягким» патриархатным вариантом мужской идентичности.

Практически третья часть респондентов оказалась представителями альтернативных типов мужской идентичности (см. табл. 1), для которых характерен отход от традиционных канонов маскулинности. При этом эгалитарный вариант идентичности распростра-

нен среди старшеклассников несколько больше, нежели метросексуальный (см. табл. 1). Такие юноши готовы к партнерским гендерным отношениям, менее озабочены своим соответствием доминирующему в культуре образу «настоящего мужчины» и, как правило, имеют более широкий и гибкий репертуар поведения [10, 19]. В условиях современной социальной действительности все это можно рассматривать как значимый внутренний ресурс индивида.

Представители гибридных типов мужской идентичности составили наименьшую часть от общей численности респондентов, с преобладанием гегемонно-метросексуального рискованного варианта (см. табл. 1). Как отмечают авторы методики, гибридные типы мужской идентичности присущи прежде всего индивидам, которые находятся в поисках своей идентичности [19]. Это, учитывая возраст наших респондентов, вполне закономерно. Поэтому не исключено, что по мере взросления некоторые юноши могут оказаться сторонниками либо патриархатных, либо альтернативных гендерных взглядов.

В целом результаты изучения мужской идентичности юношей-старшеклассников показали, что в период ранней юности наблюдается разнообразие ее проявлений, когда наряду с доминирующими патриархатными типами встречаются гибридные и альтернативные типы.

Далее у представителей каждой группы типов мужской идентичности мы определили преобладающие стратегии копинг-поведения, т.е. наиболее присущие им способы совладания со стрессом (табл. 2).

Преобладали у наших респондентов несколько копинг-стратегий, а именно: разрешение проблем, поиск социальной поддержки, избегание, а также два смешанных варианта — разрешение проблем и избегание, разрешение проблем и поиск социальной поддержки.

По результатам сравнительного анализа (см. табл. 2) было установлено, что большинство юношей с патриархатными типами идентичности предпочитают использовать разрешение проблем, т.е. в условиях стрессовой ситуации склонны демонстрировать решительность и самодостаточность. Об этом же свидетельствует и отсутствие у них в качестве преобладающей копинг-стратегии поиска социальной поддержки. Подчеркнем, что эта тенденция полностью соответствует традиционным гендерным стандартам и помимо специфики типичного поведения может говорить о внутренней готовности этих старшеклассников к самопрезентации черт патриархатной маскулинности для поддержания имиджа «настоящего мужчины». Остается неустановленным вид данной самопрезентации — самоконструирующая (для самих себя) и/или ублажающая (для аудитории) [28].

У юношей с альтернативными типами мужской идентичности преобладающей стратегией совлада-

Таблица 1
Варианты развития мужской идентичности у юношей-старшеклассников

Варианты мужской идентичности	Абс. число	%
Патриархатные типы	54	48,3±4,5
В том числе:		
Гегемонный	15	13,4±1,2
Компенсаторный	33	29,5±2,8
«Мягкий» патриархатный	6	5,4±0,5
Гибридные типы	25	22,3±2,0
В том числе:		
Гегемонно-метросексуальный рискованный	15	13,4±1,2
Гегемонно-метросексуальный нерискованный	10	8,9±0,8
Альтернативные типы	33	29,4±2,7
В том числе:		
Метросексуальный	14	12,5±1,1
Эгалитарный	19	16,9±1,6

Таблица 2

Преобладающие копинг-стратегии юношей-старшеклассников с разными вариантами развития мужской идентичности

Преобладающие копинг-стратегии	Типы мужской идентичности (кол-во чел. / %)			φ-критерий Фишера		
	Патриархатные	Гибридные	Альтернативные	φ1	φ2	φ3
Разрешение проблем	31 / 57,4±7,7	6 / 24,0±4,7	6 / 18,2±3,1	2,87**	3,78**	0,64
Разрешение проблем и избегание	16 / 29,6±4,0	8 / 32,0±6,3	1 / 3,0±0,2	0,21	3,62**	3,22**
Разрешение проблем и поиск социальной поддержки	2 / 3,7±0,2	3 / 12,0±2,3	16 / 48,5±8,4	1,32	5,20**	3,14**
Поиск социальной поддержки	0 / 0	2 / 8,0±1,5	8 / 24,2±4,1	2,37**	4,64**	1,72*
Избегание	5 / 9,3±1,4	6 / 24,0±4,7	2 / 6,1±0,9	1,67*	0,55	1,98*

Примечания: φ₁ — различия между юношами с патриархатными и гибридными типами мужской идентичности; φ₂ — различия между юношами с патриархатными и альтернативными типами мужской идентичности; φ₃ — различия между юношами с гибридными и альтернативными типами мужской идентичности; * — статистически значимые различия, p≤0,05; ** — статистически значимые различия, p≤0,01.

ния со стрессом является смешанный вариант — разрешение проблем и поиск социальной поддержки (см. табл. 2). В таком уравновешенном преобладании двух стратегий поведения мы видим положительный потенциал адаптационных механизмов психики этих старшеклассников, обеспечивающий гибкое реагирование и наличие больших возможностей для преодоления стресса.

В то же время у юношей с гибридными типами мужской идентичности в равной степени отмечалось доминирование стратегии избегания и стратегии разрешения проблем, а наиболее часто встречался их смешанный вариант (см. табл. 2).

Достоверно значимые различия в пользу юношей с патриархатными типами мужской идентичности были констатированы по стратегии разрешения проблем и смешанному варианту копинга — разрешение проблем и избегание. В первом случае различия были обнаружены при сравнении с юношами с гибридными типами идентичности (p≤0,01) и альтернативными типами (p≤0,01). Во втором случае — при сравнении с респондентами с альтернативными типами идентичности (p≤0,01).

В пользу старшеклассников с альтернативными типами мужской идентичности статистически значимые различия были зафиксированы по стратегии поиска социальной поддержки и смешанному варианту копинга — разрешение проблем и поиск социальной поддержки. В обоих случаях различия были обнаружены и при сравнении с юношами с гибридными типами идентичности (p≤0,05 по первой стратегии и p≤0,01 по смешанному копингу), и при сравнении с юношами с патриархатными типами идентичности (p≤0,01 по первой стратегии и p≤0,01 по смешанному копингу).

Наконец, в пользу юношей с гибридными типами мужской идентичности достоверно значимыми оказались различия по стратегии социальной поддержки, стратегии избегания и смешанному копингу — разрешение проблем и избегание. По стратегии социальной поддержки различия были обнаружены при сравнении с юношами с патриархатными типами идентичности (p≤0,01), по стратегии избегания — с юношами с патриархатными типами (p≤0,05), а также с альтернативными (p≤0,05) и в случае смешанного копинга — по сравнению с юношами с альтернативными типами идентичности (p≤0,01).

Далее для уточнения и конкретизации полученных результатов мы проанализировали степень выраженности каждой из стратегий совладания у респондентов с разными вариантами развития мужской идентичности. У юношей с патриархатными типами мужской идентичности самые высокие значения были получены по стратегии «разрешение проблем» (табл. 3). По этой же стратегии в их пользу были зафиксированы и статистически значимые различия по сравнению с респондентами с гибридными (p≤0,001) и альтернативными типами мужской идентичности (p≤0,001).

У старшеклассников с гибридными типами мужской идентичности в наибольшей степени оказалась выражена стратегия избегания, показатели которой статистически значимо превышали аналогичные показатели у респондентов с альтернативными типами мужской идентичности (p≤0,001).

В свою очередь у старшеклассников с альтернативными типами идентичности наиболее высокие баллы были зафиксированы по стратегии «поиск социальной поддержки» — ее степень выраженности

Таблица 3

**Специфика стратегий совладания со стрессом юношей-старшеклассников
с разными вариантами развития мужской идентичности**

Копинг-стратегии	Типы мужской идентичности ($\bar{x} \pm \sigma$)			t-критерий Стьюдента		
	Патриархатные	Гибридные	Альтернативные	t1	t2	t3
Разрешение проблем	30,3±2,13	21,6±4,85	23,4±4,16	8,60***	8,49***	1,49
Поиск социальной поддержки	18,7±4,41	19,3±4,34	24,3±4,89	0,57	5,39***	4,13***
Избегание	20,6±3,11	22,4±4,73	18,1±3,93	1,74	3,11**	3,69***

Примечания: t₁ — различия между юношами с патриархатными и гибридными типами мужской идентичности; t₂ — различия между юношами с патриархатными и альтернативными типами идентичности; t₃ — различия между юношами с гибридными и альтернативными типами идентичности; ** — статистически значимые различия, p≤0,01; *** — статистически значимые различия, p≤0,001.

была статистически выше, чем у респондентов с патриархатными (p≤0,001) и гибридными (p≤0,001) типами мужской идентичности. Еще одна группа статистически значимых различий была обнаружена по стратегии избегания при сравнении ее показателей у юношей с патриархатными и альтернативными типами мужской идентичности, которая оказалась в пользу первых (p≤0,01).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что в раннем юношеском возрасте развитие мужской идентичности осуществляется как многовариативный процесс, который приводит к разным вариантам ее проявления. Преобладающими в среде старшеклассников являются патриархатные типы, и прежде всего их компенсаторный вариант мужской идентичности. Однако достаточно часто встречается и эгалитарный вариант развития мужской идентичности.

Установлено, что юноши-старшеклассники с разными типами мужской идентичности отдают предпочтение разным стратегиям совладания со стрессом. Для старшеклассников с патриархатными вариантами развития идентичности характерна склонность к разрешению проблем, для их сверстников с альтернативными вариантами развития идентичности — поиск социальной поддержки, тогда как юноши с гибридными вариантами идентичности в основном используют стратегию избегания. Наиболее конструктивный адаптационный потенциал в виде смешанного варианта копинга — разрешение проблем и поиск социальной поддержки — наблюдается у большинства старшеклассников с альтернативными типами мужской идентичности.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Здравомыслова Е.А., Тёмкина А.А. 12 лекций по гендерной социологии: учебное пособие. СПб: Издательство Европейского университета в Санкт-Петербурге; 2015. Zdravomyslova E.A., Temkina A.A. 12 leksiyy po gendernoy sotsiologii: uchebnoye posobie [12 lectures on gender sociology: textbook]. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Evropeyskogo universiteta v Sankt-Peterburge; 2015.
2. Киммел М. Маскулинность как гомофобия: страх, стыд и молчание в конструировании гендерной идентичности. *Гендерные исследования* 2006; 14: 34–52. Kimmel M. Masculinity as homophobia: fear, shame and silence in the construction of gender identity. *Gendernye issledovaniya* 2006; 14: 34–52.
3. Клецина И.С., Иоффе Е.В. Гендерные нормы как социально-психологический феномен: монография. М: Проспект; 2017. Kletsina I.S., Ioffe E.V. *Gendernye normy kak sotsial'no-psikhologicheskii fenomen: monografiya* [Gender norms as a socio-psychological phenomenon: monograph]. Moscow: Prospekt; 2017.
4. Glick P., Wilkerson M., Cuffe M. Masculine identity, ambivalent sexism, and attitudes toward gender subtypes: favoring masculine men and feminine women. *Soc Psychol* 2015; 46(4): 210–217, <http://doi.org/10.1027/1864-9335/a000228>.
5. Lee J.Y., Lee S.J. Caring is masculine: stay-at-home fathers and masculine identity. *Psychol Men Masc* 2016; 19(1): 47–58, <http://doi.org/10.1037/men0000079>.
6. Семенова Л.Э. Содержание основных моделей процесса гендерной социализации в современном обществе. *Ярославский педагогический вестник* 2009; 3: 143–147. Semenova L.E. The content of the main models of the process of gender socialization in modern society. *Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik* 2009; 3: 143–147.
7. Бем С. Линзы гендера: трансформация взглядов на проблему неравенства полов. М: Российская политическая энциклопедия; 2004. Bem S. *Linzy gendera: transformatsiya vzglyadov na problemu neravenstva polov* [Gender lens: transformation of views on the problem of gender inequality]. Moscow: Rossiyskaya politicheskaya entsiklopediya; 2004.
8. Ватсон Д.Б., Сайдль Х. Эволюция взглядов на гендерную

идентичность: расстройство или «новая» норма? Результаты оригинального исследования. *Российский психиатрический журнал* 2017; 5: 33–39. Watson, D.B., Seidl H. The evolution of views on gender identity: a disorder or a «new» norm? Results of the original study. *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal* 2017; 5: 33–39.

9. Киммель М. *Гендерное общество*. М: Российская политическая энциклопедия; 2006. Kimmel M. *Gender no obshchestvo* [Gender society]. Moscow: Rossiyskaya politicheskaya entsiklopediya; 2006.

10. Кон И.С. *Мужчина в меняющемся мире*. М: Время; 2009. Kon I.S. *Muzhchina v menayushchemsya mire* [A man in a changing world]. Moscow: Vremya; 2009.

11. Кон И.С. Гегемонная маскулинность как фактор мужского (не)здоровья. *Социология: теория, методы, маркетинг* 2008; 4: 5–16. Kon I.S. Hegemonic masculinity as a factor of male (non) health. *Sociologiya: teoriya, metody, marketing* 2008; 4: 5–16.

12. Менделевич В.Д. Небинарная гендерная идентичность и трансгендерность вне психиатрического дискурса. *Неврологический вестник* 2020; 2: 5–11, <https://doi.org/10.17816/nb26268>. Mendelevich V.D. Non-binary gender identity and trans-genderence beyond psychiatric discourse. *Nevrologicheskij vestnik* 2020; 2: 5–11, <https://doi.org/10.17816/nb26268>.

13. Гилмор Д. *Становление мужественности: культурные концепты маскулинности*. М: Российская политическая энциклопедия; 2005. Gilmor D. *Stanovlenie muzhestvennosti: kul'turnye kontsepty maskulinnosti* [The formation of masculinity: cultural concepts of masculinity]. Moscow: Rossiyskaya politicheskaya entsiklopediya; 2005.

14. Куимов В.С. Проблема типологии маскулинности в гендерных исследованиях. *Теория и практика общественного развития* 2015; 4: 26–31. Kuimov V.S. The problem of masculinity typology in gender studies. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya* 2015; 4: 26–31.

15. Потехина Е.А. Модель «мужчина нового типа — метросексуал» как альтернатива гегемонной маскулинности. *Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина* 2015; 2(4): 77–85. Potekhina E.A. Model «a new type of man — metrosexual» as an alternative to hegemonic masculinity. *Vestnik Leningradskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.S. Pushkina* 2015; 2(4): 77–85.

16. Способы быть мужчиной: трансформации маскулинности в XXI веке. М: Фонд имени Генриха Бёлля — Издательство «Звенья»; 2013. *Sposoby byt' muzhchinoj: transformatsii maskulinnosti v XXI veke* [Ways to be a man: transformation of masculinity in the XXI century]. Moscow: Fond imeni Genrikha Byollya — Izdatel'stvo "Zven'ya"; 2013.

17. Сухушина Е.В., Абрамова М.О., Рыкун А.Ю. Современные образы маскулинности. *Вестник науки Сибири* 2017; 4: 168–180. Sukhushina E.V., Abramova M.O., Rykun A.Y. Modern images of masculinity. *Vestnik nauki Sibiri* 2017; 4: 168–180.

18. Клецина И.С. Отцовство в аналитических подходах к изучению маскулинности. *Женщина в российском обществе* 2009; 3: 29–41. Kletsina I.S. Fatherhood in the analytical approaches to the study of masculinity. *Zhenschina v rossiyskom obshchestve* 2009; 3: 29–41.

19. Радина Н.К., Никитина А.А. *Социальная психология мужественности: социально-конструктивистский подход*. М: Борец; 2011. Radina N.K., Nikitina A.A. *Sotsial'naya psikhologiya*

ya muzhestvennosti: sotsial'no-konstruktivistskiy podkhod [Social psychology of masculinity: a social constructivist approach]. Moscow: Borges; 2011.

20. Коннелл Р. *Гендер и власть. Общество, личность и гендерная политика*. М: Новое литературное обозрение; 2015. Connell R. *Gender i vlast' Obshchestvo, lichnost' i gendernaya politika* [Gender and power. Society, personality and gender policy]. Moscow: Novoe literaturnoe obozrenie; 2015.

21. Хитрук Е.Б. Концепция гегемонной маскулинности в теории Рэйвин Коннелл: от XX к XXI столетию. *Социологический журнал* 2017; 23(4): 8–30, <https://doi.org/10.19181/socjour.2017.23.4.5526>. Khitruk E.B. The concept of hegemonic masculinity in the theory of Ravin Connell: from XX to XXI century. *Sociologicheskij zhurnal* 2017; 23(4): 8–30, <https://doi.org/10.19181/socjour.2017.23.4.5526>.

22. Brannon R.C. No «sissy staff»: the stigma of anything vaguely feminine. *The forty-nine percent majority: the male sex role*. David D.S., Brannon R. (editors). Reading, MA: Addison-Wesley; 1976; p. 1–48.

23. Pleck J.H. *The myth of masculinity*. Cambridge, MA: MIT Press; 1981.

24. Семенова Л.Э., Семенова В.Э., Серебрякова Т.А., Конева И.А. Психологическое благополучие юношей-старшеклассников с разными вариантами развития мужской идентичности. *Вестник Мининского университета* 2019; 7(4): 7, <https://doi.org/10.26795/2307-1281-2019-7-4-7>. Semenova L.E., Semenova V.E., Serebryakova T.A., Koneva I.A. Psychological well-being of high school boys with different variants of male identity development. *Vestnik Mininskogo universiteta* 2019; 7(4): 7, <https://doi.org/10.26795/2307-1281-2019-7-4-7>.

25. Клецина И.С., Прохорова О.Л. Гендерная компетентность: психологическое содержание и специфика проявления в межличностных отношениях. *Вестник Ленинградского государственного университета имени А.С. Пушкина: Психология* 2010; 5(2): 38–50. Kletsina I.S., Prokhorova O.L. Gender competence: psychological content and specificity of manifestation in interpersonal relationships. *Vestnik Leningradskogo gosudarstvennogo universiteta imeni A.S. Pushkina: Psihologiya* 2010; 5(2): 38–50.

26. Boyle S.H., Jackson W.G., Suarez E.C. Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period. *Brain Behav Immun* 2007; 21(6): 816–823, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.01.008>.

27. Hunt K., Lewars H., Emslie C., Batty G.D. Decreased risk of death from coronary heart disease amongst men with higher 'femininity' scores: a general population cohort study. *Int J Epidemiol* 2007; 36(3): 612–620, <https://doi.org/10.1093/ije/dym022>.

28. Baumeister R.F., Steinhilber A. Paradoxical effects of supportive audiences on performance under pressure: the home field disadvantage in sport championships. *J Pers Soc Psychol* 1984; 47: 85–93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Л.Э. Семенова, доктор психологических наук, профессор кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Семенова Лидия Эдуардовна, e-mail: verunechka08@list.ru

случай из практики

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА JAK-КИНАЗ В СОЧЕТАНИИ С НИЗКИМИ ДОЗАМИ ПРЕДНИЗОЛОНА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УДК 616.24-002.17

14.01.04 — внутренние болезни; 14.01.25 — пульмонология

А. А. Туличев^{1,2}, Б. О. Марасанов², И. С. Авилкин², Е. В. Макарова¹, С. С. Пластинина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «ГКБ № 3» (НГЦ), перепрофилированная для лечения новой коронавирусной инфекции, Нижний Новгород

Продолжаются разработка лекарственных средств и апробация методов и схем лечения коронавирусной инфекции. В последнее время в качестве упреждающей противовоспалительной терапии у больных коронавирусной инфекцией используются ингибиторы янус-тирозинкиназ, а при лечении тяжелых форм и/или «цитокинового шторма» — ГКС. Схема лечения «ингибиторы янус-киназ в сочетании с низкими дозами ГКС» не является общепринятой, но может быть полезной, экономически и патогенетически оправданной в лечении тяжелой коронавирусной инфекции. Описанные клинические случаи демонстрируют положительный опыт раннего применения вышеуказанной схемы.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; глюкокортикостероиды; ингибиторы JAK-киназ.

EXPERIENCE WITH JAK KINASE INHIBITOR PRESCRIBING IN COMBINATION WITH LOW DOSES OF PREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF SEVERE CORONAVIRUS INFECTION

A. A. Tulichev^{1,2}, B. O. Marasanov², I. S. Avilkin², E. V. Makarova¹, S. S. Plastinina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Municipal clinical hospital № 3, Nizhny Novgorod

The development of medicines and the testing of methods and regimens for the treatment of coronavirus infection continue. Recently, Janus tyrosine kinase inhibitors have been used as proactive anti-inflammatory therapy in patients with coronavirus infection, and glucocorticoids are used in the treatment of severe forms and/or "cytokine storm". The treatment regimen "Janus kinase inhibitors in combination with low doses of GCs" is not generally accepted, but it can be useful, economically and pathogenetically justified in the treatment of severe coronavirus infection. The described clinical cases demonstrate the positive experience of early use of the above mentioned scheme.

Key words: coronavirus infection; glucocorticosteroids (GKs); JAK kinase inhibitors.

Этиотропные препараты, применяемые при коронавирусной инфекции, к сожалению, в основном снижают вирусную нагрузку, но не улучшают прогноз [1, 2]. На настоящий момент не существует и патогенетического препарата с доказанной высокой эффективностью. Многие назначения носят характер *off-label* (в соответствии с показаниями, не прописанными в инструкциях к лекарственным средствам). Кроме того, важна и экономическая сторона вопроса медикаментозного лечения больных с коронавирусной инфекцией. В этом плане среди биологических препаратов нередко упоминают о блокаторах янус-киназ, а среди классических средств — о глюкокортикостероидах (ГКС).

Ингибиторы янус-киназ (JAK-киназ) — класс таргетных базисных препаратов, широко применяемый в современной ревматологии и онкогематологии. Их патогенетическое действие обусловлено селективным блоком тирозинкиназ сигнальной системы JAK/STAT. При этом коррекция аутоиммунного и/или воспалительного процесса основана на нарушении передачи вторичного сигнала цитокинами от рецептора к транскрипту [3]. В последнее время ингибиторы янус-тирозинкиназ используются в качестве упреждающей противовоспалительной терапии у больных коронавирусной инфекцией [4–6].

Глюкокортикостероиды же в лечении классических пневмоний согласно действующим рекомендациям целесообразно назначать при септическом шоке или при наличии системного инфекционного воспаления. Стоит признать, что ГКС показали свою эффективность в лечении кислородзависимых больных коронавирусной инфекцией. При этом приоритетно использовать низкие дозы [7]. ГКС активно применяются в лечении «цитокинового шторма» в монотерапии или в сочетании с тоцилизумабом [8]. Временные рекомендации по диагностике и лечению коронавирусной инфекции версии 9.1 Министерства здравоохранения не рекомендуют использовать ГКС в стационаре для профилактики, а также для лечения легких форм. При наличии среднетяжелого течения коронавирусной инфекции (с пневмонией) ГКС рекомендуют назначать перорально [9].

Схема лечения «ингибиторы янус-киназ в сочетании с низкими дозами ГКС» не считается общепринятой. Однако при лечении случаев тяжелого течения коронавирусной инфекции данная схема продемонстрировала себя патогенетически и экономически оправданной.

Клинический случай 1

Больной А., 57 лет, поступил экстренно 24.05.2020 в приемный покой инфекционного госпиталя, перепрофилированного для лечения новой коронавирусной инфекции на базе ГБУЗ НО ГKB № 3 (НГЦ). Предъявлял жалобы на одышку, першение, саднение и боли в горле, кашель с трудной отделяемой мокротой, лихорадку до 39,5°C.

Направлен поликлиникой по месту жительства с диагнозом «Коронавирусная инфекция, подтвержденная, средней степени тяжести (мазок ПЦР SARS-Cov положителен от 24.05.20)». Со слов пациента, болен в течение пяти дней, имеется контакт с женой (SARS-Cov ПЦР у нее положителен также от 24.05.20). Заболевание манифестировало в виде лихорадки до 39°C, сухого кашля. Самостоятельно начато лечение комбинированными препаратами (жаропонижающие в сочетании с противовирусным препаратом группы ингибиторов нейраминидазы) — без существенного эффекта. В анамнезе также отмечает артериальную гипертензию (принимает беталок 300 мг/сут), нарушение толерантности к глюкозе (корректирует диетой). Прогрессирование одышки, появление болей в горле и сохранение лихорадки стали поводом для вызова скорой медицинской помощи.

В приемном покое оценен *status praesens*. Кожные покровы бледные, зев ярко-розовый с геморрагическими и серозными везикулами (вирусный), в легких *crepitatio indur* с двух сторон на фоне ослабления в нижних долях обеих легких везикулярного дыхания, ЧДД 21/мин, сатурация 94% (без кислородной поддержки); тоны приглушенные, ритмичные с частотой 105/мин; АД 100/60 мм рт.ст., живот мягкий безболезненный; отеков нет; диурез и стул в норме.

В ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки больше данных получено за левостороннюю нижнедолевую пневмонию (вероятно, вирусного характера). При этом в общем анализе крови существенных отклонений нет: лейкоциты $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,47 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 165 г/л, гематокрит 0,508 л/л, тромбоциты $149 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфоциты 32,7%, моноциты 9,8%, нейтрофилы 56,7%, эозинофилы 0,4%. Не отмечалось существенной островоспалительной реакции как со стороны СОЭ (9 мм/ч), так и со стороны С-реактивного белка (4,4 мг/л).

Отсутствовала и описываемая в литературе, соответствующая этой тяжести течения гиперкоагуляция — была лишь небольшая гиперфибриногенемия (фибриноген 4,6 г/л, протромбиновый индекс 96%; фибринолитическая активность >300 мин, АВР (каолиновое время) 68 с, этаноловый тест отрицателен, АПТВ 38 с, ТВ 21 с, РФМК 3,0 мг/%, D-димер 102 нг/мл).

Учитывая оценки по шкалам NEWS (5 баллов) и SMRT-CO (2 балла), пациент маршрутизирован в инфекционное отделение, где начата стандартная терапия — гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. На фоне их применения по 1.06.20 лихорадка сохранялась до 39°C, уменьшилась одышка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была верифицирована вирусная пневмония с 25–30% поражения легочной ткани (рис. 1).

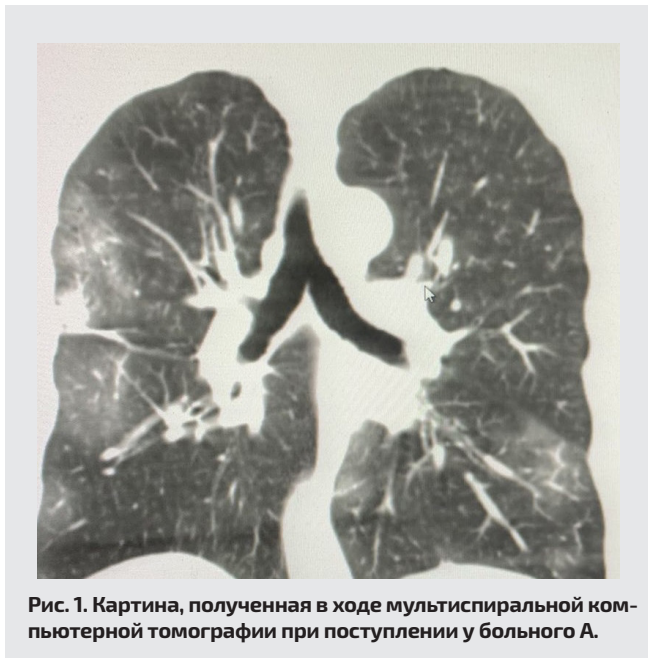


Рис. 1. Картина, полученная в ходе мультиспиральной компьютерной томографии при поступлении у больного А.

Учитывая незначительную динамику, были добавлены цефалоспорины (цефтриаксон) и фторхинолоны (левофлоксацин), немедленно начата кислородотерапия.

Состояние больного, несмотря на терапию, ухудшилось. По МСКТ увеличились объемы поражения до 40%, появилась лейкопения до $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$ за счет нейтрофилов, снизилась сатурация до 90%, сохранялась лихорадка, прокальцитонин в норме. Принято решение о добавлении к стандартной терапии JAK-ингибитора (барицитиниб 4 мг/сут 7 дней) в сочетании с небольшой дозой ГКС (в расчете на преднизолон 10 мг) 5 дней с постепенной отменой.

На фоне начатой терапии отмечилось улучшение. Исчезли лихорадка и одышка. По МСКТ в динамике от 7.06.20 произошел регресс легочных поражений до 10–15%, отпала необходимость в инсуффляции кислорода. В контрольном мазке от 7.06.20 ПЦР на SARS-CoV отрицательна. При этом значительно улучшилось самочувствие больного, и 17.06.20 он был выписан на долечивание в амбулаторных условиях (на дому). При выписке жалоб не предъявлял, сатурация 99%, назначения дополнительной терапии не требовалось.

Клинический случай 2

Больная Б., 58 лет, поступила экстренно 30.05.20 в приемный покой инфекционного госпиталя с жалобами на резкую слабость, одышку, першение в горле, кашель сухой, лихорадку до $39,5^\circ\text{C}$.

Направлена участковым терапевтом поликлиники с диагнозом «Коронавирусная инфекция, подтвержденная, средней степени тяжести (мазок на ПЦР SARS-CoV положителен от 25.05.20)» в связи

с неэффективностью первой линии терапии: арбидол в сочетании назальными интерферонами (ви-ферон, гриппферон и др.) и антибиотикотерапии азитромицином. Со слов пациентки, наблюдается у терапевта по месту жительства девять дней, контакт с мужем (SARS-CoV ПЦР у него положительн также от 23.05.20). В начале заболевания возникла резкая общая слабость, а лишь позже лихорадка до 39°C и прочие явления. В анамнезе отмечает артериальную гипертензию (лозеп 50 мг/сут), язвенную болезнь желудка (в настоящее время в ремиссии). Неэффективность терапии и прогрессирование слабости послужили поводом к направлению на стационарное лечение.

В приемном покое оценен *status praesens*. Кожные покровы бледные, зев чистый, в легких с двух сторон на фоне ослабления везикулярного дыхания в нижних долях сухие гудящие хрипы и единичные мелкопузырчатые влажные, ЧДД 22/мин, сатурация 93% (без кислородной поддержки); тоны приглушенные, ритмичные с частотой 115/мин; АД 90/60 мм рт.ст., живот мягкий безболезненный; отеков нет; диурез и стул в норме.

В ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки больше данных получено за двустороннюю полисегментарную пневмонию. В общем анализе крови наблюдали тенденцию к лейкопении, прежде всего за счет нейтрофилов: лейкоциты $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,54 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 153 г/л; тромбоциты $139 \cdot 10^9/\text{л}$, сегментоядерные 57,1%, эозинофилы 0,7%, базофилы 0,6%, лимфоциты 33,4%, моноциты 8,2%. Выражена была и островоспалительная реакция, как со стороны СОЭ (27 мм/ч), так и со стороны С-реактивного белка (20,4 мг/л). Островоспалительный синдром подтверждался реакцией ферритина (2575,7 мкг/л) и ЛДГ (602 ед./л). В коагулограмме существенных изменений не было (фибриноген 3,5 г/л, протромбиновый индекс 100%; фибринолитическая активность >300 мин, АВР (каолиновое время) 72 с, этаноловый тест отрицателен, АПТВ 40 с, ТВ 21 с, РФМК 4,5 мг/л%).

Учитывая оценки по шкалам NEWS (4 балла) и SMRT-CO (2 балла), пациент маршрутизирован в инфекционное отделение, где начата стандартная терапия (гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином). По данным МСКТ было получено 15% поражения, что расценивается как легкая степень тяжести (рис. 2). Однако уже на 3-и сутки существенно ухудшилось течение заболевания: сатурация уменьшилась до 90%, нарастала слабость, физикально изменилось голосовое дрожание и появилась крепитация с обеих сторон.

С учетом клинической картины врачебной комиссией принято решение добавить к стандартной терапии ингибитор JAK-киназ (барицитиниб 4 мг/сут 7 дней) в сочетании с небольшой дозой

ГКС (в расчете на преднизолон 10 мг) 5 дней с постепенной отменой. На фоне начатой терапии отметились улучшение. Прекратились лихорадка и одышка, по МСКТ в динамике от 7.06.20 отмечался регресс легочных поражений до 5–10%, исчезла потребность в инсуффляции кислорода. В контрольном мазке от 7.06.20 ПЦР на SARS-Cov отрицательна. При этом в значимой степени улучшилось самочувствие.

15.06.20 была выписана на долечивание в амбулаторных условиях. Жалоб не предъявляла, в дополнительных назначениях не нуждалась.

Оба случая демонстрируют регресс симптоматики при добавлении к базовой терапии аминохинолинами и макролидом короткого курса низких доз преднизолона в сочетании с JAK-ингибитором барицитинибом. На сегодняшний момент возможно дальнейшее изучение вышеуказанной комбинации у пациентов с прогрессирующей инфильтрацией и тяжелым течением.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R., Montejano R., Spinner C.D., Galli M., Ahn M.Y., Nahass R.G., Chen Y.S., SenGupta D., Hyland R.H., Osinusi A.O., Cao H., Blair C., Wei X., Gaggar A., Brainard D.M., Towner W.J., Muñoz J., Mullane K.M., Marty F.M., Tashima K.T., Diaz G., Subramanian A.; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1827–1837, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>.
2. Hossen M.S., Barek M.A., Jahan N., Safiqul Islam M. A review on current repurposing drugs for the treatment of COVID-19: reality and challenges. *SN Compr Clin Med* 2020; 31: 1–13, <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00485-9>.
3. Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия* 2017; 26(4): 26–32. Novikov P.I., Moiseev S.V. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiia* 2017; 26(4): 26–32.
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология* 2020; 58(2): 123–132. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaia revmatologia* 2020; 58(2): 123–132.
5. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., Huang L., Meng F., Huang L., Wang N., Zhou X., Luo H., Mao Z., Chen X., Xie J., Liu J., Cheng H., Zhao J., Huang G., Wang W., Zhou J. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 137–146.e3, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>.



Рис. 2. Картина, полученная в ходе мультиспиральной компьютерной томографии при поступлении у больной Б.

6. Mehta P., Ciurtin C., Scully M., Levi M., Chambers R.C. JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur Respir J* 2020; 56(3): 2001919, <https://doi.org/10.1183/13993003.01919-2020>.
7. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A., Aguilar G., Alba F., González-Higueras E., Conesa L.A., Martín-Rodríguez C., Díaz-Domínguez F.J., Serna-Grande P., Rivas R., Ferreres J., Belda J., Capilla L., Tallet A., Añón J.M., Fernández R.L., González-Martín J.M.; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3): 267–276, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30417-5).
8. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Мареев Ю.В., Калинин А.Л., Беграмбекова Ю.Л., Камалов А.А. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией, вызванной COVID-19, системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология* 2020; 60(6): 15–29, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>. Mareev V. Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S., Samokhodskaya L.M., Merzhina E.A., Sinitsyn V.E., Mareev Yu.V., Kalinkin A.L., Begrambekova Yu.L., Kamalov A.A. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia* 2020; 60(6): 15–29, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9.1 (26.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf. Minister-

stvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 9.1 (26.10.2020) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9.1 (26.10.2020)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.А. Туличев, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Б.О. Марасанов, врач терапевт-инфекционист ГБУЗ НО «ГКБ № 3» (НГЦ), перепрофилированной для лечения новой коронавирусной инфекции;

И.С. Авилкин, врач-стажер реаниматолог ГБУЗ НО «ГКБ № 3» (НГЦ), перепрофилированной для лечения новой коронавирусной инфекции;

Е.В. Макарова, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С.С. Пластинина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Туличев Александр Алексеевич,
e-mail: mr.tulichhev@mail.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФАВИПИРАВИРА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

УДК 616.24–002.17
14.01.04 — внутренние болезни;
14.01.05 — кардиология;
14.01.25 — пульмонология
Поступила 17.10.2020

Е. В. Королева¹, Н. Ю. Григорьева², И. С. Петелина¹, Т. В. Королева¹

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород

Авторы одними из первых в России применили в лечении пациентов с COVID-19 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией препарат фавипиравир — ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2. Это лекарственное средство, с одной стороны, направлено на быструю и эффективную элиминацию вируса SARS-CoV-2 из организма, а с другой стороны, оказывает минимальное побочное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Полученный положительный эффект терапии фавипиравиром отражен в описании клинических случаев.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; фавипиравир; сердечно-сосудистые заболевания; острый коронарный синдром.

EXPERIENCE OF FAVIPIRAVIR USE IN PATIENTS WITH COVID-19 AND CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

E. V. Koroleva¹, N. Yu. Grigorieva², I. S. Petelina¹, T. V. Koroleva¹

¹City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod;

²National Research Nizhny Novgorod State University named after N. I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod

The authors were among the first in Russia to use the medicine favipiravir by name, an inhibitor of the RNA-dependent RNA polymerase of the SARS-CoV-2 virus, in the treatment of patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular pathology.

This drug, on the one hand, is aimed at the rapid and effective elimination of the SARS-CoV-2 virus from the body, and on the other hand, it has minimal side effects on the cardiovascular system. The obtained positive effect of favipiravir therapy is reflected in the description of clinical cases.

Key words: coronavirus infection; favipiravir; cardiovascular diseases; acute coronary syndrome.

Основные клинические проявления COVID-19 преимущественно представлены респираторными симптомами, однако нередко в процесс вовлекается и сердечно-сосудистая система [1]. Миокардиальное повреждение, по некоторым данным, встречается у 8–28% госпитализированных пациентов с COVID-19 и ассоциируется с более высоким риском летальности [2].

На данный момент известно, что основными патогенетическими механизмами острого повреждения сердца являются:

- зависимый от ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) механизм. АПФ-2 — это связанная с мембраной аминопептидаза, которая играет важнейшую роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. АПФ-2 связан с работой сердца и развитием артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Кроме того, данный фермент был идентифицирован как функциональный рецептор для коронавирусов, включая SARS-CoV и SARS-CoV-2. Инфицирование SARS-CoV-2 начинается со связывания шиповидного белка вируса с АПФ-2, который в больших количествах экспрессируется в сердце и легких. SARS-CoV-2 поражает в первую очередь клетки альвеолярного эпителия, что приводит к респираторным симптомам. Данные симптомы носят более тяжелый характер у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что может быть связано с повышенной секрецией АПФ-2 у таких больных по сравнению со здоровыми людьми. Высказывается мнение, что уровни АПФ-2 повышаются при использовании ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2, 3];

- цитокиновый шторм, ключевые звенья патогене-

за которого включают нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточную активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением медиаторов и маркеров воспаления, инфильтрацию внутренних органов и тканей (в том числе сердца) активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что приводит к гипервоспалительной реакции [1, 4];

- нарушение баланса потребности в кислороде и его доставки;
- кардиотоксический эффект противовирусной терапии [1, 2, 5, 6];
- повреждение эндотелия микрососудистой системы, что приводит к аномальной активации системы свертывания, которая патологически проявляется в виде генерализованного васкулита мелких сосудов и микротромбоза [7].

Помимо этого, вирусная инфекция вызывает дестабилизацию имеющихся ССЗ в результате дисбаланса между повышенной метаболической потребностью, обусловленной инфекцией, и снижением сердечного резерва, что приводит к декомпенсации хронической сердечной недостаточности, рецидиву нарушений ритма. В условиях воспалительного процесса значительно возрастает риск разрыва атеросклеротической бляшки и тромботических осложнений с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) или тромбоза стента [2, 8].

Одним из самых дискуссионных вопросов лечения пациентов с коронавирусной инфекцией является терапия сопутствующих ССЗ, в том числе эффективная гиполипидемическая, антитромботическая терапия, а также предупреждение и лечение нарушений ритма сердца.

Относительно ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II в начале эпидемии рассматривался вопрос отмены или коррекции доз в том случае, если пациенты получали эти препараты по поводу артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или хронической сердечной недостаточности. Однако на основании убедительных данных экспертами Европейского общества кардиологов опубликовано заявление о том, что лечение блокаторами РААС не увеличивает риск заражения COVID-19 и риск серьезных осложнений или смерти от инфекции COVID-19, следовательно, их прием рекомендуется продолжить [2, 9].

Статины дают положительный клинический эффект при коронавирусной инфекции в связи с их pleiotropic действием: снижением выраженности воспаления, риска тромбообразования, восстановлением функции эндотелия, иммуномодулирующим влиянием. Рекомендовано продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым эти препараты были назначены ранее по соответствующим показаниям, причем учитывать их взаимодействие с противовирусными препаратами [6, 10].

Низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах назначаются всем госпитализированным пациентам при отсутствии противопоказаний. Пациенты, получающие оральные антикоагулянты (фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия ветвей легочной артерии), должны продолжать их прием в рекомендованной ранее дозе во время лечения COVID-19. Однако, учитывая лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами, возможен переход на лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов [1].

Назначение селективных бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов при развитии COVID-19 в связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями с противовирусными лекарственными средствами должно осуществляться по возможности с уменьшением первоначальной дозы в стационаре со строгим мониторингом артериального давления, частоты сердечных сокращений, интервала PQ на ЭКГ [2].

Необходима дифференциальная диагностика ОКС и острого повреждения миокарда, обусловленного COVID-19. Подходы к терапии ОКС с подъемом сегмента ST у пациентов с коронавирусной инфекцией сохраняют принципы действующих клинических рекомендаций и требуют проведения реперфузионной терапии в ранние сроки со строгим соблюдением правил эпидемиологической безопасности и использованием средств защиты. Приоритет отдается тромболитису в изолированной палате, при отсутствии эффекта от которого целесообразно выполнение чрезкожного коронарного вмешательства в условиях отдельной операционной. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, относящихся к категории очень высокого риска, целесообразно применение ранней инвазивной стратегии. В случае промежуточного риска или стабильного состояния пациентов высокого риска необходимо рассмотреть возможность медикаментозной терапии с проведением коронароангиографии при дестабилизации или в подостром периоде после выздоровления от COVID-19 [2, 11].

Наиболее часто используемые лекарственные средства, рекомендованные Министерством здравоохранения РФ для лечения новой коронавирусной инфекции [1], в частности, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин и лопинавир/ритонавир (до 8-й версии), имеют некоторые ограничения применения у пациентов с ССЗ, что связано с их множественными неблагоприятными лекарственными взаимодействиями, потенциальной кардиотоксичностью [5].

Лопинавир/ритонавир (Л/Р), с одной стороны, могут повышать концентрации лекарственных средств, которые метаболизируются CYP3A, с другой стороны, усиливать активность цитохромов CYP2C9 и CYP2C19, снижая концентрации лекарственных средств, которые подвергаются метаболизму в этих

системах, и уменьшая их терапевтические эффекты. Кроме того, Л/Р замедляют атриовентрикулярное проведение и могут быть опасны у пациентов с исходным нарушением проводимости или принимающих препараты с аналогичным побочным эффектом [2]. Обращает на себя внимание недопустимая комбинация Л/Р с тикагрелором и клопидогрелом (рекомендовано использование прасугрела), пероральными антикоагулянтами, эплереноном, амиодароном, ивабрадином, симвастатином [5].

Хлорохин и гидроксихлорохин, являясь ингибиторами CYP2D6 и Pgp — крупного трансмембранного белка, защищающего клетки от повреждающих цитотоксических веществ, ассоциируются с множественной лекарственной устойчивостью при совместном применении с препаратами, заинтересованными в этих системах (антиаритмики I и III классов, антигистаминные, нейрорепарации, макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты). Это может способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ, развитию злокачественных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [2].

Таким образом, данные лекарственные средства взаимодействуют со множеством жизненно важных препаратов, принимаемых пациентами с ССЗ.

В связи с этим, регистрация препарата фавипиравир представляла большой интерес для клиницистов в отношении лечения пациентов с сопутствующей кардиологической патологией, главным образом из-за относительной кардиобезопасности. Безусловно, этот вопрос остается спорным до появления соответствующих исследований.

Фавипиравир (6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид) — ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса. Был разработан и лицензирован в качестве препарата для лечения вируса гриппа в 2014 г. в Японии. Показал свою эффективность в отношении вируса Эбола, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом (SFTS).

Первое открытое нерандомизированное исследование фавипиравира при лечении инфекции COVID-19 выполнено в январе 2020 г. в Китае. Оно выявило значительное сокращение времени элиминации SARS-CoV-2 у пациентов, получавших фавипиравир (4 дня; IQR=2,5–9,0), по сравнению с контрольной группой, получавшей Л/Р (11 дней; IQR=8–13; $p<0,001$). Кроме того, к 14-му дню у 91,4% пациентов в группе фавипиравира наблюдалось рентгенологическое улучшение по сравнению с 62,2% пациентов в группе Л/Р. У пациентов, получавших фавипиравир, частота нежелательных явлений была достоверно ниже (11,4% против 55,6%; $p<0,01$), чем у пациентов в группе контроля [12].

В российских Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия

8.1 (1.10.2020)» [1] фавипиравир официально разрешен к применению, и единственным показанием для приема, указанным в инструкции, является новая коронавирусная инфекция COVID-19. В связи с этим при лечении ряда пациентов нами был использован этот препарат и получен положительный опыт применения фавипиравира, который подтверждается несколькими клиническими случаями.

Клинический случай 1

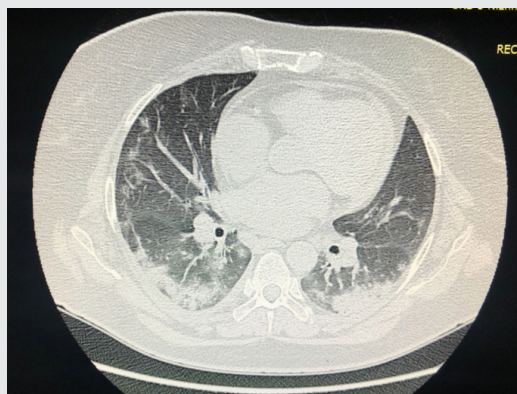
Больная К., 62 лет, 02.07.2020 переведена в инфекционный госпиталь ГБУЗ НО ГKB № 5 в отделение по лечению новой коронавирусной инфекции из стационара кардиологического профиля, где она с 29.06.2020 проходила лечение по поводу нижнего Q-инфаркта миокарда. Пациентке выполнена СКГ, по данным которой выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла, проведено стентирование острой окклюзии правой коронарной артерии одним стентом с лекарственным покрытием. Послеоперационный период протекал без осложнений, ангинозные боли не рецидивировали. В анамнезе — сахарный диабет 2-го типа в течение 10 лет (терапия метформином 1000 мг два раза в сутки), гипертоническая болезнь около 20 лет, ишемическая болезнь сердца (получала АСК 100 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 100 мг). 30.06.2020 появилась клиника ОРВИ, температура тела поднялась до 38°C. Мазок ПЦР SARS-CoV-2 — положительный.

Жалобы при поступлении в приемный покой инфекционного госпиталя 02.07.2020: одышка при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, дискомфорт в грудной клетке при дыхании, выраженная общая слабость.

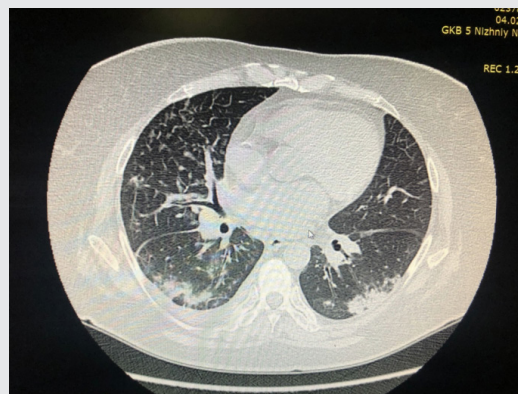
Объективно: состояние средней степени тяжести. В легких дыхание ослаблено, крепитизирующие хрипы в нижних отделах с обеих сторон. ЧД 20 в минуту. SpO₂ на воздухе 92%. Температура тела 38,5°C. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 98 уд./мин. АД 105/60 мм рт.ст.

МСКТ органов грудной клетки от 02.07.2020 (рис. 1, а): признаки типичной вирусной пневмонии с объемом поражения 52%, степень тяжести КТ=3. На ЭКГ (рис. 2, а): синусовый ритм, динамика нижнего Q-инфаркта миокарда, острая стадия. QT=360 мс. Эхокардиография: расширение полости левого предсердия, гипокинез заднего, бокового, перегородочного сегментов. ФВ 40%. МЖП 13 мм. Митральная регургитация 2-й ст.

Лабораторно выявлено повышение маркеров воспаления: лейкоциты $7,13 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 81,6%, лимфоциты 14,4%, моноциты 3,9%, эозинофилы 0%, эритроциты $3,52 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 107 г/л; гематокрит 32,6%; тромбоциты $176 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ 55 мм/ч. СРБ 187,7 мг/л; ферритин 1265 мкг/л; ЛДГ 2117 ед./л; АЛАТ 74,8 ед./л, АСАТ 129,5 ед./л;

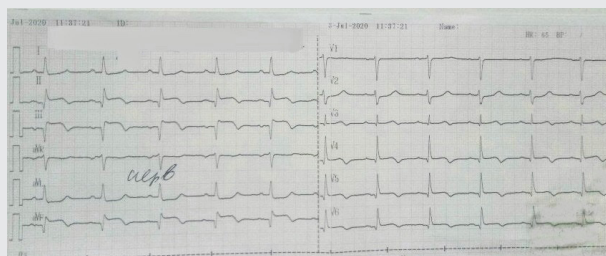


а

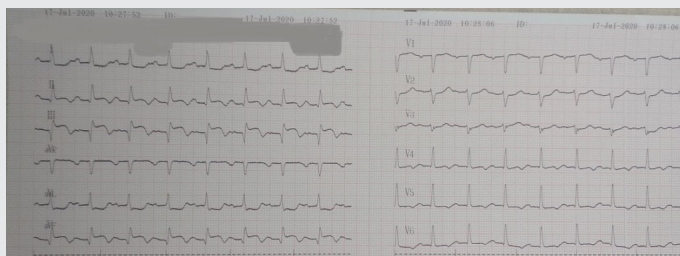


б

Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография больной К., 62 лет: а — от 02.07.2020; б — от 12.07.2020



а



б

Рис. 2. Электрокардиограммы больной К., 62 лет: а — от 02.07.2020; б — от 12.07.2020

креатинин 111 мкмоль/л, СКФ (СКД EPI) 46 мл/мин. АЧТВ 32,5 с. Протромбин 83%. Фибриноген 4,8 г/л. D-димеры 1,17 мкг/мл. ПКТ 0,008 нг/мл. Тропонин I — 1,153 нг/мл.

Учитывая шкалы NEWS (6 баллов) и SMART-CO (1 балл), пациентка маршрутизирована в инфекционное отделение, где начата инфузия увлажненным кислородом со скоростью 5 л/ч с применением проп-позиции. Назначена терапия фавипиравиром с учетом веса (75 кг) в дозе 1600 мг два раза в сутки в 1-й день, затем по 600 мг два раза в сутки 10 дней, антикоагулянтами (эноксапарин 0,4 мл один раз в сутки), антибиотиками (цефтриаксон 1,0 внутривенно два раза в сутки), муколитиками. Данные лабораторных исследований указывали на развитие «цитокинового шторма», в связи с чем к лечению добавлен дексаметазон 12 мг/сут № 3.

Уже на следующий день лечения пациентка отметила улучшение состояния, температура тела не превышала нормальных значений, SpO₂ на воздухе повысилась до 94%.

Лабораторно на 7-й день лечения отмечалось снижение СРБ до 40 мг/л, ферритина до 533 мкг/л, сохранялась лимфопения, повышение СОЭ. Мазок ПЦР SARS-COV-2 от 09.07.2020 (10-й день болезни) — отрицательный.

По данным МСКТ органов грудной клетки от

12.07.2020 (14-й день болезни) уменьшился объем поражения до 25% (рис. 1, б). На ЭКГ (рис. 2, б) зарегистрирован переход в подострую стадию нижнего Q-инфаркта миокарда, интервал QT прежний.

За время лечения ангинозные боли не рецидивировали, продолжалась терапия сопутствующей патологии в полном объеме: двойная антиагрегантная терапия «клопидогрел + АСС», была снижена доза сартанов в связи с гипотоническими состояниями до 50 мг/сут, аторвастатин 80 мг, бисопролол в прежней дозе 5 мг.

В связи с применением глюкокортикостероидов у пациентки с сахарным диабетом наблюдалось повышение гликемии до 24 ммоль/л, что потребовало назначения препаратов инсулина по гибкой схеме и продлило срок госпитализации.

Выписана с улучшением на 20-й день болезни. Объективно: в легких без хрипов, SpO₂ 99%. Общий анализ крови в пределах нормы, СРБ 6 мг/л. При выписке жалоб активно не предъявляла.

Клинический случай 2

Больной С., 59 лет, поступил в экстренном порядке 13.07.2020 по направлению участкового терапевта. Болен с 05.07.2020, когда появился редкий сухой кашель, поднялась температура тела до 40°C, больной потерял чувство вкуса и обоняния, имел

место жидкий стул до 7 раз в сутки. На дому пациент получал умифеновир, азитромицин, муколитики, энтеросорбенты. Мазок ПЦР от 05.07.2020 — положительный. В связи с неэффективностью амбулаторного лечения направлен в инфекционный госпиталь ГKB № 5.

В анамнезе: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца со стенокардией II ФК в течение нескольких лет, пароксизмальная устойчивая суправентрикулярная тахикардия с радиочастотной абляцией субстрата аритмии от 2015 г. (базисная терапия: эналаприл 5 мг два раза в сутки, индапамид 2,5 мг утром, кардиомагнил, соталол 40 мг два раза в сутки).

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. В легких дыхание ослаблено, крепитирующие хрипы в нижних отделах с обеих сторон. ЧД 19 в минуту. SpO₂ на воздухе 92%. Температура тела 37,5°C. Тоны сердца ясные ритмичные с ЧСС 88 уд./мин. АД 150/90 мм рт.ст.

По данным инструментальных методов исследования: признаки типичной вирусной пневмонии с объемом поражения 35% (рис. 3, а), степень тяжести КТ=2. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЭОС влево. Признаки гипертрофии ЛЖ с систолической перегрузкой, QT=400 мс (рис. 4, а).

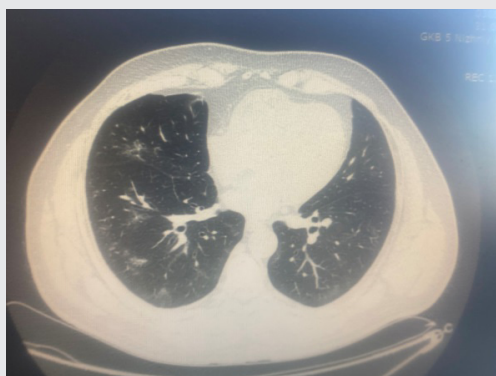
Лабораторно выявлено повышение маркеров

воспаления: лейкоциты $6,33 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 76,4%, лимфоциты 16,4%, моноциты 6,8%, эозинофилы 0,2%, эритроциты $4,79 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 150 г/л; гематокрит 45,1%; тромбоциты $162 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ 50 мм/ч; СРБ 142,3 мг/л; ферритин 677 мкг/л; ЛДГ 468 ед./л; АЛАТ 19,1 ед./л, АСАТ 19,1 ед./л; креатинин 142 мкмоль/л, СКФ (СКД EPI)=46 мл/мин. Коагулограмма без особенностей.

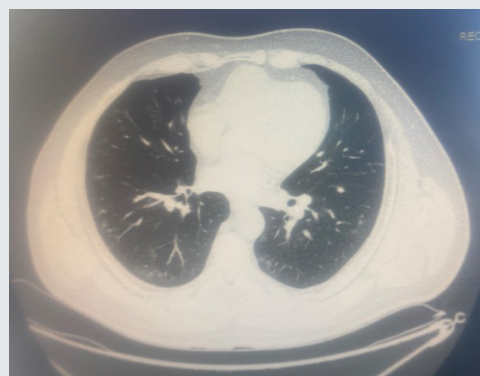
Начата терапия фавипиравиром с учетом веса в дозе 2000 мг два раза в сутки в 1-й день, затем по 800 мг два раза в сутки до 10 дней, антикоагулянтами (эноксапарин 0,4 мл один раз в сутки), антибиотиками (цефтриаксон 1,0 внутривенно два раза в сутки), муколитиками, кислородотерапия.

Температура тела нормализовалась на 3-й день лечения, SpO₂ выросла до 94% на второй день. Лабораторные показатели от 23.07.2020: лейкоциты $4,88 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 64,4%, лимфоциты 25,0%, СОЭ 40 мм/ч, ферритин 391,1 мкг/л.

Мазок ПЦР SARS-COV-2 от 15.07.20 (10-й день болезни) — отрицательный. По данным МСКТ органов грудной клетки от 23.07.2020 (рис. 3, б) объем поражения уменьшился до 28%. ЭКГ без существенной динамики, интервал QT 380 мс (рис. 4, б). Дозы ранее принимаемых препаратов не корректировались, добавлен аторвастатин 20 мг/сут.

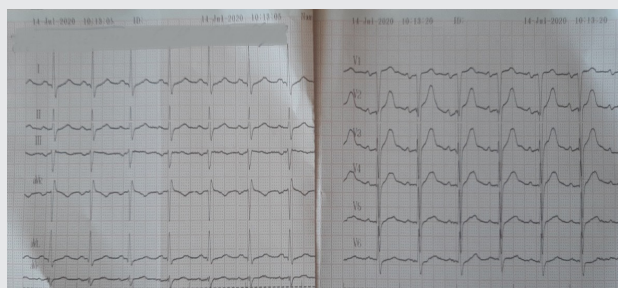


а

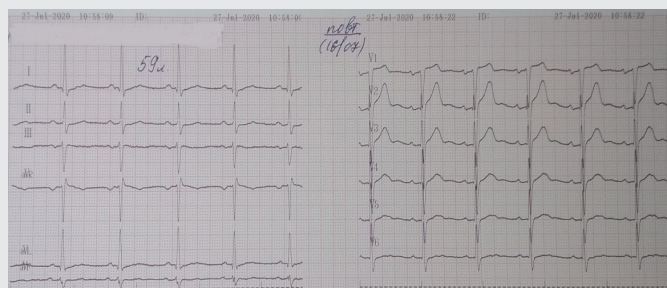


б

Рис. 3. Мультифазная компьютерная томография больного С., 59 лет: а — от 14.07.2020; б — от 23.07.2020



а



б

Рис. 4. Электрокардиограммы больного С., 59 лет: а — от 14.07.2020; б — от 27.07.2020

Выписан с улучшением на 14-й день, жалоб не предъявлял.

Оба случая демонстрируют быстрый регресс клинических проявлений — уже на следующий день лечения (отсутствие лихорадки, уменьшение симптомов, увеличение сатурации кислорода), относительно раннюю элиминацию вируса из организма (на 10-й день отрицательный результат ПЦР). Вывод о кардиобезопасности можно сделать, исходя из отсутствия ишемических изменений, удлинения интервалов PQ, QT на ЭКГ, симптоматики, стабильной гемодинамики. Кроме того, именно отсутствие нежелательных явлений при применении фавипиравира, в отличие от терапии лопинавиром/ритонавиром, хлорохином, гидроксихлорохином, позволило сохранить пациентам базисную терапию кардиологической патологии (антиагреганты, антиаритмики), что снижает риск летальности и улучшает прогноз жизни пациентов.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 8.1 (1.10.2020) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8.1 (1.10.2020)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде 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., Федотов 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 COVID-19. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(3): 3801, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N. Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziovala N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V.,
3. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., 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. Zhu H., Rhee J.W., Cheng P., Waliany S., Chang A., Witteles R.M., Maecker H., Davis M.M., Nguyen P.K., Wu S.M. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(5): 32, <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01292-3>.
5. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П., Явелов И.С., Терещенко С.Н., Ардашев А.В., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А., Драпкина О.М., Козиолова Н.А., Комаров А.Л., Крощева Е.С., Мальчикова С.В., Митьковская Н.П., Орлова Я.А., Петрова М.М., Ребров А.П., Сисакян А.С., Скибицкий В.В., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Желяков Е.Г., Канорский С.Г., Колодцев Л.В., Снежицкий В.А. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации. *Кардиология* 2020; 60(6): 4–14, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>. Shlyakhto Y.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Tarlovskaya E.I., Konradi A.O., Panchenko E.P., Yavelov I.S., Tereshchenko S.N., Ardashev A.V., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhunusbekova G.A., Drapkina O.M., Koziovala N.A., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Malchikova S.V., Mitkovskaya N.P., Orlova Y.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakian H., Skibitsky V.V., Sugraliyev A.B., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Zhelyakov E.G., Kanorskiy S.G., Kolotsey L.V., Snezhitskiy V.A. Use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with COVID-19. The agreed experts' position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya* 2020; 60(6): 4–14, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>.
6. The Liverpool Drug Interaction Group. *Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies*. The University of Liverpool; 2020. URL: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
7. Song J.C., Wang G., Zhang W., Zhang Y., Li W.Q., Zhou Z.; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res* 2020; 7(1): 19, <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
8. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; 41(19): 1798–1800, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.

9. European Society of Cardiology. *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.

10. Vandermeer M.L., Thomas A.R., Kamimoto L., Reingold A., Gershman K., Meek J., Farley M.M., Ryan P., Lynfield R., Baumbach J., Schaffner W., Bennett N., Zansky S. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012; 205(1): 13–19, <https://doi.org/10.1093/infdis/jir695>.

11. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(3): 247–250, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.

12. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19:

an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6(10): 1192–1198, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е. В. Королева, врач-кардиолог 2-го кардиологического отделения ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижний Новгород;

Н. Ю. Григорьева, д. м. н., доцент, профессор кафедры, и. о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»;

И. С. Петелина, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижний Новгород;

Т. В. Королева, зав. 2-го кардиологического отделения ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижний Новгород.

Для контактов: Королева Екатерина Вадимовна
e-mail: katrin.krlv@yandex.ru

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРАВИЛА ПРИМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРИЧЕСКИХ И НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ В СТАТИСТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

УДК 614.1:311
03.01.02 — биофизика
Поступила 30.06.2020

А. П. Баврина

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

Рассмотрены основные правила применения аналитической статистики для сравнения групп и выявления статистически значимых различий между ними. Приводятся три основных вопроса, на которые необходимо ответить исследователю, чтобы выбрать корректный статистический критерий, а также правила ответа на них. Дана подробная классификация статистических шкал. Разобраны правила применения параметрических и непараметрических критериев, а также основные ошибки в их использовании. Особое внимание уделяется недостаточно освещенным в литературе вопросам: выбору корректного апостериорного теста при проведении дисперсионного анализа, а также правилам пересчета критического уровня значимости при проведении множественных сравнений с использованием непараметрических методов. Рассмотрены основные ошибки при написании подраздела «Статистическая обработка данных» в научной статье и диссертационном исследовании и даны примеры правильного описания статистических методов.

Ключевые слова: статистическая шкала; зависимые выборки; независимые выборки; параметрические критерии; непараметрические критерии; дисперсионный анализ; апостериорные тесты.

MODERN RULES FOR THE USE OF PARAMETRIC AND NONPARAMETRIC TOOLS IN THE STATISTICAL ANALYSIS OF BIOMEDICAL DATA

A. P. Bavrina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The basic rules for using analytical statistical tools for comparing means between population groups and identifying statistically significant differences between them are considered. There are three main questions that a researcher must answer in order to choose the correct statistical tool, as well as the rules for answering them. A detailed classification of statistical scales is given. The rules for applying parametric and nonparametric criteria as well as the main mistakes in their use are discussed. Particular attention is paid to the issues that are not completely covered in the literature: the choice of the correct post hoc test and analysis of variance as well as the rules for recalculating the critical level of significance when conducting multiple comparisons using nonparametric methods. The main mistakes in writing the subsection "Statistical data processing" in a scientific article and thesis are considered, and some examples of the correct description of statistical methods are given.

Key words: statistical scale; dependent samples; independent samples; parametric criteria; nonparametric tests; analysis of variance; post hoc tests.

Статья продолжает серию публикаций по применению медико-биологической статистики в научных исследованиях. Цель данной серии статей — познакомить читателей с основными принципами и правилами представления медико-биологических данных в научных исследованиях, сформировать целостную концепцию о методах статистической обработки результатов медико-биологических исследований, а также предупредить возникновение ошибок при статистической обработке данных.

В предыдущих публикациях подробно были разобраны правила применения описательной статистики для представления медико-биологических данных в научных исследованиях. Данная публикация открывает серию статей, посвященных аналитической статистике.

Аналитическая статистика объединяет процедуры оценки характеристик совокупности по данным выборок. При этом аналитическая статистика позволяет не только провести количественное исследование тенденций развития процесса, но и изучить этот процесс в динамике, а также измерить связи между разными факторами.

К методам аналитической статистики относятся:

- дисперсионный анализ и его частный случай — критерий Стьюдента;
- непараметрические методы сравнения групп;
- корреляционный анализ;
- регрессионный анализ;
- методы классификации: кластерный и факторный анализ.

ПОДГОТОВКА К СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ: ТРИ ВОПРОСА

Итак, с чего начать статистическую обработку результатов собственного исследования? Перед статистической обработкой научных данных любой исследователь должен задать себе три вопроса, ответ на них поможет правильно описать данные и выбрать корректный статистический критерий [1].

1. К какой статистической шкале относится данная переменная?

2. Если речь идет о переменных с интервальной шкалой, то подчиняются ли они закону нормального распределения?

3. Являются ли сравниваемые выборки зависимыми или независимыми?

1. К какой статистической шкале относится данная переменная?

Шкала — это элемент счетной системы, посред-

ством которого происходит отнесение исследуемого объекта к определенной группе объектов.

Классификацию статистических шкал предложил еще в 1946 г. американский психолог С.С. Стивенс, и она до сих пор является основной и актуальна в медико-биологических исследованиях. Шкалы, как и данные, подразделяются на 2 вида: качественные и количественные (рис. 1).

С.С. Стивенсом было выделено 4 вида статистических шкал.

1. Номинальная шкала — качественная шкала, где каждому значению приписываются определенные числа (метки), которые впоследствии невозможно ранжировать, т.е. упорядочить в зависимости от количественной выраженности исследуемого признака. Примером классической номинальной шкалы является классификация по полу, где, например, испытуемым мужского пола присваивается метка 1, а испытуемым женского пола — метка 2. При этом допустимы все взаимно-однозначные преобразования (изменение порядка присваивания меток не изменит смысла описания номинальных данных). С данными в номинальных шкалах невозможны никакие арифметические действия — нет смысла их перемножать, делить или складывать.

Используемый пример (классификация по полу) относится к **дихотомическим шкалам**, которые являются разновидностью номинальных шкал и содержат только две категории. Другими примерами дихотомических шкал будут классификации: болен—здоров, выжил—скончался, трудоустроен—безработный, курит—некурящий. Номинальные шкалы могут содержать и большее количество категорий. Например, классификации по семейному положению, национальности и многие другие, где каждой группе присваивается своя метка.

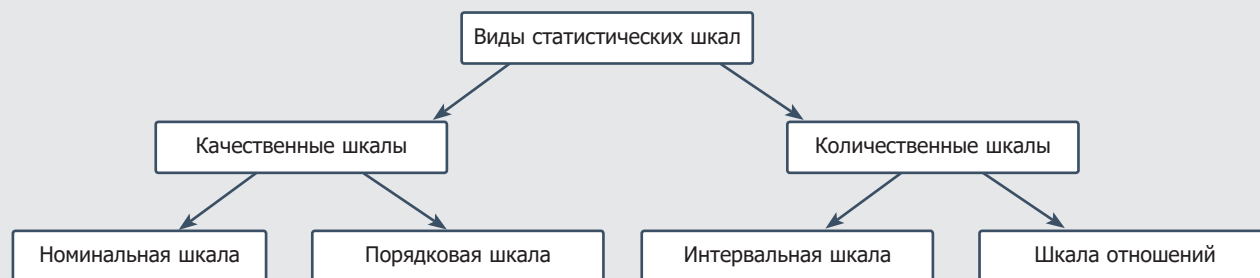


Рис. 1. Классификация статистических шкал

Возможности обработки переменных, относящихся к номинальной шкале, сильно ограничены: с ними можно провести только частотный анализ. Таким образом, основная функция номинальной шкалы — разделять объекты исследования на группы, с которыми впоследствии будут проводиться одинаковые статистические тесты.

2. Порядковая шкала — качественная шкала, которая позволяет не только разделить данные на группы, но и проранжировать их в зависимости от выраженности изучаемого признака. В порядковых шкалах наблюдается постепенное увеличение или уменьшение эмпирической значимости признака.

Классическим примером порядковой шкалы в медицине является классификация по интенсивности боли, где каждому ответу присваиваются метки от 1 до 10 с нарастанием выраженности признака. Поэтому в порядковых шкалах недопустимы никакие взаимно-однозначные преобразования — изменение порядка присвоения меток приведет к путанице. Другими примерами порядковых шкал являются классификации по возрасту, уровню доходов, самочувствию, образованию.

Хотя в порядковых шкалах разность между двумя значениями не имеет эмпирической значимости (так как разница между ближайшими значениями всегда остается равной единице и нельзя сказать, во сколько или на сколько одно значение больше другого), порядковые шкалы не ограничены простой классификацией и частотным анализом. К порядковым шкалам можно применять непараметрические тесты, которые оперируют рангами.

3. Интервальная шкала — количественная шкала для переменных, у которых разность (интервал) между двумя значениями имеет эмпирическую значимость. В случае интервальной шкалы можно точно сказать, во сколько или на сколько одно значение больше или меньше другого. Особенностью интервальной шкалы является произвольный выбор нулевой точки отсчета.

К интервальным шкалам относится большинство дискретных и непрерывных медико-биологических данных: рост, вес, лабораторные показатели, результаты ЭКГ и многое другое. В интервальной шкале устанавливаются единицы измерения (граммы, метры, вольты, сутки и т.д.), в ней могут проводиться любые арифметические операции и применяться любые статистические методы.

4. Шкала отношений — количественная шкала, которая является разновидностью интервальной с тем отличием, что в ней строго определено положение точки отсчета — это ноль, т.е. отсутствие исследуемого признака. В случае использования шкалы отношений исследуемая величина измеряется по отношению к величине, принятой за единицу (эмпирическую значимость в данном случае имеет отношение двух значений). Переменные, относящиеся к интервальной шкале, как правило, имеют и шкалу отношений. К шка-

ле отношений также применимы любые арифметические операции и любые статистические методы.

2. Если речь идет о переменных с интервальной шкалой, то подчиняются ли они закону нормального распределения?

Для переменных с интервальной шкалой (т.е. для количественных переменных) необходимо ответить на вопрос, подчиняются ли они закону нормального распределения. Методы определения принадлежности интервальных данных к нормальному распределению были подробно освещены в предыдущей публикации [2].

Существует несколько простых правил по выбору параметрических или непараметрических тестов для статистической обработки результатов исследования.

А. Если результаты исследования распределены нормально, то к ним могут применяться параметрические тесты.

Б. К несимметрично распределенным данным (не подчиняющимся нормальному закону распределения) применяются только непараметрические тесты. Параметрические тесты **нельзя** применять к величинам, не подчиняющимся нормальному закону распределения. Таким образом, использование для статистической обработки таких результатов критерия Стьюдента является грубой ошибкой.

В. Непараметрические тесты могут применяться не только к несимметрично распределенным данным, но и к нормально распределенным величинам. Это ошибкой не является. Однако следует помнить, что в случае применения непараметрических тестов к нормально распределенным величинам они будут иметь 95% эффективность по сравнению с параметрическими тестами.

Г. Если выборки частично подчиняются нормальному распределению (например, одна сравниваемая выборка распределена нормально, а вторая — нет), то могут применяться только непараметрические тесты.

3. Являются ли сравниваемые выборки зависимыми или независимыми?

Как говорилось ранее [3], существует несколько классификаций выборок, однако большинство из них актуальны только для планирования исследования. Для аналитической статистики важно подразделение выборок на два вида: зависимые и независимые. От правильной идентификации выборок по данной классификации будет зависеть выбор статистического критерия и, соответственно, правильность дальнейших выводов о статистической значимости различий или ее отсутствии.

1. Зависимые выборки возникают при исследовании одних и тех же испытуемых в разные моменты времени. Например: результаты исследования пациентов в момент поступления в стационар и на момент выписки.

2. Независимые выборки содержат наблюдения, которые различаются какой-либо групповой номинальной переменной (например, пол, возраст, отсутствие и наличие заболевания, принадлежность к контрольной и опытной группе лабораторных животных и т.д.), т.е. содержат результаты изучения различных испытуемых.

Итак, после ответа на три основных вопроса исследователь может приступить к аналитической статистике.

ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Критерий Стьюдента

Параметрические критерии оперируют характеристиками нормального распределения: средним значением и стандартным отклонением. К параметрическим критериям относится частный случай дисперсионного анализа — критерий Стьюдента. Наиболее частые случаи применения *t*-критерия связаны с проверкой равенства средних значений в двух выборках; нулевая гипотеза при этом предполагает, что средние равны.

Критерий Стьюдента является самым часто встречающимся в научных публикациях. Однако нередко его используют неправомерно. Ошибочное применение критерия Стьюдента увеличивает вероятность выявить несуществующие различия.

Использование критерия Стьюдента имеет следующие ограничения:

1. Критерий Стьюдента может применяться **только для нормально распределенных данных**, относящихся к интервальной шкале. Особенности определения формы распределения были подробно описаны в предыдущей публикации [2].

Опыт показывает, что в медико-биологических исследованиях лишь 15–20% количественных признаков подчиняются нормальному закону распределения [4]. Таким образом, неправомерное использование критерия Стьюдента приводит исследователя к неправильным результатам, что влечет за собой ложные выводы, чреватые разработкой в лучшем случае неэффективных, а в худшем — опасных методов диагностики и лечения [5].

Правило: если распределение хотя бы одной из сравниваемых групп отличается от нормального, то следует прибегнуть к непараметрическим методам.

2. Критерий Стьюдента может использоваться **только при равенстве дисперсий** распределений признаков в двух сравниваемых группах. Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий применяется тест Левена на гомогенность дисперсий. Этот тест определяет уровень значимости различий дисперсии групп. При $p > 0,05$ различие дисперсии между данными группами незначимо, следовательно, их можно рассматривать как гомогенные.

В статистических программах тест Левена проводится автоматически при запросе на анализ с помо-

щью критерия Стьюдента, дополнительно его рассчитывать не нужно. Современные статистические программы способны определять уровень значимости при сравнении выборок, не имеющих равных дисперсий. Поэтому утверждение о необходимости использования непараметрических критериев, если дисперсии выборок не равны, является устаревшим!

Правило: если независимые выборки имеют неравные дисперсии, то следует воспользоваться *t*-критерием в модификации Уэлча.

3. Критерий Стьюдента может использоваться **только для сравнения двух выборок**. При множественных сравнениях к нему прибегать нельзя. В данном случае появляется эффект множественных сравнений.

Например, в исследовании участвовали три группы: А, Б и В. Эти три группы попарно сравнивались следующим образом: А и Б, А и В, Б и В. Допустим, в качестве критического был выбран уровень значимости $p \leq 0,05$ и для каждого сравнения была получена своя вероятность ошибочного отвержения нулевой гипотезы, например, 5%. Казалось бы, все правильно. Однако мы получаем такую ошибку трижды при сравнении групп друг с другом. Поэтому при небольшом числе сравнений для учета эффекта множественных сравнений необходимо использовать следующую формулу:

$$p' = 0,05 \cdot k,$$

где k — число сравнений.

В приведенном примере мы получим вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу (p) уже не 0,05, а 0,15, что не соответствует критическому значению уровня значимости. А если, например, будут сравниваться попарно 7 групп, то вероятность ошибочно обнаружить статистически значимые отличия там, где их нет, уже будет равна 0,35!

Правило: если число сравнений больше двух, необходимо воспользоваться дисперсионным анализом.

Разновидности критерия Стьюдента:

1. Т-тест для сравнения двух независимых выборок.
2. Т-тест для сравнения двух парных (зависимых) выборок.

3. Т-тест одной выборки (или одновыборочный Т-критерий). Этот тест позволяет выяснить, отличается ли среднее значение, полученное на основе данной выборки, от предварительно заданного контрольного значения. В научных исследованиях этот тест встречается довольно редко, хотя его использование может украсить научную работу. Остановимся на нем подробнее.

Например, в исследовании изучалось влияние нового вида лечения на систолическое давление. Допустим, за контрольные значения признака принимались цифры до начала лечения. После пройденного курса лечения проводились повторные измерения.

Логичным для выявления статистически значимых различий между группами представляется использование Т-теста для сравнения двух зависимых выборок (группы «до лечения» и группы «после лечения»).

Допустим, искомые статистически значимые различия были обнаружены, но возникает закономерный вопрос: да, новый метод лечения влияет на систолическое давление, но каким образом? Нормализовалось ли систолическое давление? Для ответа на этот вопрос можно предложить средние значения систолического давления в группах (при условии нормальности распределения) или же медианы (если распределение отличается от нормального) и таким образом показать, что после лечения систолическое давление снизилось. Но с точки зрения статистики, такое заявление считается голословным и может говорить только об имеющейся тенденции.

На помощь приходит Т-тест одной выборки. Известно, что нормальное значение систолического давления составляет 120 мм рт.ст. Это значение можно сравнить с результатами группы «до лечения» с использованием Т-теста одной выборки и показать наличие статистически значимых различий. Затем провести такой же анализ для группы «после лечения», и полученное отсутствие статистически значимых различий докажет, что новое лечение не только неким образом влияет на уровень статистического давления, но и оказывает воздействие, снижая его до нормальных значений.

Дисперсионный анализ

Как говорилось выше, с помощью критерия Стьюдента можно проводить сравнение только двух выборок. К сожалению, в отечественной литературе до сих пор часто встречаются примеры применения критерия Стьюдента для сравнения трех, четырех, пяти и более групп. Причем сравниваются либо группы попарно, либо все группы с контрольной, в результате чего происходит заведомое ошибочное завышение критического уровня значимости [6]. Хотелось бы особенно отметить, что сравнение нескольких групп с одной контрольной также считается множественным сравнением и требует применения дисперсионного анализа, даже если между собой эти группы не сравниваются!

Суть и процедура дисперсионного анализа подробно описаны в многочисленных книгах и пособиях по статистике, поэтому в данной статье останавливаться на них не будем. Мы обратим внимание на основные правила и ошибки использования дисперсионного анализа и особенно досконально рассмотрим выбор и применение апостериорных тестов, без которых дисперсионный анализ не выполняется.

Итак, при необходимости сравнения более двух выборок действуют следующие правила.

1. Сравнение более чем двух **независимых** выборок может быть проведено только с использованием

однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA — One-Way ANalysis Of VAriance).

2. Сравнение более чем двух **зависимых** выборок может быть проведено только с использованием многомерного дисперсионного анализа (MANOVA — Multi-variate ANalysis Of VAriance). В SPSS современных версий MANOVA заменен на Общую линейную модель (ОЛМ). Однако процедура MANOVA остается доступной при использовании программного синтаксиса.

3. При дисперсионном анализе **обязательно** выполнение апостериорного теста, предполагающего введение поправок Бонферрони, Даннета, Тьюки и многих других. При отвержении нулевой гипотезы о равенстве средних апостериорные тесты позволяют выделить среди групп отличные от остальных.

Напомню, что для применения дисперсионного анализа, как и критерия Стьюдента, должны выполняться два условия:

- нормальность распределения;
- равенство дисперсий.

Как же быть, если критерий Левена показал наличие статистически значимых различий между дисперсиями независимых выборок? В такой ситуации на помощь приходят критерий Брауна–Форсайта и критерий Уэлча, интерпретирующие результаты аналогично дисперсионному анализу. Данные критерии находятся в диалоговом окне дисперсионного анализа, в случае неравенства дисперсий их необходимо выбрать дополнительно. Поэтому при использовании современных статистических программ утверждение о невозможности проведения дисперсионного анализа для негомогенных по дисперсиям групп также является устаревшим.

Остановимся подробнее на апостериорных тестах. Дисперсионный анализ позволяет проверить гипотезу о равенстве всех средних. Если гипотеза не подтверждается, нельзя узнать, какая именно группа статистически значимо отличается от других. Дело в том, что в результате дисперсионного анализа мы получаем всего один уровень значимости, независимо от количества сравнений. Например, для сравнения четырех групп (А, В, С и D) был проведен дисперсионный анализ, в результате которого получен уровень значимости $p=0,01$. Что дает эта информация? Крайне мало. Мы можем только предположить, что среди сравниваемых четырех групп есть отличные друг от друга, но не можем знать, какие именно.

На помощь приходят апостериорные тесты. Результатом их введения является:

- получение конкретного уровня значимости для каждой пары сравнений;
- корректировка уровня значимости для нивелирования эффекта множественных сравнений (корректировка ошибки I рода).

Например, программа SPSS Statistics предлагает на выбор целых 18 апостериорных тестов. Как же определиться среди такого многообразия?

Наиболее популярным тестом в медико-биологических исследованиях является **поправка Бонферрони**. Однако задачей апостериорных тестов также является коррекция ошибки I рода — ошибочного отвержения исследователем нулевой гипотезы, или, иными словами, ошибочного заключения о существовании различий, которых в действительности нет. При этом уровень ошибки I рода делится на количество сравнений для получения нового критического уровня значимости. В нашем примере проводилось 4 сравнения, поэтому критический уровень значимости будет уже не привычный 0,05, а скорректированный на количество сравнений: $0,05 : 4 = 0,0125$.

Понятно, что поправка Бонферрони хорошо контролирует ошибку I рода, но при этом является очень консервативной и приводит к повышению вероятности ошибки II рода (вероятности принять неверную нулевую гипотезу, т.е. не найти действительно существующее различие там, где оно есть). Таким образом, поправка Бонферрони хорошо работает, если число сравнений невелико. Если число сравнений превышает 5–8, метод становится слишком строгим и даже весьма большие различия приходится признавать статистически незначимыми.

Если при проведении дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами, а после введения поправки Бонферрони таковые отсутствуют, можно воспользоваться либеральными апостериорными тестами. Кроме того, поправку Бонферрони не рекомендуется применять при количестве сравнений более пяти. Однако следует помнить, что либеральные критерии завышают вероятность ошибки I рода.

Особенности выбора апостериорного теста при количестве сравнений больше пяти:

1. Критерий НЗР — наименьшая значимая разность (LSD — Least Significant Difference), а также критерий С-Н-К (Стьюдента–Ньюмена–Кейлса) не

рекомендуются, так как совсем не учитывают ошибку I рода.

2. Чуть большей мощностью и контролем ошибки I рода обладают критерий Шеффе, критерий Дункана и критерий Тьюки (критерии расположены в порядке нарастания мощности).

3. Наиболее оптимальным критерием для замены поправки Бонферрони при большом числе сравнений (более 5) является Q-критерий Райана–Эйно–Габриэля–Уэлча (Р-Э-Г-У). Однако Q-критерий имеет существенные ограничения: он может использоваться только при равенстве дисперсий и объемов всех сравниваемых групп.

4. Если выборки различаются по объему, то наиболее оптимальными апостериорными тестами становятся:

— критерий Габриэля (если выборки различаются по объему незначительно, на 2–3 значения);

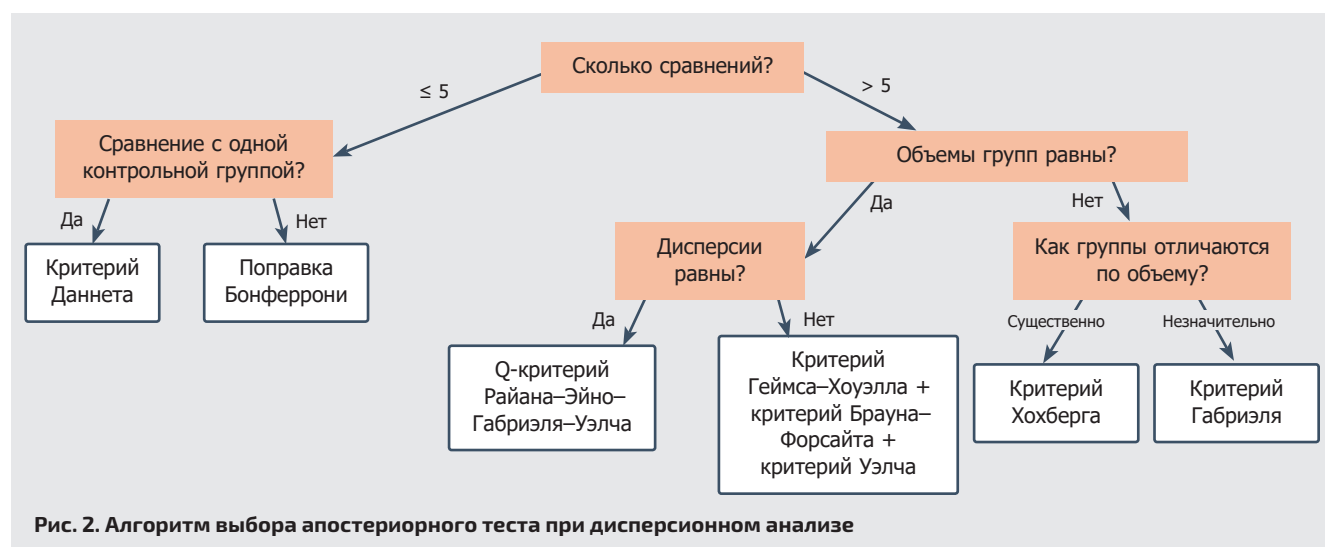
— критерий Хохберга (если выборки различаются по объему существенно).

5. Если наблюдается разница дисперсий, то наиболее оптимальным апостериорным тестом будет критерий Геймса–Хоуэлла (однако в данном случае в дисперсионный анализ необходимо дополнительно ввести критерий Брауна–Форсайта и критерий Уэлча, как говорилось выше).

6. При сравнениях нескольких групп с одной контрольной в качестве апостериорного теста следует использовать критерий Даннета [7].

Для удобства читателей правила выбора и применения апостериорных тестов при дисперсионном анализе объединены в блок-схему (рис. 2).

В главе «Материалы и методы» диссертационного исследования или научной статьи необходимо подробно и точно описывать использованные статистические методы. В случае применения дисперсионного анализа нужно не только указать использованный метод, но и обосновать введение той или иной поправки на множественные сравнения.



НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Если исследование распределения на нормальность показало его отсутствие хотя бы для одной выборки, то исследователю следует обратиться к непараметрическим критериям. Непараметрические методы не используют параметры распределения, такие как среднее значение и стандартное отклонение, а осуществляют ранжирование абсолютных значений признака, что позволяет нивелировать эффект выбросов и несимметричности распределения.

Правила применения непараметрических тестов:

1. Непараметрические тесты применяются там, где выборки из переменных, принадлежащих к интервальной шкале, не подчиняются нормальному распределению. В этих тестах обрабатывается не само измеренное значение, а его ранг.

2. Непараметрические тесты могут использоваться также в случаях, когда переменные относятся к порядковой шкале.

3. Непараметрические тесты могут применяться и при нормальном распределении значений. Но следует понимать, что в этом случае непараметрические тесты будут уступать в мощности параметрическим методам. Использование непараметрических тестов при нормальном распределении способно стать причиной пропуска различий между группами там, где различия фактически присутствуют.

4. Если необходимо произвести сравнение двух независимых выборок, причем выборки частично подчиняются нормальному распределению, а частично — нет, то рекомендуется всегда применять непараметрические тесты.

Непараметрические тесты для сравнения двух выборок:

- У-тест Манна и Уитни. Это самый известный и распространенный тест непараметрического сравнения **двух независимых выборок**.

- Тест Уилкоксона. Этот тест является традиционным непараметрическим тестом для сравнения **двух зависимых выборок**.

- Знаковый тест. Условия применения данного теста те же, что и для теста Уилкоксона (сравнение **двух зависимых выборок**), но, в отличие от него, здесь ведется подсчет только положительных и отрицательных разностей, что может оказаться полезным тогда, когда различия между выборками будут не слишком заметны.

Если предполагаемое количество сравнений больше двух, то следует обратиться к непараметрическим аналогам дисперсионного анализа — критерию Краскела–Уоллеса и критерию Фридмана. Часто исследователи в своих работах называют эти методы непараметрическим дисперсионным анализом, однако к такому определению следует подходить с осторожностью, поскольку к дисперсиям метод

Краскела–Уоллеса и метод Фридмана не имеют никакого отношения. Как говорилось ранее, непараметрические методы оперируют рангами.

Правила использования непараметрических тестов для множественных сравнений:

1. Н-тест Краскела–Уоллеса. Этот тест является модификацией U-теста Манна и Уитни на случай для **более чем двух независимых выборок**.

2. Тест Фридмана. Этот тест представляет собой расширение теста Уилкоксона для случая наличия **более чем двух зависимых выборок**.

Как и дисперсионный анализ, методы Краскела–Уоллеса и Фридмана показывают, есть ли фактическое различие между несколькими сравниваемыми группами, при этом остается неизвестным, между какими конкретно группами это различие присутствует. В результате теста мы имеем одно значение уровня значимости. Но в отличие от дисперсионного анализа, непараметрические тесты не предполагают введение апостериорных тестов. Поэтому тесты Краскела–Уоллеса и Фридмана считаются предварительными, или разведочными. С их использованием можно лишь предположить, что между группами имеются статистически значимые различия, и продолжить анализ с помощью тестов Манна–Уитни или Уилкоксона, попарно сравнивая все группы.

Однако следует помнить, что SPSS не имеет функции подсчета апостериорных тестов для нивелирования эффекта множественных сравнений при непараметрическом анализе. Поэтому корректные критические уровни значимости исследователю необходимо подсчитать вручную, используя уже известное правило «0,05 : количество сравнений». Например, в исследовании было 3 сравнения, следовательно, критический уровень значимости рассчитывается как $0,05 : 3 = 0,017$.

Исходя из вышесказанного, указывать в главе «Материалы и методы» критерий Краскела–Уоллеса (или же критерий Фридмана) в качестве единственного статистического метода является некорректным. Так как в этом случае был проведен только предварительный анализ без выявления конкретных уровней значимости для каждой пары групп. Поэтому необходимо указывать и последующий тест Манна–Уитни (или же Уилкоксона) с новым критическим уровнем значимости. При использовании непараметрических методов для множественного сравнения групп недопустимо указывать уровень значимости $p \leq 0,05$ в качестве критического! Необходимо произвести его перерасчет на количество сравнений.

В завершение приведем блок-схему, которая поможет исследователю выбрать правильный метод для статистической обработки данных (рис. 3).

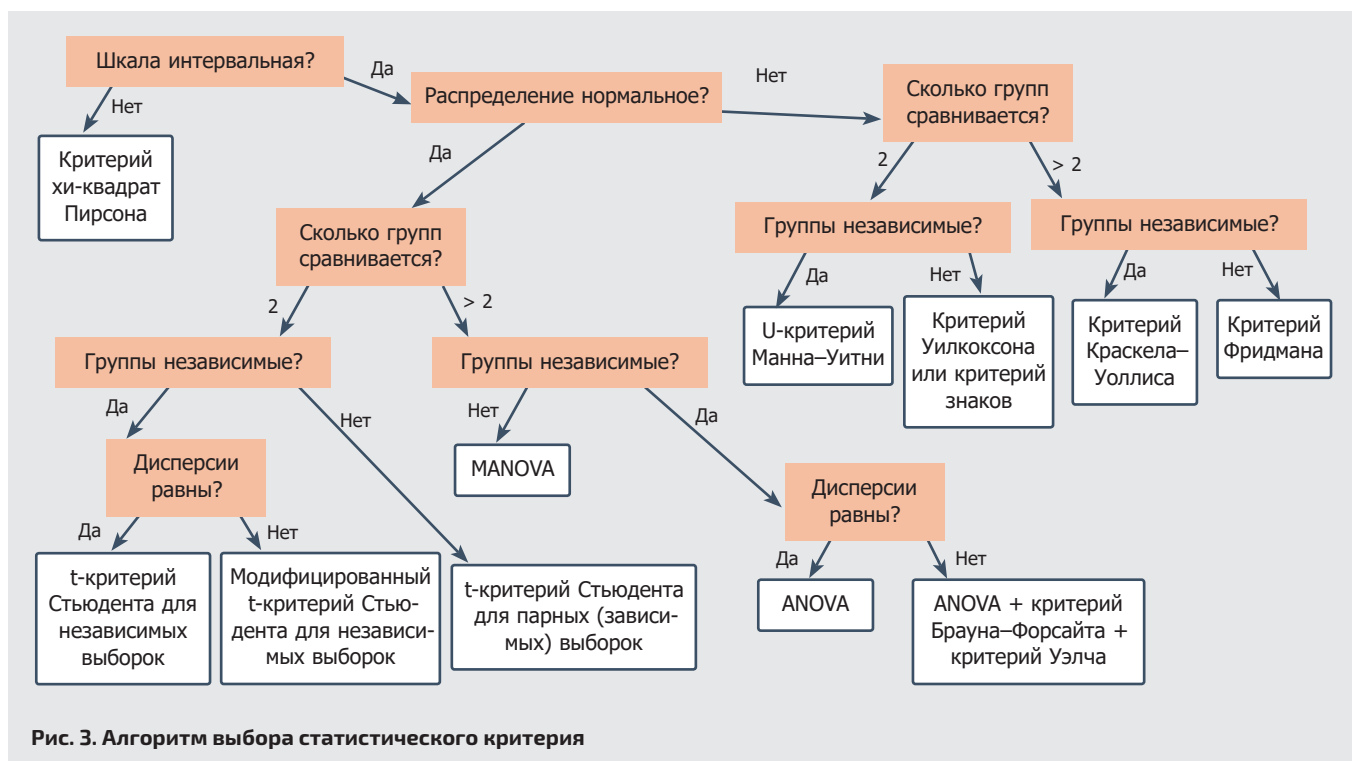


Рис. 3. Алгоритм выбора статистического критерия

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ПОДРАЗДЕЛА «СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Удивительно, но до сих пор примерно в 20% публикаций совершенно отсутствует информация о проведенном статистическом анализе либо появляются эпизодические упоминания о статистической обработке в тексте статьи, в основном в виде $p < 0,05$.

При описании статистических методов следует избегать общих размытых фраз и клише, так они свидетельствуют либо о непонимании использованных статистических методов, либо о несерьезном подходе к публикации и собственному научному исследованию. Такие клише копируются из статьи в статью и представляют собой цепочку шаблонных сужений, часто логически незавершенных и ошибочных.

Наиболее часто в научных публикациях можно встретить следующие шаблонные фразы:

«В статье применялись методы вариационной статистики»;

«Обработку результатов проводили общепринятыми методами»;

«Результаты обрабатывались статистически»;

«Данные были подвергнуты статистической обработке»;

«Статистическая обработка производилась при использовании компьютера со стандартными программами»;

«Результаты были обработаны с помощью методов непараметрической статистики».

От термина «вариационная статистика» было ре-

комендовано отказаться еще в 70-х годах прошлого века, поскольку данное словосочетание не несет в себе никакого смысла: без вариаций не существует статистики.

Так же остается неясным, какие методы для авторов являются «общепринятыми» и какие программы являются «стандартными»: без указания конкретных статистических методов читателю невозможно догадаться, насколько адекватно проводился статистический анализ.

В последнем примере появляется некая конкретика, касающаяся использования непараметрических критериев, однако непараметрических методов существует большое количество.

Таким образом, подобных размытых и не несущих смысла формулировок следует избегать. Согласитесь, что вышеперечисленные шаблонные фразы не несут никакой информационной нагрузки и выглядят как обычная отписка.

Во многих публикациях встречается более подробное описание статистических методов, но содержащее ошибки и недоработки, например: «Достоверность значений определяли по t-критерию Стьюдента».

Во-первых, с точки зрения статистики, недопустимо использовать словосочетание «достоверность различий», а также варианты «были более статистически достоверными» и т.п. Слово «достоверность» нужно заменить на неразделимое словосочетание «статистическая значимость». К сожалению, примерно в 70% научных исследований до сих пор встречается эта ошибка.

Во-вторых, с помощью статистических критериев определяют статистическую значимость различий, а не значений. Поэтому откорректированная фраза будет выглядеть следующим образом: «Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента».

Еще один пример некорректного описания: «Отличия считали достоверными при уровне доверительной вероятности, равной 0,05».

О недопустимости применения словосочетания «достоверность различий» мы уже упомянули. Вторая грубая ошибка заключается в том, что здесь спутаны понятия уровня значимости и доверительной вероятности. Это встречается довольно часто. Исходя из данной фразы, авторы уверены в своих собственных выводах не более чем на 5%! Кроме того, слово «отличие» в контексте словосочетания «статистически значимое отличие» в статистике не применяется. Слова «различие» и «отличие» несут в себе разный смысл. Различие — это разница, которая видна всем благодаря примененным статистическим методам. А отличие — конкретный признак, благодаря которому создается различие.

После исправления предложение выглядит следующим образом: «Различия считали статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05».

Еще один подобный пример: «Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95% оценена с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни».

Здесь авторы утверждают, что предельная вероятность отклонить нулевую гипотезу, когда на самом деле она верна (т.е. вероятность ошибки I рода) в их исследовании составляет 95%, вместо принятой в медико-биологических исследованиях 5% вероятности.

Часто авторы указывают неверный статистический метод. Например: «В качестве критерия проверки нормальности распределения использовали метод Краскела–Уоллиса». В данном случае, скорее всего, имелся в виду критерий Колмогорова–Смирнова либо же исследование на нормальность не проводилось.

Об ошибках в описании статистических методов в научных исследованиях можно говорить бесконечно и посвятить им не один обзор, поэтому перейдем непосредственно к рекомендациям, как этих ошибок избежать.

Приведем классификацию основных ошибок в описании статистических методов [4].

1. Использование выражений типа $M \pm m$ и $M \pm \sigma$ без указания, что за величины соединены знаком « $\pm$ ».
2. Использование выражений типа $M \pm m$ для балльных признаков.
3. Применение t-критерия Стьюдента без проверки двух ограничительных условий.
4. Применение t-критерия Стьюдента для сравне-

ния средних более чем в двух группах, без проверки двух ограничительных условий.

5. Проведение классического дисперсионного анализа (ANOVA) без проверки двух ограничительных условий.

6. Применение t-критерия Стьюдента к дискретным, балльным признакам.

7. Использование в тексте статей конкретных значений достигнутого уровня статистической значимости без указания статистических критериев, для которых они вычислялись.

8. Утверждение, что уровень значимости принимался более 5%.

9. Утверждение, что уровень значимости принимался более 95%.

10. Использование слова «достоверно» применительно к результатам проверки статистических гипотез.

11. Упоминание о применении многомерных методов статистического анализа без конкретизации этих методов и описания результатов их использования.

12. Применение t-критерия Стьюдента в среде пакета EXCEL, в котором нет процедуры проверки нормальности распределения.

13. Представление данных корреляционного анализа без конкретизации используемого коэффициента корреляции.

14. Использование выражений «непараметрические данные», «непараметрические признаки», «параметрические признаки».

15. Упоминание в разделе «Материалы и методы» конкретных методов статистического анализа, результаты использования которых вообще не приводятся в тексте статьи.

16. Использование выражения вида « $p > 1$ », в котором, судя по контексту, величина p является вероятностью.

Как говорилось ранее, необходимо избегать размытых формулировок, использованные статистические методы нужно описывать точно и подробно. В подразделе «Статистическая обработка данных» требуется отразить следующее:

1. Статистическую программу, с помощью которой проводился статистический анализ, и ее версию. На данный момент указание программы Excel в качестве единственной статистической программы считается недопустимым. Также недопустимо указывать онлайн-калькулятор. Основными программами, рекомендованными к использованию, являются пакеты прикладных программ SPSS и STATISTICA.

2. Статистические методы (описываются подробно). Во-первых, при необходимости указываются критерии и методы определения принадлежности исследуемого распределения к нормальному. Данное указание обязательно при наличии в статье количественных данных, особенно при использовании параметрических критериев.

Во-вторых, обоснованно описываются все использованные в работе статистические методы и критерии.

3. Вид описания результатов исследования.

Например: «Нормально распределенные данные представляли в виде $M \pm Sd$ (где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение)».

И/или: «Результаты, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде Me [МКИ] (где Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал)».

И/или: «Качественные данные представляли в виде $P \pm \sigma_r$ (где P — процентная доля, σ_r — стандартное отклонение процентной доли).

Нужно заметить, что использование абсолютных значений является малоинформативным.

Обычно подраздел завершается фразой «Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ ». Если проводились множественные сравнения с помощью непараметрических критериев (например, критерия Краскела–Уоллиса), необходимо указать новый критический уровень значимости, скорректированный на количество сравнений.

Примеры написания подраздела «Статистическая обработка данных»:

1. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistics 26. Принадлежность выборок к нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и графиков квантилей. В качестве предварительного статистического метода применяли критерий Краскела–Уоллиса, с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,01$ (после пересчета на число сравнений). Результаты представляли в виде Me [МКИ] (где Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал).

2. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0. Для определения характера распределения использован критерий Колмогорова–Смирнова. Оценку различий между группами выполняли при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим проведением апостериорного теста (поправки Бонферрони). Результаты представляли в виде $M \pm Sd$ (где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

3. Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 21. Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для выявления статистических различий нормально распределенных данных применяли критерий Стьюдента для независи-

мых выборок. Количественные данные в таблицах представлены в виде $M \pm Sd$ (где M — среднее значение, Sd — стандартное отклонение). Качественные данные представлены в виде $P \pm \sigma_r$ (где P — процентная доля, σ_r — стандартное отклонение процентной доли). Для анализа различий качественных данных использовали таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат Пирсона. В качестве критического уровня значимости использовали $p < 0,05$.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М: Практика; 1998. Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998.
2. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах* 2020; 2: 95–104. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medicinskij al'manah* 2020; 2: 95–104.
3. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах* 2020; 3: 101–111. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medicinskij al'manah* 2020; 3: 101–111.
4. Леонов В.П. Статистика в кардиологии. 15 лет спустя. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2014; 1: 17–28. Leonov V.P. Statistics in cardiology. 15 years later. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor* 2014; 1: 17–28.
5. 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. Using the STATISTICA application package]. Moscow: MediaSfera; 2000.
6. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека* 2008; 3: 50–58. Grzhibovskij A. M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka* 2008; 3: 50–58.
7. Toothaker L.E. Multiple comparison procedures. In: *Sage University paper series on quantitative applications in the social sciences*, 07–089. SAGE Publications; 1993; 104 p.

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

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (С ПОЗИЦИЙ МЕЖДУНАРОДНЫХ И РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

УДК 616.98:578.834.1:577.175.53

14.01.02 — эндокринология; 14.01.04 — внутренние болезни

Е. В. Макарова^{1,2}, Л. В. Тюрикова¹, Н. А. Любавина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии», Нижний Новгород

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) вызывают глобальный интерес в качестве потенциально эффективного средства для лечения новой коронавирусной болезни 2019 г. Кортикостероиды показали преимущество по влиянию на краткосрочную летальность у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Предварительные результаты использования ГКС при COVID-19 обнадеживают, однако роль их остается спорной.

В обзоре представлены данные клинических исследований (RECOVERY и других), систематических обзоров и мета-анализов по эффективности и безопасности использования системных кортикостероидов при COVID-19. Показано место системных ГКС в международных и российских клинических рекомендациях по лечению COVID-19. Обсуждаются практические аспекты их применения: препараты и дозировки, способы введения, сроки начала терапии и ее продолжительность, потенциальные нежелательные эффекты и др. Кортикостероиды сегодня широко используются у пациентов с COVID-19 во всем мире, и требуются дальнейшие клинические испытания для разрешения спорных вопросов.

Ключевые слова: коронавирус; COVID-19; кортикостероиды.

THE USE OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (FROM THE STANDPOINT OF INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS)

E. V. Makarova^{1,2}, L. V. Tyurikova¹, N. A. Lyubavina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod research Institute for hygiene and occupational pathology, Nizhny Novgorod

Systemic glucocorticosteroids (GCS) are of global interest as a potentially effective treatment for COVID-19.

Corticosteroids have shown an advantage in affecting short-term mortality in patients with severe and extremely severe COVID-19. The preliminary results of using GCS in COVID-19 are encouraging, but their role remains controversial.

The review presents data from clinical trials (RECOVERY and others), systematic reviews and meta-analyses on the efficacy and safety of the use of systemic corticosteroids in COVID-19. The place of systemic corticosteroids in the international and Russian clinical guidelines for the treatment of COVID-19 is presented. The practical aspects of their use are discussed: drugs and dosages, routes of administration, timing of therapy initiation and its optimal duration, potentially undesirable effects, etc. Corticosteroids are widely used today in patients with COVID-19 around the world, and further clinical trials are required to resolve controversial issues.

Keywords: coronavirus; COVID-19; corticosteroids.

При новой коронавирусной инфекции было испытано множество терапевтических подходов, включая применение системных глюкокортикостероидов (ГКС). Оказывая иммуномодулирующее действие, системные ГКС способны ограничивать гипервоспалительный ответ, который играет важную роль в патофизиологии тяжелой формы заболевания.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ COVID-19 В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В ранних рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применение системных ГКС у больных с вирусной пневмонией зависело от конкретной клинической ситуации (рефрактерный шок, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)); однако эти рекомендации были основаны на доказательствах, отнесенных к категории слабых.

Настороженная позиция по поводу кортикостероидов в начале пандемии имела свои основания, поскольку существуют сообщения как о положительных, так и об отрицательных эффектах кортикостероидов при других легочных инфекциях. Если при пневмоцистной пневмонии терапия преднизолоном снижает риск дыхательной недостаточности и смерти [1], то при тяжелой гриппозной пневмонии лечение кортикостероидами чаще приводит к неблагоприятным клиническим исходам, включая вторичную бактериальную инфекцию и смерть [2, 3]. При вспышках других коронавирусных инфекций (ближневосточного респираторного синдрома [MERS] и тяжелого острого респираторного синдрома [SARS]) кортикостероидная терапия не показала преимуществ в отношении выживаемости, но была ассоциирована с нежелательными явлениями (гипергликемия, оппортунистические инфекции, задержка выведения вируса) [4, 5]. Опубликованные в 2020 г. результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) и мета-анализа 7 РКИ продемонстрировали, что при ОРДС применение кортикостероидов сокращает продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снижает летальность [6–8].

В исследовании RECOVERY (6425 пациентов) впервые было показано, что использование дексаметазона, в отличие от стандартного лечения, снижает 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, которым требуется оксигенотерапия или ИВЛ (скорректированный по возрасту относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,93; $p < 0,001$) [9].

Проспективный мета-анализ рабочей группы ВОЗ по оперативной оценке фактических сведений в отношении лечения COVID-19 (Rapid Evidence Appraisal For COVID-19 Therapies, REACT) объединил данные семи исследований с участием 1703 пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших высоко-

поточную кислородотерапию, ИВЛ, экстракорпоральную мембранную оксигенацию или госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Использование системных ГКС привело к снижению 28-дневной летальности по сравнению со стандартной терапией или плацебо (суммарный ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$) [10].

Результаты исследования RECOVERY и мета-анализа рабочей группы REACT с учетом данных по безопасности глюкокортикостероидов при других респираторных инфекциях и ОРДС явились основанием для включения системных ГКС в рекомендации ВОЗ по лечению пациентов с тяжелым течением COVID-19 (от 2 сентября 2020 г.) [11], а также в национальные рекомендации разных стран, в том числе российские рекомендации (от 3 сентября 2020 г.).

В дальнейшем влияние кортикостероидов на исход новой коронавирусной инфекции было изучено в мета-анализах, выполненных рабочими группами E. J. Cano [12] и J. van Paassen [13], каждый из которых включил более 20 тыс. больных. Было подтверждено снижение краткосрочной летальности и потребности в ИВЛ у госпитализированных больных с тяжелой COVID-19, получавших системные ГКС. Различий эффективности и безопасности при применении высоких или низких доз ГКС не было, однако данные о продолжительности выделения вируса SARS-CoV-2 противоречивы.

Вместе с тем, у ряда клиницистов сохраняются сомнения в пользу ГКС. Так, по данным мета-анализа 41 исследования, проведенного P. Budhathoki и соавт. [14], у пациентов с тяжелым течением COVID-19 шансы получить кортикостероиды почти в 5 раз выше, но их использование по сравнению с группой стандартной терапии связано с более высоким риском смерти (ОР 2,01; 95% ДИ 1,12–3,63), замедленным выздоровлением и длительной госпитализацией.

Данные о безопасности системных кортикостероидов при COVID-19 носят в основном косвенный характер и основываются на анализе данных, полученных в популяциях пациентов с ОРДС, внебольничной пневмонией и сепсисом, что обуславливает невысокую степень достоверности доказательств. Тем не менее прием ГКС не сопровождался увеличением риска нежелательных явлений, за исключением гипергликемии и гипернатриемии.

Таким образом, эффективность и безопасность кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции остаются предметом интенсивной дискуссии и требуют дальнейших исследований.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ COVID-19

В патогенезе COVID-19 играют роль два основных процесса. На ранних стадиях заболевание в первую очередь обусловлено репликацией коронавируса

SARS-CoV-2. Позже, в ходе прогрессирования инфекции, может развиваться массивная активация иммунной системы, которая приводит к вторичному синдрому активации макрофагов / гемофагоцитарному лимфогистоцитозу с развитием цитокинового шторма. Неконтролируемая воспалительная реакция вызывает повреждение тканей и мультиорганную дисфункцию [15].

Исходя из представлений о патогенезе COVID-19, можно ожидать, что противовирусная терапия окажет максимальный эффект на ранних сроках заболевания, в то время как иммуносупрессивные / противовоспалительные методы лечения будут наиболее действенными на более поздних стадиях COVID-19, способствуя подавлению гиперактивации иммунной системы.

Системные кортикостероиды способны ограничивать гиперовоспалительный процесс путем модуляции иммунного ответа. Они ингибируют все фазы воспаления, угнетают синтез провоспалительных медиаторов, содержание которых при цитокиновом шторме увеличено и связано с риском развития ОРДС, сепсиса и неблагоприятных исходов COVID-19.

Известны три основных механизма действия кортикостероидов [16]:

1) прямое подавление экспрессии провоспалительных генов за счет связывания глюкокортикоидных рецепторов GR α с глюкокортикоид-чувствительными элементами;

2) косвенное влияние на экспрессию генов за счет взаимодействия глюкокортикоидных рецепторов с другими факторами транскрипции (например, ядерного фактора транскрипции NF-kB);

3) влияние, опосредованное глюкокортикоидными рецепторами, на каскады вторичных мессенджеров.

Следует учитывать, что для проявления полного эффекта кортикостероидов требуется несколько часов [17].

Нужно отметить, что использование системных ГКС является недорогим и доступным вмешательством, которое может применяться в глобальном масштабе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ COVID-19

Рекомендации по применению системных кортикостероидов у больных COVID-19, разработанные международными и российскими организациями и медицинскими обществами, суммированы в таблице 1 [11, 12, 17–19].

I. Показания к применению системных кортикостероидов при COVID-19 (в международных и российских рекомендациях)

Комиссией ВОЗ были разработаны следующие рекомендации для назначения системных ГКС [11]:

1. Использование системных ГКС рекомендуется

больным с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (доказательства среднего качества, настоятельная рекомендация).

Критерии тяжелого течения заболевания (хотя бы один критерий, по рекомендациям ВОЗ): сатурация крови <90% при дыхании атмосферным воздухом (интерпретация должна быть индивидуальной в зависимости от исходной дыхательной функции и динамики симптомов); частота дыхания >30 в минуту у взрослых и детей старше 5 лет, ≥ 40 в минуту у детей от 1 до 5 лет, ≥ 50 в минуту у детей в возрасте 2–11 мес или ≥ 60 в минуту у детей до 2 мес; симптомы дыхательной недостаточности (усиление работы вспомогательной дыхательной мускулатуры, невозможность произнести целое предложение на одном выдохе, «абдоминальный парадокс»; у детей — выраженное втяжение нижней части грудной клетки, центральный цианоз и др.).

Крайне тяжелое или критическое течение заболевания: тяжелый ОРДС, сепсис, септический шок, другие клинические состояния, требующие поддержания жизненно важных функций с помощью вентиляции легких (неинвазивной или инвазивной) или введения вазопрессоров.

2. Больным с нетяжелым течением COVID-19 (отсутствуют критерии тяжелого или критического течения) системные кортикостероиды не рекомендуются (доказательства низкого качества, условная рекомендация).

Если ГКС были назначены ранее по другим показаниям (аутоиммунные заболевания, обострение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких и др.), прекращать лечение не следует. Также показанием для включения кортикостероидов является ухудшение состояния пациента с изначально нетяжелым течением COVID-19.

Согласно российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 10, 08.02.2021), ГКС являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов / гемофагоцитарным лимфогистоцитозом при COVID-19; не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях [17].

II. Препараты и дозировки

Сегодня наибольшей доказательной базой при COVID-19 обладает дексаметазон (исследование RECOVERY). Другие кортикостероиды изучались в нескольких небольших рандомизированных контролируемых исследованиях, и доказательства их эффективности при лечении COVID-19 не так надежны. Тем не менее, наряду с дексаметазоном, могут быть использованы и другие ГКС, такие как преднизон, метилпреднизолон или гидрокортизон. В настоящее время проводится исследование по сравнению эф-

Таблица 1

Рекомендации по применению кортикостероидов при COVID-19 [11, 12, 17–19]

Организация	Дата	Характеристики больных COVID-19	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности
Национальный комитет здравоохранения Китая (7-я версия) [12]	04.03.2020	Прогрессивное ухудшение показателей оксигенации, быстрое прогрессирование рентгенологической картины и чрезмерная воспалительная реакция	Метилпреднизолон 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней	Консенсус экспертов
Кампания за выживание при сепсисе: Общество реаниматологов / Европейское респираторное общество [12]	28.03.2020	Пациенты на ИВЛ и с ОРДС	Гидрокортизон 200 мг/сут	Слабая рекомендация, доказательства низкого качества
Американское общество инфекционных болезней [12]	25.09.2020	Пациенты в критическом состоянии с тяжелым заболеванием, ($\text{SpO}_2 \leq 94\%$ на воздухе), которым требуется кислородная поддержка, ИВЛ или ЭКМО	Дексаметазон 6 мг в течение 10 дней (или до выписки) или эквивалентная доза других кортикостероидов	Сильная рекомендация (пациенты в критическом состоянии) / условная рекомендация (тяжелое заболевание), умеренная достоверность доказательств
		Пациенты без гипоксемии, которым не требуется кислородная поддержка	Прием кортикостероидов не рекомендован	Условная рекомендация, низкая достоверность доказательств
Национальные институты здоровья Соединенных Штатов Америки [19]	27.08.2020	Пациенты на ИВЛ или которым требуется кислородная поддержка	Дексаметазон 6 мг/сут (или альтернативные кортикостероиды) в течение 10 дней или до выписки из больницы	Сильная рекомендация, высококачественные доказательства (пациенты на ИВЛ). Сильная рекомендация, доказательства среднего качества (пациенты на кислородной поддержке)
		Пациенты, которым не требуется кислородная поддержка	Прием кортикостероидов не рекомендован	Сильная рекомендация, высококачественные доказательства
Всемирная организация здравоохранения [11]	02.09.2020	Пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания	Дексаметазон 6 мг/сут или альтернативные кортикостероиды: метилпреднизолон 8 мг каждые 6 ч (или 16 мг каждые 12 ч) или гидрокортизон 50 мг каждые 8–12 ч в течение 7–10 дней	Настоятельная рекомендация, доказательства умеренной степени
		Пациенты с нетяжелым течением заболевания	Применение системных кортикостероидов не рекомендуется	Условная рекомендация, доказательства низкого качества
Американское торакальное общество / Европейское респираторное общество [18]	29.07.2020	Госпитализированные пациенты с пневмонией COVID-19, которым требуется кислородная поддержка, ИВЛ или ЭКМО	Дексаметазон 6 мг в день в течение 10 дней (или альтернативные кортикостероиды: солумедрол 40 мг в день). Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам, нуждающимся лишь в небольшом количестве дополнительного кислорода; находящимся на ИВЛ пациентам старше 70 лет; больным с сахарным диабетом	Консенсус экспертов
Министерство здравоохранения Российской Федерации (10-я версия временных рекомендаций) [17]	08.02.2021	Госпитализированные пациенты: цитокиновый шторм	Дексаметазон (раствор) 8–20 мг/сут внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения. При нарастании ферритина, С-реактивного белка (СРБ), цитопении: по 20 мг внутривенно в два введения в течение не менее 3 дней с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы начинается при условии уменьшения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%. Метилпреднизолон (раствор) 1 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 ч в течение 3 сут, с постепенным снижением дозы на 20–25% на введение каждые 1–2 сут в течение 3–4 сут, далее на 50% каждые 1–2 сут до полной отмены. При нарастании ферритина, СРБ, цитопении — по 125 мг на внутривенное введение каждые 6–8 ч с последующим постепенным снижением дозы. Снижение дозы начинается при условии уменьшения уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%. Метилпреднизолон (таблетки) 6–12 мг — однократно утром, после приема пищи, за 12 ч до начала снижения дозы метилпреднизолон для внутривенного введения, в течение 7 дней, с 8-го дня постепенное снижение дозы на 2 мг в сутки. Снижение дозы ГКС начинается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, ферритина, печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы сыворотки крови). Гидрокортизон (раствор) 50–100 мг внутривенно (болюсно) с последующим медленным внутривенным введением в течение часа в дозе 200 мг в сутки — только при надпочечниковой недостаточности	Консенсус экспертов
		Легкое и среднетяжелое течение	Не рекомендуется использовать ГКС для лечения легкой и умеренной степени тяжести течения COVID-19, в том числе в амбулаторных условиях	

Примечание: ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

фективности дексаметазона и метилпреднизолона при умеренной и тяжелой COVID-19 (NCT04603729). Кортикостероиды различаются по активности и фармакокинетическим параметрам. Эквивалентные дозы, период полувыведения и частота приема кортикостероидов в соответствии с рекомендациями Национальных институтов здравоохранения Соединенных Штатов Америки [19] представлены в таблице 2. Следует отметить, что в исследовании RECOVERY применялся дексаметазон в дозе 6 мг в день, что ниже, чем рекомендовано российским Министерством здравоохранения (дексаметазон 8–20 мг/сут) (см. табл. 1).

В настоящий момент вопрос о дозировке кортикостероидов не решен окончательно. ВОЗ и другие организации на основании исследования RECOVERY рекомендуют использование низких доз кортикостероидов (дексаметазон 6 мг). С другой стороны, ранние исследования при ОРДС, не связанном с COVID-19, показали эффективность более высоких доз (дексаметазон 20 мг в сутки, метилпреднизолон 1 мг/кг в сутки) [7, 20]. Также преждевременно прекращенные исследования DexaCOVID и CoDEX у пациентов с ОРДС на фоне COVID-19 использовали начальную суточную дозу 20 мг дексаметазона. По мнению ряда авторов, именно эти дозы ГКС обладают полным потенциалом модуляции иммунного ответа путем насыщения глюкокортикоидных рецепторов GRα [21].

III. Пульс-терапия кортикостероидами при COVID-19

Активно изучаются возможности кортикостероидной пульс-терапии при новой коронавирусной инфекции. Ретроспективные наблюдательные исследования и РКИ показали, что пульс-терапия метилпреднизолоном (125–500 мг/день внутривенно в течение 2–3 дней) при тяжелом течении COVID-19 уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и нарушений свертывания, способствует восстановлению газообмена в легких [22], снижает число инту-

баций и летальных исходов по сравнению со стандартной терапией без ГКС [23, 24]. Еще один ретроспективный сравнительный анализ подтвердил, что пульсовая терапия высокими дозами ГКС (метилпреднизолон 1000 мг в течение 3 дней, затем дексаметазон 8 мг в течение 3–5 дней) оказывает быстрый противовоспалительный эффект, но в то же время увеличивает соотношение «нейтрофилы/лимфоциты» и уровень D-димера, что повышает риск тромбоэмболии [25].

Также проводилось сравнение краткосрочной пульс-терапии метилпреднизолоном (250–1000 мг в день в течение одного или нескольких дней подряд) со стандартными дозами (эквивалентными метилпреднизолону 0,5–1,5 мг/кг в день) в ретроспективном когортном исследовании при тяжелой COVID-19, показавшее повышение риска смерти или ИВЛ на фоне высоких доз (скорректированный ОР 2,35; 95% ДИ 1,42–3,90; $p=0,001$), особенно у пациентов старше 65 лет [26].

Для стратификации пациентов с риском гипервоспалительного ответа при COVID-19, у которых пульс-терапия ГКС способна улучшить выживаемость, предлагается использовать лабораторные маркеры (интерлейкин-6 ≥ 40 пг/мл и/или два из следующих параметров: СРБ ≥ 100 мг/л, D-димер ≥ 1000 нг/мл, ферритин ≥ 500 нг/мл и лактатдегидрогеназа ≥ 300 Ед./л) [27].

Очевидно, оптимальной целью при тяжелой форме COVID-19 должно быть не столько интенсивное подавление иммунного ответа, сколько достижение баланса между контролем гиперактивации врожденного иммунитета и восстановлением дисфункции адаптивного иммунитета, который играет решающую роль в избавлении от вирусной инфекции и регуляции врожденной иммунной системы [28]. Поэтому кортикостероидная терапия должна быть направлена на модуляцию иммунной гиперактивации без подавления адаптивного иммунитета. Кроме того,

Таблица 2

Эквивалентные дозы и кратность приема кортикостероидов (адаптировано из [19])

Кортикостероидный препарат	Эквивалентные дозы	Период полувыведения	Кратность приема	Примечания
<i>Длительного действия</i>				
Дексаметазон	6 мг (перорально или внутривенно)	36–72 ч	1 раз в день	Не обладает минералокортикоидной активностью, оказывает минимальное влияние на баланс натрия и объем жидкости
<i>Средней продолжительности действия</i>				
Преднизон	40 мг	12–36 ч	1 или 2 раза в день	
Метилпреднизолон	32 мг (например, 8 мг каждые 6 ч или 16 мг каждые 12 ч)	12–36 ч	1 или 2 раза в день	
<i>Короткого действия</i>				
Гидрокортизон	150 мг (например, 50 мг каждые 8 ч)	8–12 ч	2–4 раза в день	Обычно используется для лечения септического шока у пациентов с COVID-19

высокие дозы ГКС бывают связаны с более частыми и серьезными побочными эффектами, включая сопутствующие инфекции, поэтому важно учитывать соотношение пользы и риска при их использовании. В настоящее время продолжаются проспективные исследования с применением разных доз, в том числе проводятся сравнительные испытания высоких и низких доз ГКС при COVID-19 (NCT04509973, NCT04663555).

IV. Способ применения

Кортикостероиды можно вводить как перорально, так и внутривенно. Ранее у больных с пневмонией была установлена достаточно высокая биодоступность перорального дексаметазона, составившая 81% (95% ДИ 54–121%); период полувыведения после перорального введения составлял около 7 ч, а после внутривенного введения — 9 часов [29]. Однако у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни часто нарушается кишечная абсорбция, что снижает биодоступность лекарственных препаратов; поэтому при подозрении на дисфункцию кишечника предпочтительным является внутривенное введение ГКС.

Следует отметить, что однократный прием суточной дозировки более удобен и может положительно сказаться на приверженности к терапии. Также необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, поскольку кортикостероиды являются умеренными индукторами цитохрома P450 (CYP 3A4).

V. Потенциальные побочные эффекты системных ГКС

К потенциальным побочным эффектам ГКС относятся гипергликемия; повышение артериального давления; эрозивно-язвенное поражение желудка, вторичные инфекции; реактивация латентных инфекций (например, вирусный гепатит, герпес, стронгилоидоз, туберкулез); психические расстройства; аваскулярный некроз; надпочечниковая недостаточность; периферический отек; миопатия (особенно при использовании с нейромышечными блокаторами); задержка элиминации вируса (при использовании ГКС во время вспышек других новых коронавирусных инфекций, MERS и SARS) [11].

VI. Сроки начала терапии

Вопрос о сроках начала от момента дебюта симптомов и продолжительности лечения остается дискуссионным. Данные *post hoc* анализа не подтвердили гипотезу, согласно которой начало терапии ГКС через 7 и более дней после дебюта заболевания предпочтительнее, чем их назначение в более ранние сроки. На практике момент возникновения симптомов далеко не всегда удается достоверно установить, а признаки тяжелого течения нередко проявляются достаточно поздно.

При решении вопроса о назначении кортикостеро-

идов в первую очередь следует ориентироваться на тяжесть заболевания, а не на время после появления симптомов. В многоцентровом исследовании 213 пациентов было показано, что ранний короткий курс метилпреднизолона (0,5–1,0 мг/кг в сутки) у пациентов с COVID-19 умеренной и тяжелой степени снизил необходимость перевода в ОРИТ, потребность в ИВЛ и смертность [30]. Также ведется поиск лабораторных биомаркеров для стратификации риска COVID-19 и разработки критериев назначения и контроля эффективности кортикостероидной терапии (NCT04619693). По данным ретроспективного обсервационного исследования, включившего 1806 госпитализированных пациентов с COVID-19, раннее назначение ГКС у больных с исходным уровнем СРБ ≥ 20 мг/дл связано со значительным снижением риска смерти или ИВЛ (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,70), в то время как у пациентов с СРБ < 10 мг/дл, наоборот, ассоциировано с повышенным риском летального исхода или ИВЛ (ОР 2,64; 95% ДИ 1,39–5,03) [31].

VII. Продолжительность лечения

Согласно рекомендациям, кортикостероидную терапию при COVID-19 следует продолжать в течение 7–10 дней или до выписки из стационара (в большинстве рассмотренных исследований фактическая длительность терапии составляла от 5 до 14 дней).

Однако вопрос о продолжительности терапии ГКС нельзя считать окончательно решенным. В клинических исследованиях положительные результаты были достигнуты как при краткосрочных (3–6 дней), так и более продолжительных курсах ГКС. Небольшое исследование (NCT04445506) показало, что у госпитализированных больных COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью короткий курс (6 дней) системных ГКС хорошо переносится и ведет к снижению стационарной летальности, уровня СРБ, потребности в ИВЛ или эскалации терапии [32]. В другом исследовании (173 пациента) применялась более продолжительная схема терапии ГКС: ударная доза 80 мг метилпреднизолона в 1-й день (для быстрого насыщения глюкокортикоидных рецепторов) с последующей внутривенной инфузией 80 мг/сут до улучшения параметров воспалительного ответа и оксигенации (но не менее 8 дней), затем переход на пероральный прием с постепенным снижением дозы. Терапия ГКС сопровождалась сокращением риска достижения комбинированной конечной точки (перевод в ОРИТ, интубация или смерть в течение 28 дней) [33].

Предложения по пролонгированному использованию низких и средних доз ГКС отчасти основаны на результатах РКИ при невирусном ОРДС [34]. Аргументами в пользу этих схем являются предположения об усилении подавления системного и легочного воспаления, ускорении разрешения диффузных альвеолярных повреждений и дисфункции органов,

а также профилактике фиброза после COVID-19 у больных с факторами риска.

Однако следует учитывать, что ГКС способны усиливать тромбогенную активность, увеличивая содержание фибриногена и других факторов свертывания, что создает дополнительные риски для больных COVID-19. Также длительная терапия ГКС может сопровождаться побочными явлениями, в том числе развитием стероидной миопатии, что может вносить свой вклад в развитие постковидного синдрома. В настоящее время нет доказательств, подтверждающих эффективность долгосрочного использования стероидов у пациентов с COVID-19 для предотвращения потенциальных неблагоприятных последствий, таких как фиброз легких. Таким образом, кортикостероиды необходимо использовать разумно, учитывая соотношение риска и пользы, как правило, в качестве краткосрочного (например, до 10 дней) терапевтического средства при наличии соответствующих показаний [35].

МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на разработанные международные и национальные рекомендации, остается много нерешенных вопросов, касающихся терапии ГКС. Так, в долгосрочной перспективе влияние кортикостероидной терапии на смертность и функциональные характеристики больных COVID-19 по-прежнему не изучено и должно стать предметом для дальнейшего анализа. Возможности применения и клинические эффекты ГКС при нетяжелом течении COVID-19 в настоящее время не выяснены и требуют уточнения в будущем.

Особую важность приобретает сегодня изучение лекарственных взаимодействий системных кортикостероидов с другими препаратами для лечения новой коронавирусной инфекции (например, противовирусными средствами, биологической терапией). Необходимы сравнительные исследования системной кортикостероидной терапии с другими средствами для лечения тяжелой и крайне тяжелой форм COVID-19, а также изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии, включающей ГКС.

К числу других малоизученных вопросов относятся влияние системных ГКС на иммунный ответ и риск последующего инфицирования; использование разных лекарственных препаратов, оптимальные дозы, способ введения, время начала и продолжительность терапии; возможность экстраполяции результатов на отдельные популяции больных (напр., дети, пациенты с иммунодефицитными состояниями, туберкулезом и т.д.); влияние на репликацию и клиренс вируса.

В настоящее время в мире выполняется большое количество клинических исследований по использо-

ванию системных ГКС при новой коронавирусной инфекции, которые должны дать ответы на эти и другие вопросы и предоставить надежные данные, способные пролить свет на пользу и вред их применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bozzette S.A., Sattler F.R., Chiu J., Wu A.W., Gluckstein D., Kemper C., Bartok A., Niosi J., Abramson I., Coffman J., Hughlett C., Loya R., Cassens B., Akil B., Meng T.C., Boylen C.T., Nielsen D., Richman D.D., Tilles J.G., Leedom J., McCutchan J.A.; California Collaborative Treatment Group. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990; 323(21): 1451–1457, <https://doi.org/10.1056/nejm199011223232104>.
2. Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Lim W.S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010406, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010406.pub2>.
3. Delaney J.W., Pinto R., Long J., Lamontagne F., Adhikari N.K., Kumar A., Marshall J.C., Cook D.J., Jovet P., Ferguson N.D., Griesdale D., Burry L.D., Burns K.E., Hutchison J., Mehta S., Menon K., Fowler R.A.; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care* 2016; 20: 75, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1230-8>.
4. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9): e343, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
5. Li H., Chen C., Hu F., Wang J., Zhao Q., Gale R.P., Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020; 34(6): 1503–1511, <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>.
6. Meduri G.U., Bridges L., Shih M.C., Marik P.E., Siemieniuk R.A.C., Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42(5): 829–840, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4095-4>.
7. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A., Aguilar G., Alba F., González-Higueras E., Conesa L.A., Martín-Rodríguez C., Díaz-Domínguez F.J., Serna-Grande P., Rivas R., Ferreres J., Belda J., Capilla L., Tallet A., Añón J.M., Fernández R.L., González-Martín J.M.; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3): 267–276, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30417-5).
8. Mammen M.J., Aryal K., Alhazzani W., Alexander P.E. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130(4): 276–286, <https://doi.org/10.20452/pamw.15239>.
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N.,

Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 384(8): 693–704, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.

10. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D., Azevedo L.C.P., Berwanger O., Cavalcanti A.B., Dequin P.F., Du B., Emberson J., Fisher D., Giraudeau B., Gordon A.C., Granholm A., Green C., Haynes R., Heming N., Higgins J.P.T., Horby P., Jüni P., Landray M.J., Le Gouge A., Leclerc M., Lim W.S., Machado F.R., McArthur C., Meziani F., Möller M.H., Perner A., Petersen M.W., Savovic J., Tomazini B., Veiga V.C., Webb S., Marshall J.C. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330–1341, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.

11. World Health Organization. *Clinical management of COVID-19*. 2020; URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

12. Cano E.J., Fonseca Fuentes X., Corsini Campioli C., O'Horo J.C., Abu Saleh O., Odeyemi Y., Yadav H., Temesgen Z. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes. Systematic review and meta-analysis. *Chest* 2020; S0012–3692(20)35107–2, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.054>.

13. Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., Neumann K.M.I., Boot P.C., Arbous S.M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care* 2020; 24(1): 696, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>.

14. Budhathoki P., Shrestha D.B., Rawal E., Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: is it rational? A systematic review and meta-analysis. *SN Compr Clin Med* 2020; 1–21, <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00515-6>.

15. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102567, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>.

16. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1711–1723, <https://doi.org/10.1056/nejmra050541>.

17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 10 (08.02.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf.

18. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A., Rogers R., Bendstrup E., Burgel P.R., Chalmers J.D., Chua A., Crothers K.A., Duggal A., Kim Y.W., Laffey J.G., Luna C.M., Niederman M.S., Raghu G., Ramirez J.A., Riera J., Roca O., Tamae-Kakazu M., Torres A., Watkins R.R., Barrecheguren M., Belliato M., Chami H.A., Chen R., Cortes-Puentes G.A., Delacruz C., Hayes M.M., Heunks L.M.A., Holets S.R., Hough C.L., Jagpal S., Jeon K., Johkoh T., Lee M.M., Liebler J., McElvaney G.N., Moskowitz A., Oeckler R.A., Ojanguren I., O'Regan A., Pletz M.W., Rhee C.K., Schultz M.J., Storti E., Strange C., Thomson C.C., Torriani F.J., Wang X., Wuys W.,

Xu T., Yang D., Zhang Z., Wilson K.C. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/ European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev* 2020; 29(157): 200287, <https://doi.org/10.1183/16000617.0287-2020>.

19. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. *Corticosteroids*. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>.

20. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X., Taylor E., Zaman M., Carson S.J., Gibson M., Umberger R. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131(4): 954–963, <https://doi.org/10.1378/chest.06-2100>.

21. Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M., Chrousos G.P., Rochwerger B., Busby A., Ruaro B., Meibohm B. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2284–2296, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>.

22. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2020; 22(2): 88–91, <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>. Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L., Chernov S.A., Rybka M.M., Kryukov E.V., Klyuchnikov I.V., Semyonov V. Yu., Orlov I.N. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija* 2020; 22(2): 88–91, <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.88-91>.

23. Ruiz-Irastorza G., Pijoan J.I., Bereciartua E., Dunder S., Dominguez J., Garcia-Escudero P., Rodrigo A., Gomez-Carballo C., Varona J., Guio L., Ibarrola M., Ugarte A., Martinez-Berriotxo A.; Cruces COVID Study Group. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One* 2020; 15(9): e0239401, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239401>.

24. Edalatfard M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S., Najafizadeh S.R., Farhadi E., Jalili N., Esfahani M., Rahimi B., Kazemzadeh H., Mahmoodi Aliabadi M., Ghazanfari T., Sattarian M., Ebrahimi Louyeh H., Raeeskarimi S.R., Jamalimoghaddamsiahkali S., Khajavirad N., Mahmoudi M., Rostamian A. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56(6): 2002808, <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>.

25. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Мареев Ю.В., Калинин А.Л., Беграббекова Ю.Л., Камалов А.А. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбозмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология* 2020; 60(6): 15–29, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>. Mareev V. Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S., Samokhodskaya L.M., Mershina E.A., Sinitsyn V.E., Mareev Yu.V., Kalinkin A.L., Begrambekova Yu.L., Kamalov A.A. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), system-

ic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia* 2020; 60(6): 15–29, <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>.

26. Monreal E., Sainz de la Maza S., Natera-Villalba E., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Fernández-Velasco J.I., Walo-Delgado P., Muriel A., Zamora J., Alonso-Canovas A., Fortún J., Manzano L., Montero-Erassquin B., Costa-Frossard L., Masjuan J., Villar L.M.; COVID-HRC group. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 20: 1–9, <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>.

27. López Zúñiga M.Á., Moreno-Moral A., Ocaña-Granados A., Padilla-Moreno F.A., Castillo-Fernández A.M., Guillamón-Fernández D., Ramírez-Sánchez C., Sanchez-Palop M., Martínez-Colmenero J., Pimentel-Villar M.A., Blázquez-Roselló S., Moreno-Sánchez J.J., López-Vilchez M., Prior-Sánchez I., Jódar-Moreno R., López Ruz M.Á. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PLoS One* 2021; 16(1): e0243964, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243964>.

28. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 2020; 217(6): e20200678, <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.

29. Spoorenberg S.M., Deneer V.H., Grutters J.C., Pulles A.E., Voorn G.P., Rijkers G.T., Bos W.J., van de Garde E.M. Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(1): 78–83, <https://doi.org/10.1111/bcp.12295>.

30. Fadel R., Morrison A.R., Vahia A., Smith Z.R., Chaudhry Z., Bhargava P., Miller J., Kenney R.M., Alangaden G., Ramesh M.S.; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2114–2120, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.

31. Keller M.J., Kitsis E.A., Arora S., Chen J.T., Agarwal S., Ross M.J., Tomer Y., Southern W. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2020; 15(8): 489–493, <https://doi.org/10.12788/jhm.3497>.

32. Selvaraj V., Dapaah-Afriyie K., Finn A., Flanigan T. Short-term corticosteroids in SARS-CoV2 patients: hospitalists' perspective. *medRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20109173>.

33. Salton F., Confalonieri P., Meduri G.U., Santus P., Harari S., Scala R., Lanini S., Vertui V., Oggionni T., Caminati A., Patruno V., Tamburrini M., Scartabellati A., Parati M., Villani M., Radovanovic D., Tomassetti S., Ravaglia C., Poletti V., Vianello A., Gaccione A.T., Guidelli L., Raccanelli R., Lucernoni P., Lacedonia D., Foschino Barbaro M.P., Centanni S., Mondoni M., Davì M., Fantin A., Cao X., Torelli L., Zucchetto A., Montico M., Casarin A., Romagnoli M., Gasparini S., Bonifazi M., D'Agaro P., Marcello A., Licastro D., Ruaro B., Volpe M.C., Umberger R., Confalonieri M. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7(10): ofaa421, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>.

34. Villar J., Confalonieri M., Pastores S.M., Meduri G.U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2(4): e0111, <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000111>.

35. Mishra G.P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med* 2021; 9(1): e8, [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30530-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30530-0).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.В. Макарова, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доцент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник ФБУН «ННИИГП»;

Л.В. Тюрикова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент;

Н.А. Любавина, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент.

Для контактов: Макарова Екатерина Вадимовна, e-mail: e_makarowa@mail.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

НОМАГИУМ — ДАНЬ УВАЖЕНИЯ (ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА И.А. ЛЕВИНА)

Поступила 25.01.2021

Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова

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

«Никто не вечен в мире, все уйдет, Но вечно имя доброе живет».

Саади

Имя талантливого врача-дерматовенеролога, педагога, доктора медицинских наук, профессора Иосифа Ароновича Левина занимает достойное место в истории нижегородской медицины и кафедры кожных и венерических болезней Приволжского исследовательского медицинского университета.

Иосиф (Еся) Аронович (Ааронович, Орелевич) Левин родился 31 января (13 февраля) 1875 г. в местечке Юрбург Ковенской губернии (ныне территория Литвы) в семье мещанина. Нам не удалось установить, когда семья Левиных переехала в Казань. Достоверно известно, что Иосиф учился во II Казанской гимназии, которая являлась классической (с преподаванием латинского и греческого языков и правом поступления выпускников в высшее учебное заведение). В 1893 г. он окончил гимназию с серебряной медалью и поступил на медицинский факультет Казанского Императорского университета.

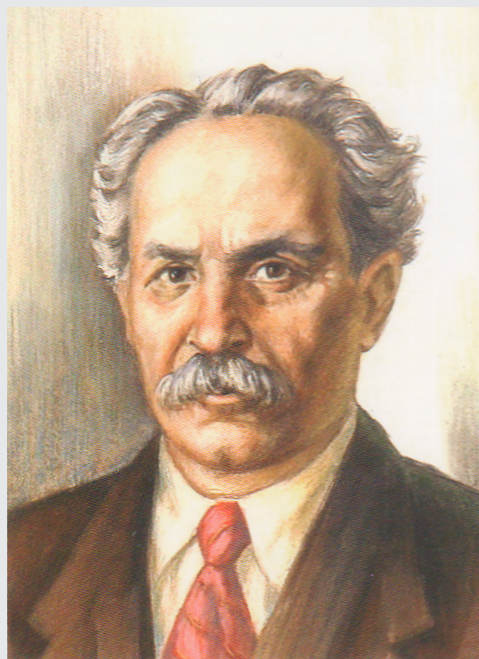
В 1898 г., завершив обучение и получив диплом первой степени — *cum eximia laude*, молодой врач начал трудовую деятельность волонтером-ординатором факультетской хирургической клиники Казанского Императорского университета у профессора Василия Ивановича Разумовского, где проработал до 1904 г.

Необходимо сказать несколько слов о В.И. Разумовском. Это был блестящий клиницист, обладавший высокой оперативной техникой. Его научные интересы простирались необычайно широко. Он много оперировал на органах брюшной полости, щитовидной железе. Является одним из основоположников отечественной нейрохирургии. Имя профессора В.И. Разумовского не только вошло в историю отечественной медицины, но и стало известно далеко за пределами России.

Именно в его клинике И.А. Левин формируется как

врач-клиницист, педагог и научный работник. Впоследствии Василий Иванович Разумовский дал такую характеристику И.А. Левину: «...очень трудоспособный научный работник. У него ряд работ из пограничных областей хирургии, дерматологии: о слоновости, рентгеноповреждениях, сибирской язве, гангрене половых органов, хондродистрофии и др. Имея хорошую хирургическую подготовку, он немало работал и в области урологии... Он опытный преподаватель и хороший лектор».

В 1903 г. И.А. Левин успешно защитил диссертацию



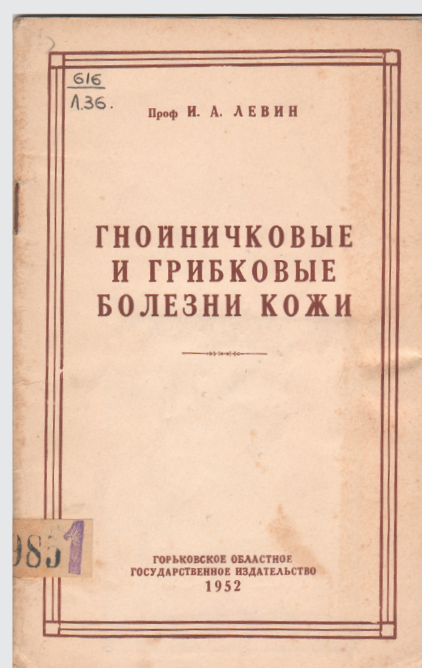
Иосиф Аронович Левин



Встреча выпускников медфака 1925 г. с преподавателями через 40 лет, 25 июня 1965 г.



Профессорско-преподавательский состав медфака НГУ, 1925 г.



на степень доктора медицины по теме «К учению о перекрестном сшивании нервов. Симпатическая и черепномозговая системы» и в 1904 г. уехал в научную командировку для усовершенствования медицинских знаний по хирургии, мочеполовым венерическим и кожным болезням в Германию (г. Берлин).

Дальнейшая деятельность И.А. Левина протекает в российской провинции — Перми, куда он переехал осенью 1904 г., возвратившись из-за рубежа. Вначале работал волонтером в хирургическом отделении Александровской больницы Пермского губернского земства. В 1906 г. был назначен ординатором хирургического отделения Пермской губернской больницы.

И.А. Левин не только лечил, но и нес людям свет знания: преподавал зубные болезни, болезни уха, горла и носа в губернской фельдшерской школе.

В период 1906–1914 гг. И.А. Левин являлся организатором и руководителем хирургического отделения Пермской Надеждинской общины сестер милосердия Российского общества Красного Креста. В 1912 г. заведовал венерической мочеполовой амбулаторией Пермского отделения борьбы с заразными болезнями.

Пермским губернским по воинской повинности присутствием И.А. Левин был зачислен в запас классных медицинских чиновников ополчения.

С началом Первой мировой войны Левина призвали на действительную военную службу по мобилизации. В 1914–1918 гг. он служил заведующим хирургическим отделением лазаретов городов Ново-Николаевска и Перми, Пермской городской амбулатории мочеполовых, венерологических, кожных заболеваний.

По политическим взглядам И.А. Левин примыкал к конституционно-демократической партии (кадетов). Работая в контакте с пермской группой кадетов, он организовал ряд благотворительных обществ. В 1917 г. Левина избрали членом городской Думы г. Перми по списку кадетов.

В марте 1919 г. И.А. Левин был мобилизован в армию под общим руководством Верховного правителя России адмирала А.В. Колчака, где служил старшим ординатором Пермского хирургического лазарета, 10-го Томского госпиталя.

В период с 1919 по 1923 г. И.А. Левин работал хирургом и венерологом Екатеринбургского военного госпиталя (1920), трудился на различных ответственных постах в практическом здравоохранении Екатеринбурга. Помимо административной и лечебной работы, занимался и педагогической деятельностью в Уральском государственном университете: в 1920–1923 гг. — старший преподаватель, профессор (с 1921 г.) кафедры мочеполовых и венерических болезней, исполняющий обязанности декана (1922–1923 гг.) медицинского факультета Уральского государственного университета.

По оценке Екатеринбургского губернского отдела здравоохранения (1923 г.), И.А. Левин был единственным и незаменимым в губернии специалистом-венерологом. Он организовал деятельность кожно-венерологической больницы (подразделение Уральского государственного университета) с венерологическим диспансером и руководил ею.

В сентябре 1923 г. И.А. Левина по решению Комиссии НКВД на три года высылают из Екатеринбурга за

противодействие проведению советской реформы высшей школы. В этом же году он был командирован Отделом медобразования Главпрофобра для временного замещения заведующего кафедрой кожных и венерических болезней медицинского факультета Нижегородского государственного университета. В декабре 1923 г. Иосифа Ароновича избрали профессором кафедры.

Он уделял большое внимание учебному процессу на кафедре: читал полный курс лекций по всем разделам кожных и венерических болезней, проводил практические занятия, принимал экзамены у студентов и вел научный студенческий кружок, организованный им же в 1926 г. Численность кружковцев составляла 32 человека.

Коллектив кафедры занимался не только подготовкой кадров, но и организацией специализированной помощи населению Нижегородской губернии.

И.А. Левин заведовал кафедрой кожных и венерических болезней до ликвидации медицинского факультета НГУ в 1928 г.

С 1924 по 1928 г. профессор И.А. Левин был деканом медфака Нижегородского государственного университета.

Следует также отметить, что административная, научно-педагогическая деятельность профессора И.А. Левина была неразрывно связана с его врачебной практикой.

В его служебной характеристике, в частности, указано: *«На протяжении своей работы на медфаке профессор И.А. Левин был активнейшим работником по сохранению в Нижнем Новгороде медицинского факультета, а после закрытия последнего — по его восстановлению. Научная работа профессора И.А. Левина находила свое выражение в докладах... В должности декана профессор И.А. Левин был одним из наиболее энергичных работников».*

При всей повседневной загруженности по роду служебной деятельности профессор И.А. Левин успевал принимать активное участие в работе научного общества врачей при Нижегородском государственном университете. Результаты своей научной и практической деятельности он регулярно докладывал на заседаниях Общества.

В 1930 г. был создан Нижегородский медицинский институт. До 1931 г. И.А. Левин исполнял обязанности заместителя директора (ректора) института.

1 октября 1930 г. на базе Краевого венерологического диспансера был учрежден Нижегородский краевой научно-исследовательский кожно-венерологический институт (ныне — филиал ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»). В состав научных руководителей института вошел и профессор И.А. Левин: он являлся заведующим сифилитическим отделением (1931–1936), ученым секретарем Горьковского краевого научно-исследовательского кожно-венерологического института.

И.А. Левин был высокообразованным врачом-клиницистом. В отделении применял клинически и научно обоснованные методы лечения. Иосиф Аронович являлся в высшей степени гуманным врачом, чутко и внимательно относился к больным. Эти качества он постоянно воспитывал в своих учениках, молодых врачах. Пользовался заслуженным авторитетом у коллег. Из воспоминаний доцента Д.А. Елкина: *«...целый ряд лет моей врачебной деятельности связан с профессором И.А. Левиным. В период совместной с ним работы ...мне неоднократно приходилось пользоваться его ценными указаниями и советами, за что приношу ему глубокую благодарность».*

В 1937 г. И.А. Левину была присвоена ученая степень доктора медицинских наук.

Профессор И.А. Левин — автор свыше 30 научных работ по различным разделам дерматовенерологии, опубликованных в местных сборниках и центральной печати.

Ушел из жизни Иосиф Аронович Левин в 1971 г. в Горьком.

Иосиф Аронович Левин прожил долгую жизнь достойно и успел многое. Он был всесторонне образованным человеком и богато одаренной личностью. Профессорское звание, богатейший жизненный и профессиональный опыт не помешали ему сохранить необыкновенную скромность, простоту в отношениях с больными и коллегами по работе. Будучи опытным педагогом, он собирал вокруг себя молодых врачей и студентов и щедро делился с ними знаниями и опытом.

Профессор И.А. Левин относится к плеяде ученых-медиков и сотрудников, создавших славу нашего вуза, чьи научные достижения призваны служить интересам здоровья людей.

В главном здании Приволжского исследовательского медицинского университета на третьем этаже (в учебно-историческом центре) в галерее руководителей вуза разных лет представлен портрет профессора Иосифа Ароновича Левина, написанный Заслуженным художником России Д.С. Макаровым.

Образ профессора Иосифа Ароновича Левина может служить достойным примером для молодежи, стремящейся посвятить свою жизнь медицине и научным исследованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный архив Пермского края (ГАПК). Фонд № 143. Опись № 1. Дело № 1274. *Формулярный список о службе врача Пермской Надеждинской общины сестер милосердия Российского Общества Красного Креста, доктора медицины Левина Иосифа Ароновича.* Л. 1–3.

2. *90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия.* Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Нижний Новгород:

Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2010; с. 38.

3. Мазур В.А., Колегов С.С. Иосиф Аронович Левин: его друзья и враги. В сб.: *Толерантность и власть: судьба российской интеллигенции: тез. докл. междунар. конф., 4–6 окт. 2002 г.* Пермь; 2002; с. 88–92.

4. Поспелов Н.М. *Забывшие имена Пермской губернии*. URL: <http://www.fnperm.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, заведующий учебно-историческим центром

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.Л. Шлико, д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.А. Клеменова, д.м.н., первый проректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net



**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**

www.medalmanac.ru