

Лечашний Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 25 № 4 2022



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Изменения болевой чувствительности экспериментальных животных под влиянием препаратов с психотропным действием на модели хронического алкоголизма
- Психокоррекция пациентов с алкогольной зависимостью с учетом гендерных особенностей
- Диагностика синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с помощью 3D-тестирования
- Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития

Страницка педиатра

- Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах

Актуальная тема

- Сифилитическая инфекция
- Пролежни: новые подходы к лечению
- Грипп у беременных
- Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы
- Клинические особенности коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией
- Реабилитация пациентов с челюстно-лицевыми дефектами при помощи эктопротезов

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300
«Каталог российской прессы» 99479
Каталог ФГУП «Почта России» П1642

ISSN 1560 5175

22.004



НУТРИЗОН ЭДВАНСТ КУБИЗОН УСКОРЯЕТ ЗАЖИВЛЕНИЕ ПРОЛЕЖНЕЙ И ДРУГИХ ХРОНИЧЕСКИХ РАН¹



- Высокое содержание энергии белка²
- Обогащение нутриентами, которые улучшают заживление ран²⁻³:
 - Аргинин
 - Витамины А, С, Е
 - Цинк и селен
- Соответствие рекомендациям NPUAP/EPUAP, 2019 по нутритивной поддержке пациентов с пролежнями⁴

Нутризон Эдванст Кубизон в составе комплексной терапии* способствует ускорению заживления пролежней⁵:

- **В 1,8 раза больше** пациентов с полным заживлением пролежней
- Среднее снижение площади пролежня **в 1,5 раза выше**
- **Сокращение** размеров пролежней на 20% выше среднем **на 4,2 дня**
- **Сокращение** сроков полного заживления пролежней выше в среднем **на 3,12 дня**

1. Cereda et al. Disease-Specific, Versus Standard, Nutritional Support for the Treatment of Pressure Ulcers in Institutionalised Older Adults, JAGS 2009.

2. СГР RU.77.99.32.004.R.001267.05.20 от 22.05.2020

3. Cereda E. et al. Efficacy of a disease-specific nutritional support for pressure ulcer healing: a systematic review and meta-analysis //The journal of nutrition, health & aging. – 2017. – Т. 21. – №. 6. – С. 655-661.

4. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline. EPUAP/NPIAP/PPPIA. (2019). Согласно данным международных клинических рекомендаций: Профилактика и лечение пролежней/ран/Клинические рекомендации Национальной консультативной группы по пролежням США (NPUAP); Европейской консультативной группы по пролежням (EPUAP) и Пан-тихоокеанского альянса по лечению пролежней (PPPIA), 2019 г.

5. <https://about.enrollme.ru/category/news/>

*по сравнению с комплексной терапией + стандартное зондовое питание

Medical Journal

Лечащий Врач

16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» – профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество – практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений – о достижениях медицинской науки на территории, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 25 № 4 2022

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гирюцкая, Lvrach@osp.ru
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова
НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва
КОРРЕКТОР Наталья Данилова
КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854
E-mail: pract@osp.ru
<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2022

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии – 1560 5175

ISSN электронной версии – 2687 1181

Дата выхода в свет – 19.04.2022 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России – П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru
Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

Иллюстрации – Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 25 № 4 2022

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor
EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru
COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova
SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva
CORRECTOR Nataliya Danilova
COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru
<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC
Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovopr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2022 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) – 1560 5175

ISSN (online) – 2687 1181

Release date – 19.04.2022

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post – П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house OOO «RIMMINI»

7, of. 3, Krasnavezdnaja, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

Illustrations – Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAIL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

Medical Journal

Том 25 № 4 2022

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)



- 6 Сравнительная оценка изменений болевой чувствительности и поведения экспериментальных животных под влиянием некоторых препаратов с психотропным действием на модели хронического алкоголизма/ Е. В. Филиппова, Н. В. Изможерова, Е. В. Сосновская**
- 6 Comparative evaluation of changes in pain sensitivity and behavior in experimental animals under the influence of some drugs with psychotropic effect on the model of chronic alcoholism/ E. V. Filippova, N. V. Izmozherova, E. V. Sosnovskaya**
- 11 Исследование пациентов с алкогольной зависимостью и их психокоррекция с учетом гендерных особенностей/ З. Ш. Ашуроев, Д. П. Ким**
- 11 Research of patients with alcohol dependence and their correction, taking into account gender aspects/ Z. Sh. Ashurov, D. P. Kim**
- 14 Новый способ диагностирования синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с помощью 3D-тестирования/ А. Ж. Лурье**
- 14 A new way to diagnose syndromes of chronic fatigue and emotional burnout with the help of 3D testing/ A. Z. Lurye**
- 19 Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития/ Т. С. Каминская, Л. Г. Хачатрян, Е. В. Касанаве, И. В. Каминский**
- 19 Cognitive «portrait» of children with mental retardation/ T. S. Kaminskaya, L. G. Khachatryan, E. V. Kasanave, I. V. Kaminskiy**
- 27 Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах/ О. Б. Гордеева, М. С. Карасева, М. А. Бабайкина, Н. Д. Вашакмадзе, М. А. Солошенко, О. Я. Смирнова, Д. С. Овчинников**

27 Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups/ О. Б. Гордеева, М. С. Карапетян, М. А. Бабаикина, Н. Д. Ващакмадзе, М. А. Соловченко, О. Я. Смирнова, Д. С. Овчинников

Актуальная тема**Topical theme**

33 Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа/ Н. К. Левчик, Н. В. Зильберберг, М. В. Пономарева, О. А. Белых

33 Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response/ N. K. Levchik, N. V. Zilberberg, M. V. Ponomareva, O. A. Belykh

38 Пролежни: новые подходы к лечению/ И. Н. Пасечник, Т. В. Новикова

38 Pressure ulcers: new approaches to treatment/ I. N. Pasechnik, T. V. Novikova

44 Грипп у беременных: клинический случай/ Г. Э. Рыжов, А. Н. Турапова, Ж. Б. Понежева, В. Б. Ромейко

44 Influenza in pregnant women: a clinical case/ G. E. Ryzhov, A. N. Turapova, Zh. B. Ponezheva, V. B. Romeyko

49 Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы/ О. В. Зайцева

49 Post-viral dysosmia: therapeutic and diagnostic principles/ O. V. Zaytseva

54 Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией/ И. А. Демина, А. Г. Комарова, М. В. Ильина, А. А. Плоскирева

54 Clinical features of coronavirus infection COVID-19 in patients with arterial hypertension/ I. A. Demina, A. G. Komarova, M. V. Ilyina, A. A. Ploskireva

60 Экономические аспекты реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами при помощи эпитеозов (эктопротезов)/ А. А. Халапян

60 Economic aspects of rehabilitation of patients with maxillofacial defects using epithesis (ectoprostheses)/ A. A. Khalapyan

Alma mater**64 Последипломное образование****64 Postgraduate education**

Лечашний Врач

Lechaschi Vrach

Редакционный совет

РОССИЯ

- М. Б. Аниферов**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
- О. И. Аполихин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
- Н. Г. Астафьев**, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- В. А. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- Д. Р. Ахмедов**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)
- Е. Б. Башнина**, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ СГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. В. Бельмер**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. А. Бокова**, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Влодарского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
- Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Гамякова**, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Гелле**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- И. В. Друк**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- М. И. Дубровская**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. М. Желтикова**, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВ им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
- Н. В. Зильберберг**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВИИ (Екатеринбург, Россия)
- И. В. Зорин**, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОргМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
- С. Н. Зоркин**, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ФГУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
- С. Ю. Калинченко**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН, (Москва, Россия)
- А. В. Каравлов**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. Н. Карапеткина**, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. П. Карлова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шевыркина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. А. Климова**, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. Г. Колоскова**, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. В. Колхир**, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. И. Краснова**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- М. Л. Кукушин**, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОПП (Москва, Россия)
- Я. И. Левин**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- О. М. Лесник**, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- М. А. Ливзан**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- И. В. Маев**, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии АФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. Ю. Майцук**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
- А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Д. Ш. Мачардзе**, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
- ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ**
- З. Ш. Ашурев**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Ч. Р. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
- С. Ш. Иноятов**, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- Н. Фаткулина**, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- Б. Фейгина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

N. G. Astafeva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergy, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Brilo, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Galyamova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppa, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zheltikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberman, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Anrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetikina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, MD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

Ya. I. Levin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. M. Mkrtchyan, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

T. E. Morozova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

E. B. Rudakova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Sivtushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. I. Skvortsova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the , Dream Clinic (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsly Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toropsova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Schepelyagina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsly Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.

D. Yuschuk, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric

Сравнительная оценка изменений болевой чувствительности и поведения экспериментальных животных под влиянием некоторых препаратов с психотропным действием на модели хронического алкоголизма

Е. В. Филиппова¹, ORCID: 0000-0001-5794-8132, *Elena.Philippova17@yandex.com*

Н. В. Изможерова¹, *nadezhda_izm@mail.ru*

Е. В. Сосновская^{2, 3}, ORCID: 0000-0002-6121-3240, *evg-sosnovskaya@yandex.ru*

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

³ Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Резюме. Препараты, применяемые для купирования алкогольной интоксикации, могут оказывать токсическое влияние на сердечно-сосудистую, центральную нервную и пищеварительную системы, что способно привести к летальному исходу, чаще всего происходящему в ночное время, что вызвано преобладающим тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и нуждается в экспериментальном исследовании с применением хронофармакологических методов. Включение в схему купирования алкогольной интоксикации препаратов класса антиоксидантов способствует значительному снижению патологических эффектов депримирующих средств, используемых в стандартах лечения алкогольной болезни. В исследовании рассмотрено действие двух групп препаратов и их комбинаций на болевую чувствительность и поведенческие реакции агрессии крыс со сформированной моделью хронического алкоголизма. Осуществлен процесс подбора наиболее рациональных комбинаций препаратов для лечения пациентов с алкогольной зависимостью. Целью исследования было выявление хронофармакологических особенностей воздействия некоторых психотропных препаратов и их комбинаций на центральную нервную систему лабораторных животных в модели хронического алкоголизма. После 10-дневной алкоголизации животные получили насыщение двумя препаратами с психотропным действием (дроперидол, этилметилдигидрооксипиридин сукцинат) и их комбинациями (дроперидол + этилметилдигидрооксипиридин сукцинат). Поведение животных было изучено в методике «Горячая пластина». При изучении ритма чувствительности к электротермическому раздражению отмечена десинхронизация на фоне этилметилдигидрооксипиридин сукцинат, который оказывает прямое физиологическое влияние на чувствительность лабораторных животных к измененным условиям, приближая ее к нормальной (как у интактных животных) в связи с тем, что относится к стимуляторам центральной нервной системы, и это подтверждается литературными данными. Отмечено, что дроперидол оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему путем синхронизации показателей болевой чувствительности и реакций агрессии, усугубляя данный процесс на фоне алкоголизации. При проведении гистоморфологического исследования ткани печени установлено негативное действие на гепатоциты дроперидола на фоне хронической алкогольной интоксикации, в отличие от его применения в комбинации с этилметилдигидрооксипиридином сукцинатом, когда можно наблюдать уменьшение пораженных зон ткани печени с ее постепенным восстановлением и приближением к здоровой структуре.

Ключевые слова: экспериментальные животные, хронофармакология, этилметилдигидрооксипиридин сукцинат, дроперидол, алкоголь, суточные изменения.

Для цитирования: Филиппова Е. В., Изможерова Н. В., Сосновская Е. В. Сравнительная оценка изменений болевой чувствительности и поведения экспериментальных животных под влиянием некоторых препаратов с психотропным действием на модели хронического алкоголизма // Лечащий Врач. 2022; 4 (25): 6-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.001

Comparative evaluation of changes in pain sensitivity and behavior in experimental animals under the influence of some drugs with psychotropic effect on the model of chronic alcoholism

Elena V. Filippova¹, ORCID: 0000-0001-5794-8132, Elena.Philippova17@yandex.com

Nadezhda V. Izmozherova¹, nadezhda_izm@mail.ru

Evgeniya V. Sosnovskaya^{2, 3}, ORCID: 0000-0002-6121-3240, evg-sosnovskaya@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia

² Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra Khanty-Mansi State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

³ Budgetary institution of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra District Clinical Hospital; 40 Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

Abstract. Drugs used in the treatment of alcohol intoxication can have a toxic effect on the cardiovascular, central nervous and digestive systems, which can lead to death, most often occurring at night, which is caused by the predominant tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system, and needs experimental study using chronopharmacological methods. The inclusion of antioxidants in the scheme for the relief of alcohol intoxication contributes to a significant reduction in the pathological effects of depressants used in the standards of treatment of alcoholic disease. The study examined the effect of two groups of drugs and their combinations on pain sensitivity and behavioral reactions of aggression in rats with a formed model of chronic alcoholism. The process of selecting the most rational combinations of drugs for the treatment of patients with alcohol dependence has been carried out. Purpose of the study: To reveal the chronopharmacological features of the effects of certain psychotropic drugs and their combinations on the CNS of laboratory animals in a model of chronic alcoholism. Animals, after 10 days of alcoholization, received saturation with two drugs with a psychotropic effect and their combinations (droperidol, ethylmethyldihydrooxypyridine succinate (hereinafter, ethylmethyldihydrooxypyridine succinate), droperidol + ethylmethyldihydrooxypyridine succinate). Animal behavior was studied using the Hot Plate method. When studying the rhythm of sensitivity to electrothermal stimulation, desynchronization was noted against the background of Mexiprim, which has a direct physiological effect on the sensitivity of laboratory animals to changed conditions, bringing it closer to normal (as in intact animals), due to the fact that it refers to stimulants of the central nervous system, the fact of which is confirmed by the literature data. It was noted that droperidol has a depressant effect on the central nervous system, synchronizing pain sensitivity and aggression reactions, aggravating this process against the background of alcoholism. When conducting a histomorphological study of liver tissue, a negative effect on hepatocytes of droperidol was established against the background of chronic alcohol intoxication, in contrast to its use in combination with ethylmethyldihydrooxypyridine succinate, when a decrease in the affected areas of liver tissue can be observed with its gradual recovery and approach to a healthy structure.

Keywords: experimental animals, chronopharmacology, ethylmethyldihydrooxypyridine succinate, droperidol, alcohol, diurnal changes.

For citation: Filippova E. V., Izmozherova N. V., Sosnovskaya E. V. Comparative evaluation of changes in pain sensitivity and behavior in experimental animals under the influence of some drugs with psychotropic effect on the model of chronic alcoholism // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 6-10. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.001

одной из основных социальных проблем России принято относить алкогольную зависимость. Средняя продолжительность жизни злоупотребляющих алкоголем почти на 20 лет меньше, чем у остальной части общества [3]. Употребление алкоголя является ведущим фактором риска развития соматических заболеваний во всем мире, с алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано около 10% смертей в мире среди населения в возрасте 15–49 лет [9, 10]. Каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольного поражения внутренних органов [12]. По данным Росстата, в 2017 г. заболеваемость алкоголизмом в России составляла 1304,6 тыс. человек.

Уровень смертности населения от болезней органов пищеварительной системы в России в 2020 г. составил 73,33 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2011 г. (62,2 на 100 тыс. населения) наблюдается рост показателя на 17,9% [16–21].

Показатель смертности от болезней органов пищеварения в Уральском федеральном округе в 2020 г. составил 70,95 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2011 г. (62,2 на 100 тыс. населения) наблюдается рост показателя на 14 % [16–21].

Для активного лечения алкогольной зависимости и ассоциированных с ней поражений современная фармаколо-

гия предлагает ряд препаратов, которые уменьшают тягу к алкоголю, вызывают блокаду механизмов подкрепления и устраняют эйфорию вследствие приема алкоголя. Одну из основных ролей в патогенезе алкогольной зависимости играет нарушение функционирования ряда систем нейротрансмиттеров, что вынуждает подбирать для лечения препараты с разными механизмами действия и точками приложения [6]. Такую работу необходимо проводить, применяя индивидуальный подход к каждому пациенту, учитывая переносимость, преемственность, а также этапность лечения, одновременно профилактируя полипрагмазию [8]. В соответствии со стандартами, основными группами препаратов для лечения пациентов с алкогольной интоксикацией являются транквилизаторы и нейролептики, которые сами по себе оказывают гепато- и кардиотоксическое действие, вызывая осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [5]. При этом на настоящий момент в распоряжении лечащего врача имеется ряд препаратов из класса антиоксидантов, сочетающих в себе свойства транквилизаторов и ноотропов и показанных для лечения пациентов с алкогольной болезнью, которые не воздействуют токсически на сердце и в условиях гипоксии оказывают миокардиопротекторное действие [2].

В литературе существует дефицит информации в целом о применении при алкогольном абстинентном синдроме препаратов группы антиоксидантов. Одним из наиболее эффективных и широко использующихся энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты, является 2-этил-6-метил-3-гидроксиридида сукцинат (Мексиприм). Мексиприм оказывает выраженное антитоксическое действие при абстинентном синдроме. Мексиприм способен устранить проявления острой алкогольной интоксикации в виде неврологических и нейротоксических расстройств, а также восстановить нарушение поведения, вегетативных функций и когнитивных расстройств, что бывает весьма выражено при длительном приеме алкоголя [7]. Применяется для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетососудистых расстройств, при постабstinентных расстройствах.

Целью данного исследования было выявить хронофармакологические особенности воздействия некоторых психотропных препаратов на центральную нервную систему (ЦНС) лабораторных животных, в том числе на фоне хронической алкогольной интоксикации.

В ходе эксперимента нами было рассмотрено действие трех групп препаратов с психотропным действием на поведенческие реакции крыс для наиболее эффективного купирования алкогольной интоксикации и, кроме того, с целью выяснения оптимальных комбинаций препаратов для терапии пациентов с алкогольной зависимостью.

Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование осуществлялось на белых крысах, содержавшихся в стандартных условиях вивария лаборатории университета при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Температура в помещении – 22 °C. Отдельным группам животных, для формирования у них модели хронического алкоголизма, вместо воды наливали в поилки этиловый спирт в концентрации 12% (данная концентрация подбиралась эмпирически, с учетом выбора максимальной концентрации, которую животные могли принимать наравне с водой) [1]. Изучаемые соединения (дроперидол, этилметилгидроксиридида сукцинат (Мексиприм)) вводили экспериментальным животным внутрибрюшинно (в качестве эквивалента внутривенного введения у человека) в течение 10 дней в дозе 1 мл в виде 0,3% растворов (дозы подбирались соответственно среднетерапевтическим для человека, используемым в клинике, с учетом перерасчета на поверхность тела животного [1]), после чего поведение крыс изучали в методике «Горячая пластина» (камера с прозрачными стенами и металлической решеткой на полу, к которой подается электрический ток, вызывающий электротермическое раздражение лап животного) в хронофармакологическом режиме в течение двух суток (одну и ту же группу помещали в установку каждые 16 часов, чтобы исключить привыкание крыс к условиям эксперимента) с целью изучения порога болевой чувствительности и поведенческих реакций агрессии (в общей сложности в течение двух суток исследовали 6 групп по 6 животных в каждой, поочередно помещаемых в камеру попарно через 4 часа) [4]. Обработку данных, полученных при проведении исследования, осуществляли путем статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В процессе экспериментального исследования выявлена способность Мексиприма оказывать нормализующее влияние

на состояние нервной системы при сочетанном применении хронической алкоголизации и одновременном приеме препаратов депримирующего препарата (дроперидола), о чем свидетельствует десинхронизация ритма порога чувствительности животных к электротермическому раздражению (время нахождения животного от начала подачи тока до принятия положения стойки на задних лапах), что отражено на рис. 1. Такой результат свидетельствует о том, что Мексиприм оказывает прямое физиологическое влияние на чувствительность лабораторных крыс к изменению условий, приближая ее к нормальной (как у интактных животных), в связи с тем, что относится к стимуляторам ЦНС, и данные об этом факте присутствуют в литературе [4].

В связи с тем, что дроперидол является угнетающим средством, он привел к синхронизации показателей как порога

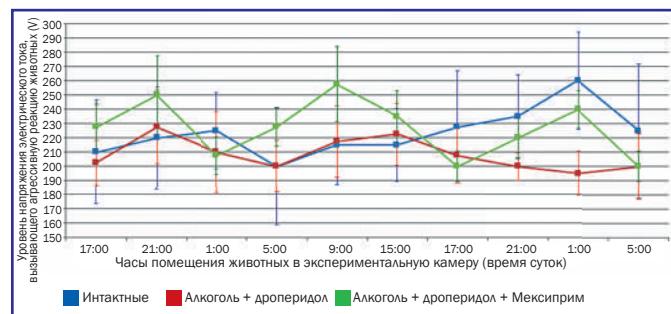


Рис. 1. Динамика средних значений порога чувствительности к электротермическому раздражению лабораторных крыс: интактных, на фоне приема алкоголя в сочетании с дроперидолом, а также на фоне приема алкоголя в сочетании с дроперидолом и Мексипримом ($p < 0,05$) [данные получены авторами] / Dynamics of the average values of the threshold of sensitivity to electrothermal stimulation of laboratory rats: intact, on the background of alcohol intake in combination with droperidol, and also on the background of alcohol intake in combination with droperidol and Mexiprim ($p < 0.05$) [data obtained by the authors]

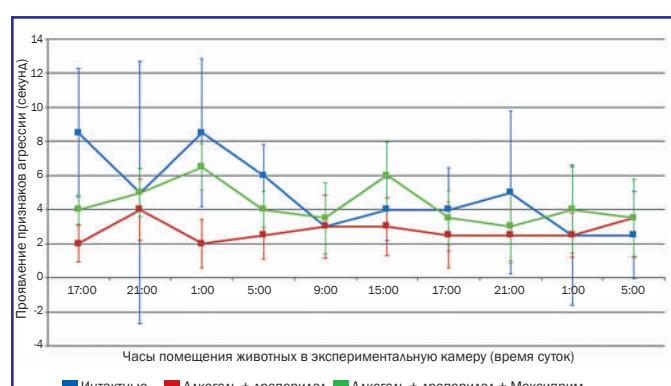


Рис. 2. Динамика средних значений длительности агрессивной реакции лабораторных крыс: интактных, на фоне приема алкоголя в сочетании с дроперидолом, а также на фоне приема алкоголя в сочетании с дроперидолом и Мексипримом ($p < 0,05$) [данные получены авторами] / Dynamics of the mean values of the duration of the aggressive reaction of laboratory rats: intact, against the background of alcohol intake in combination with droperidol, and also against the background of alcohol intake in combination with droperidol and Mexiprim ($p < 0.05$) [data obtained by the authors]

чувствительности, так и длительности агрессивной реакции (время сцепления двух самцов в стойках), что показано на рис. 2, и такой результат свидетельствует о его стрессо-генном эффекте [4].

Использование дроперидола на фоне хронической алкоголизации животных выражается в его сильном угнетающем действии на ЦНС крыс (рис. 1 и 2), в то время как Мексиприм вызывает повышение порога чувствительности алкоголизированных крыс (что особенно хорошо заметно в 9:00, 21:00 и 1:00), а также способствует повышению агрессивной активности (хорошо контурирующейся в 1:00 и 13:00 времени исследования суток), приближая исследуемые показатели поведения экспериментальных животных к показателям интактной группы (принимаемой за норму), что свидетельствует о способности препарата нивелировать угнетающие влияния дроперидола.

При проведении исследования гистоморфологии ткани печени установлено, что на фоне хронической алкогольной интоксикации дроперидол вызывает поражение гепатоцитов, в отличие от Мексиприма, в комбинации с которым наблюдается снижение пораженных зон гепатоцитов и постепенное восстановление с приближением к здоровой структуре (рис. 3: 1 – здоровая ткань печени (интактные животные): четко определяется триада междоллькового уровня, видны светлые пространства между рядами гепатоцитов, образующих балки, имеющие радиальное направление; 2 – ткань печени после курса дроперидола на фоне алкогольной интоксикации: выраженный отек триады, стерт радиальный рисунок гепатоцитов на фоне аутолитических изменений; 3 – ткань печени после курса комбинированной терапии дроперидолом в сочетании с Мексипримом на фоне алкогольной интоксикации: расширение портальных трактов за счет умеренного отека и лимфогистиоцитарного инфильтрата, выходящего за пределы пограничной пластиинки). Хронический алкоголизм, сопровождающийся длительной интоксикацией, ведет к тяжелым осложнениям в виде расстройств функций жизненно важных органов и систем, большая часть которых приходится на поражение сердечно-сосудистой системы (в т. ч. ишемическую болезнь сердца), головного мозга и желудочно-кишечного тракта [1]. По наблюдениям клиницистов, наиболее часто осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы происходят в ночное и утреннее время суток [1]. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также у каждого пациента, страдающего алкоголизмом, с 60–100% вероятностью развивается алкогольная болезнь печени (АБП) [11]. Показатели истинной заболеваемости и болезненности АБП в России не известны, но некоторым данным они сравнимы со статистикой по вирус-

ным гепатитам В и С [13]. В настоящее время АБП является одной из лидирующих причин смерти у лиц в возрасте от 45 до 64 лет [14]. Например, в США и Европе на долю АБП и ее осложнений приходится около 50 тысяч смертей в год [15].

Наличие коморбидности у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, значительно ухудшает течение и прогноз заболеваний. Особенно неблагоприятным является сочетание АБП с патологией сердечно-сосудистой системы (острые и хронические формы ишемической болезни сердца, гипертоническая болезнь, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV степени по NYHA) [10].

При ведении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, с одной стороны, необходимо комплексно учитывать наличие и оценивать степень тяжести сопутствующей патологии, с другой стороны, лечение и наблюдение целесообразно осуществлять совместными усилиями специалистов терапевтического и наркологического звена [10].

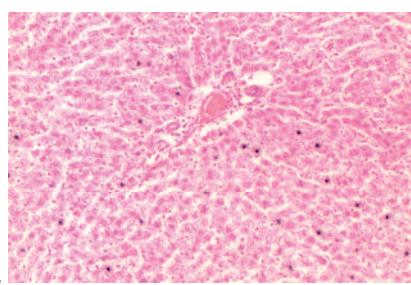
В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) в течение последних десяти лет также наблюдается рост смертности по классу болезней органов пищеварения с 28,9 до 44,4 (в 2011 и 2020 гг. соответственно) на 100 тыс. населения – в 1,5 раза. Патология печени является ведущей среди причин смертности от болезней органов пищеварения: в 2018 г. удельный вес болезней печени составил 57%, в 2019 г. – 52%, в 2020 г. – 55% [16–21]. Среди болезней печени преобладает группа «Фиброз и цирроз печени» (К74.6) [21]: в 2018 г. – 65,3%, в 2019 г. – 56,6%, в 2020 – 63,8%. При этом обращает на себя внимание рост доли «Алкогольной болезни печени» (К70) [21] среди причин смерти от заболеваний печени. В 2011 г. доля алкогольной болезни печени в общей структуре болезней печени составила 23,1%, в 2020 г. – 31,3% (динамика + 35,5%). Показатель смертности от АБП также демонстрирует тенденцию к росту: в 2011 г. – 4,45, в 2020 г. – 7,61 на 100 тыс. населения (динамика + 71%) [16–21].

Одним из основных принципов, позволяющих повысить эффективность лечения, является комплексность в использовании различных лекарственных препаратов.

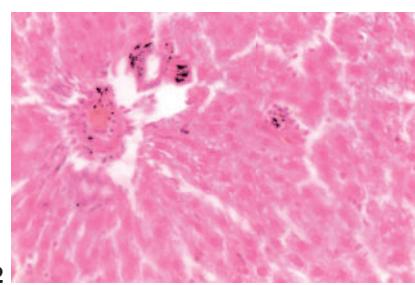
Исходя из описанных данных, представляется целесообразным рассмотреть использование препаратов группы антиоксидантов при лечении пациентов с алкогольными висцеропатиями.

Выходы

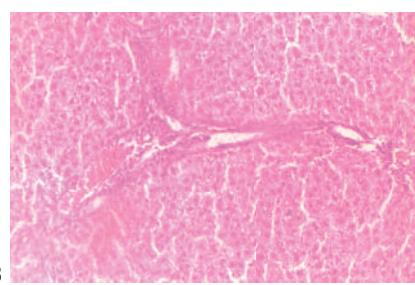
1. В течение полутора суток (время хронофармакологического эксперимента) поведенческая активность интактных крыс



1



2



3

Рис. 3. Морфологические изменения печени под влиянием комбинаций исследуемых препаратов на фоне алкогольной интоксикации (гистологический срез препарата, окраска гемоксилином-эозином, увеличение $\times 40$) [данные получены авторами] / Morphological changes in the liver under the influence of combinations of studied drugs on the background of alcohol intoxication (histological section of the drug, stained with hemoxilin-eosin, $\times 40$ magnification) [data obtained by the authors]

Психоневрология

показывает достоверно более высокие цифры по сравнению с таковой у животных, подвергнутых алкогольной интоксикации. Показано, что дроперидол оказывает более выраженное седативное влияние на интактных крыс, в то время как Мексиприм более эффективно стимулирует активность животных, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации.

2. Дроперидол в сочетании с алкоголем потенцирует его угнетающее действие на экспериментальных животных в отличие от интактных крыс, которых не поили алкоголем, в то время как Мексиприм, применяемый на фоне спирта, снижает его седативное действие и ведет к повышению порога чувствительности и уровня агрессии алкоголизированных животных, что свидетельствует о его адаптивном влиянии на экспериментальных крыс и, вероятно, о противодействии угнетающему влиянию дроперидола (что нуждается в более углубленном изучении).

3. Дроперидол вызывает синхронизацию показателей поведенческих реакций в камере с электротермическим раздражающим влиянием, что, с одной стороны, является следствием его угнетающего действия на ЦНС, а с другой – говорит о его стрессогенном эффекте. Действие Мексиприма снижено седативный эффект дроперидола, оказав таким образом адаптивный эффект на экспериментальных животных.

4. Прием Мексиприма привел к снижению деструктивного действия дроперидола на морфоструктуру ткани печени. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Беленичев И. Ф., Стеблюк В. С. Морфофункциональные характеристики кардиомиоцитов при моделировании алкогольной кардиомиопатии у крыс: кардиопротективные эффекты метаболических препаратов // Вестник проблем биологии и медицины. 2017; 4: 56-59.
[Belenichev I. F., Steblyuk V. S. Morphological and functional characteristics of cardiomyocytes in modeling alcoholic cardiomyopathy in rats: cardioprotective effects of metabolic drugs // Vestnik problem biologii i meditsiny. 2017; 4: 56-59.]
2. Потупчик Т., Лопаткина Т., Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма // Врач. 2018; 11: 21-27.
[Potupchik T., Lopatkina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the complex therapy of chronic alcoholism // Vrach. 2018; 11: 21-27.]
3. Иващенко Д. В., Иванова Е. В. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики // Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26: 70-75.
[Ivashchenko D. V., Ivanova Ye. V. Safety of benzodiazepine tranquilizers in patients with alcohol dependence syndrome in real clinical practice // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2017; 26: 70-75.]
4. Nagayma H. Influences of Biological Rhythms on the Effects of Psychotropic Drugs // Psychosomatic Medicine. 1999; 61: 618-629.
5. Нашкенова А. М., Малырова О. Актуальные вопросы активной противоалкогольной фармакотерапии // Вестник КазНМУ. 2015; 2: 196-200.
[Nashkenova A. M., Malyarova O. Topical issues of active anti-alcohol pharmacotherapy // Vestnik KazNNU. 2015; 2: 196-200.]
6. Афанасьев В. В., Мирошниченко А. Г., Орлов Ю. П. Особенности алкоголь-индуцированной патологии на догоспитальном этапе и в отделении экстренной медицинской помощи стационара. Часть 1. Острая интоксикация этианолом // Скорая медицинская помощь. 2020; 2: 71-81.
[Afanas'yev V. V., Miroshnichenko A. G., Orlov Yu. P. Features of alcohol-induced pathology at the prehospital stage and in the emergency department of a hospital. Part 1. Acute ethanol intoxication // Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2020; 2: 71-81.]
7. Бокан Н. А., Прокоп'ева В. Д., Иванова С. А., Ветлугина Т. П. Оксидативный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ // Наркология: фундаментальные и прикладные исследования. 2018; 3: 27-59.
[Bokhan N. A., Prokop'yeva V. D., Ivanova S. A., Vetylugina T. P. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol dependence: results of research at the Research Institute of Mental Health of the Tomsk National Research Medical Center // Narkologiya: fundamental'nye i prikladnye issledovaniya. 2018; 3: 27-59.]
8. Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Козлова Л. С. Алкогольная болезнь печени. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии // Медицинский алфавит. 2018; 7: 54-61.
[Yeremina Ye. Yu., Zvereva S. I., Kozlova L. S. Alcoholic liver disease. Modern possibilities of pathogenetic drug therapy // Meditsinskiy alfavit. 2018; 7: 54-61.]
9. Griswold M. G., Fullman N., Hawley C. et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2018; 392: 1015-1035. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Елена Викторовна Филиппова, к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; Elena.Philippova17@yandex.com

Надежда Владимировна Изможерова, д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; nadezhda_izm@mail.ru

Евгения Валерьевна Сосновская к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; заведующая консультативно-диагностической поликлиникой Бюджетного учреждения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; evg-sosnovskaya@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Filippova, MD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; Elena.Philippova17@yandex.com

Nadezhda V. Izmozherova, MD, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russia; nadezhda_izm@mail.ru

Evgeniya V. Sosnovskaya, MD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; Head of the consultative and diagnostic polyclinic at the Budgetary institution of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Clinical Hospital; 40 Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia; evg-sosnovskaya@yandex.ru

Поступила/Received 22.02.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

Исследование пациентов с алкогольной зависимостью и их психокоррекция с учетом гендерных особенностей

З. Ш. Ашурев^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-8322-3482, zardil78@mail.ru

Д. П. Ким¹, ORCID: 0000-0003-3715-7848, kimdp87@inbox.ru

¹ Ташкентская медицинская академия; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии Республики Узбекистан; 102147, Узбекистан, Ташкентская область, Кибрайский район, поселок Салар, ул. Ором, 1

Резюме. Целью исследования было изучить эмоционально-личностные и когнитивные нарушения у пациентов с алкогольной зависимостью и их психокоррекцию с учетом гендерных особенностей. Для этого мы исследовали личностные особенности пациентов с алкогольной зависимостью, выявили специфические для больных эмоционально-личностные особенности в зависимости от пола; сравнили когнитивные функции при алкогольной зависимости с учетом гендерных особенностей; определили факторы, влияющие на становление и развитие алкогольной зависимости; выработали алгоритм для психопрофилактических воздействий при комплексной реабилитации пациентов в зависимости от гендерных особенностей. Объектом исследования явились 140 человек с алкогольной зависимостью, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре наркологии. Предмет исследования – данные клинико-патохарактерологических, патопсихологических методов исследования. Методы исследований использованы клинико-катастическая, экспериментально-психологические и статистические. Научная новизна данного исследования в том, что деформация психологических характеристик женщин под влиянием алкоголя происходит по маскулинному типу, а личность мужчин изменяется в сторону увеличения фемининных черт; у больных алкоголизмом обнаружены гендерные различия в виде того, что у женщин происходит ухудшение процессов кратковременной памяти, а у мужчин нарушения внимания; доказана возможность ранней психопрофилактики алкогольной зависимости на основе клинических и социально-биологических факторов; патохарактерологически обоснован дифференциальный подход к психотерапии у пациентов с алкогольной зависимостью с учетом гендерных особенностей. Этот алгоритм позволил повысить эффективность терапии пациентов с алкогольной зависимостью с учетом гендерных особенностей в результате использования метода психотерапии. Внедрение в клиническую практику результатов исследования позволило снизить уровень рецидивов и повысить эффективность лечения алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, психотерапия, гендерные особенности, эмоционально-личностные нарушения, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Ашурев З. Ш., Ким Д. П. Исследование пациентов с алкогольной зависимостью и их психокоррекция с учетом гендерных особенностей // Лечящий Врач. 2022; 4 (25): 11-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.002

Research of patients with alcohol dependence and their correction, taking into account gender aspects

Zarifzhon Sh. Ashurov^{1, 2}, ORCID: 0000-0002-8322-3482, zardil78@mail.ru

Denis P. Kim¹, 0000-0003-3715-7848, kimdp87@inbox.ru

¹ Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan; 1 Orom str., Salar village, Kibrai district, Tashkent region, 102147, Uzbekistan

Abstract. The aim of the research is to study emotional-personal and cognitive disorders in patients with alcohol dependence and their psychocorrection, considering gender aspects. The tasks of the research are: to study the personal characteristics of patients with alcohol dependence, to identify specific emotional and personal characteristics for patients, depending on gender; compare cognitive functions in alcohol dependence, considering gender characteristics; to determine the factors influencing the formation and development of alcohol dependence; develop recommendations for psychoprophylactic effects in the complex rehabilitation of patients, depending on gender characteristics. The object of the research were 140 people with alcohol addiction, who were treated at the Republican Special Scientific

and Practical Medical Center for Narcology. The scientific novelty of the research: deformation of the psychological characteristics of women under the influence of alcohol occurs according to the masculine type, and the personality of men changes towards an increase of feminine traits; in patients with alcoholism were found gender differences in the form that in women there are a deterioration in the processes of short-term memory, on the other hand in men usually there are a violation of attention; proved the possibility of early psychoprophylaxis of alcohol dependence on the basis of clinical and socio-biological factors; pathocharacterologically substantiated differential approach to psychotherapy in patients with alcohol dependence, taking into account gender characteristics. Implementation of the clinical research results. This algorithm for the psychotherapeutic correction of emotional-personal disorders in patients with alcoholism can increase the effectiveness of the treatment of patients with alcohol dependence by using psychopharmacotherapy. The introduction of research results into clinical practice has made it possible to reduce the level of relapses and increase the effectiveness of the treatment of alcohol dependence in patients.

Keywords: alcohol addiction, psychotherapy, gender aspects, emotional-personality disorders, cognitive disorders.

For citation: Ashurov Z. Sh., Kim D. P. Research of patients with alcohol dependence and their correction, taking into account gender aspects // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 11-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.002

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «5,3% смертей в мире напрямую связаны с алкоголем. Это означает, что примерно 1 из каждого 20 человек ежегодно умирает от алкоголя. Вне зависимости от страны, больше всего алкоголь потребляют мужчины. Всего в мире 237 миллионов человек страдают от алкоголизма, из них 46 миллионов – женщины. В молодежной среде, вне зависимости от пола, уровень смертности от алкоголя доходит до 13,5%. В рейтинге ВОЗ за 2014 г. среди стран мира по уровню потребления алкоголя Узбекистан расположился на 131-м месте. Количество пьющего населения среди женщин составляет от 40% до 59,9%. Среди мужчин этот показатель выше – от 60% до 80%. В результате превращения этого заболевания в проблему мирового сообщества, по инициативе ВОЗ разработана программа на 2020-2025 гг., в которой, среди прочего, намечены новые задачи по борьбе с алкогольной зависимостью. Учитывая ее высокое медицинское и социальное значение, в программе описаны комплексные, скоординированные ответные меры по отношению к данным психическим расстройствам на национальном уровне.

В мире проводится ряд научных исследований по определению факторов риска, приводящих к развитию алкогольной зависимости, а также поиск факторов, способных приводить к рецидивам заболевания, в результате чего может происходить утяжеление общей его картины, то есть биологических, социально-психологических и клинических проявлений [1]. Помимо того, идет разработка методов профилактики алкогольной зависимости среди молодежи и подростков, правильного диагностирования алкогольной зависимости, раннего и правильного проведения лечебных мероприятий с целью достижения высокой эффективности с помощью разработанных методов. В этой области считаются актуальными задачами именно своевременное проведение профилактических мероприятий на основании аналитических данных по раннему прогнозированию возможности развития алкогольной зависимости, выявление факторов риска, анализ клинических, биологических, социально-психологических факторов [2, 3].

На сегодняшний день в нашей стране предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи [4]; в результате предпринятых

мероприятий, в том числе по созданию высококачественных лечебных условий для больных с наркологическими заболеваниями, достигнуты положительные результаты.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 140 человек с алкогольной зависимостью, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре наркологии. Предмет исследования – данные клинико-патохарактерологических, патопсихологических методов исследования. Использованы клинико-катамнестические, экспериментально-психологические и статистические методы исследования.

Проведенный сравнительный анализ предложенных терапевтических схем и традиционных подходов к больных алкоголизмом с учетом гендерных особенностей показал, что наличие расстройств в эмоционально-личностной и когнитивной сфере у таких пациентов требует проведения дифференцированной фармако- и психотерапии.

Для оценки эффективности психотерапии у больных они были разделены на две группы. Экспериментальную группу составили 70 пациентов – 39 мужчин и 31 женщина. В контрольную группу вошли 70 человек (37 мужчин и 33 женщины). Средняя длительность катамнестического наблюдения составила $0,12 \pm 1,17$ года (min – 1 год, max – 2,5 года).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентам проводились рациональная семейная и когнитивно-поведенческая психотерапия (терапия I), во 2-й группе применялись когнитивно-поведенческая и музыкальная терапия (терапия II). В группе мужчин лучшие результаты показала групповая рациональная психотерапия в комбинации с когнитивно-поведенческой психотерапией. В 1-й группе высокие баллы были по шкале «Выраженное улучшение» – 21 человек (55,3%) и «Значительное улучшение» – 10 человек (26,3%). Во 2-й группе у пациентов мужского пола высокие показатели были по шкале «Минимальное улучшение» – 19 человек (50%) и «Без изменений состояния» – 12 человек (31,6%).

В 1-й группе у пациентов мужского пола наибольшую эффективность показала психотерапия в комплексной схеме рациональной семейной и когнитивно-поведенческой, у мужчин выраженное улучшение продемонстрировано у 21 пациента, у женщин – 0 ($p < 0,03$). Во 2-й группе

не среди женщин с алкогольной зависимостью показали хорошие результаты с улучшением 14 пациенток, а среди мужчин – 0 ($p < 0,01$).

На протяжении срока катамнестического наблюдения многим обследованным больным удавалось воздерживаться от употребления алкогольных напитков, т. е. устанавливалась терапевтическая ремиссия, длительность которой составляла до 6 мес у 52,9% от всех, находившихся под наблюдением свыше 6 мес (47,1%).

Больные 2-й группы, мужчины, несмотря на проводимые психофармако- и психотерапевтические мероприятия, имели короткие ремиссии (до 6 мес): женщины – 22,9% и мужчины – 32,9%. Ремиссии более 6 месяцев наблюдались у 15 мужчин (21,4%) и 16 женщин (22,9%). Это говорит о том, что, несмотря на хорошие показатели терапии II, в долгосрочном периоде у пациентов обоего пола наблюдаются срывы и рецидивы. Мужчины из 1-й группы имели достоверно более длительные ремиссии, чем во 2-й группе, и примерно в одинаковом числе случаев сохраняли трезвость до 6 мес или больше.

Качество ремиссии у исследованных больных было выше за счет повышения показателей социального функционирования: улучшения работоспособности, повышения или сохранения служебного статуса, нормализации ситуации в семье, взаимоотношений с близкими, восстановления прежних интересов и увлечений.

Анализ результатов показал, что до терапии и у мужчин, и у женщин в обеих группах наблюдались высокие показатели, то есть желание употребить спиртное на тот момент практически в равной степени присутствовало у всех пациентов ($p^1 < 0,05$). После терапии I у пациентов-мужчин снизилось желание употребить алкоголь, что подтверждают показатели: до терапии – 6,97, после терапии – 1,46 ($p^1 < 0,05$). У пациентов женского пола данный показатель снижен незначительно, что и подтверждается длительностью ремиссии после окончания терапии ($p^1 < 0,05$). Пациенты, получавшие терапию II, также отмечают снижение тяги к употреблению алкоголя, однако у женщин этот показатель несколько ниже, чем у мужчин, несмотря на то, что изначально у всех пациентов баллы по опроснику «Тяга к алкоголю» были достаточно высокие. У женщин после терапии II снижается желание употребить алкоголь, хотя и незначительно, – –4,58 ($p^2 < 0,05$), что также отражается на длительности полного воздержания от алкоголя на протяжении исследования; у мужчин эти показатели также практически не изменились, что говорит о возможности скорого срыва или рецидива заболевания ($p^2 < 0,05$).

Соответственно, учет гендерных особенностей при проведении дифференцированного лечения существенно повышал эффективность наркологической помощи. Как следует из изложенного, только комплексное воздействие помогало добиться значимых положительных результатов: дольше удерживать больных в лечебной программе, обеспечить непрерывность и этапность лечения, сформировать и поддерживать установки на воздержание от алкоголя, способствовать пониманию больными своих характерологических особенностей, обучить поддержанию продуктивных межличностных отношений, добиться социальной адаптации.

Выводы

1. При проведении психотерапии с мужчинами важно уделять внимание умению ставить ближайшие реально достижимые цели и поиску путей их реализации. Психопрофилактические воздействия при реабилитации женщин прежде всего следует направить на эмоциональную сферу.

2. При проведении терапии пациентов с алкогольной зависимостью необходимо учитывать гендерные особенности, имеющиеся симптомы, когнитивные и эмоционально-личностные нарушения.

3. Психопрофилактические воздействия при комплексной реабилитации пациентов с алкогольной зависимостью целесообразно оптимизировать при помощи полученных данных об эмоционально-личностных нарушениях у мужчин и женщин. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Garbutt J. C. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence // J.A.M.A. 2019; 14 (281): 1318-1325.
2. Wronski M. Perceived intensity and pleasantness of sucrose taste in male alcoholics // Alcohol. 2017; 2 (42): 75-79.
3. Rice R. D. The economic cost of alcohol abuse and alcohol dependence // Alcohol Health and Research World. 2015; 17: 10-18.
4. Kushner M. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings // Clin. Psichol. Rev. 2017; 2 (20): 149-141.

Сведения об авторах:

Зарифжон Шарифович Ашурев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2; директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра наркологии Республики Узбекистан; 102147, Узбекистан, Ташкентская область, Кибрайский район, поселок Салар, ул. Ором, 1; zardil78@mail.ru

Денис Петрович Ким, ассистент кафедры психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2; kimdp87@inbox.ru

Information about the authors:

Zarifzhon Sharifovich Ashurov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Narcology & Psychotherapy of the Tashkent Medical Academy; Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan; Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan; 1 Orom str., Salar village, Kibrai district, Tashkent region, 102147, Uzbekistan; zardil78@mail.ru

Denis Petrovich Kim, assistant of the Department of Psychiatry, Narcology & Psychotherapy at the Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan; kimdp87@inbox.ru

Поступила/Received 11.03.2022

Принята в печать/Accepted 14.03.2022

Новый способ диагностирования синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с помощью 3D-тестирования

А. Ж. Лурье, ORCID: 0000-0001-5490-8872, arman@lurye.clinic

Клиника интегративной медицины; 50000, Казахстан, Алматы, мкр. Мирас, 59

Резюме. У появившихся во многих высокоразвитых странах мира неизвестных ранее науке болезней – синдрома хронической усталости и синдрома профессионального или эмоционального выгорания очень много схожих симптомов: жалобы на переутомление, слабость, эмоциональные нарушения, депрессивное состояние, нарушения сна, головную боль. В результате разнообразных причин возникают спазм сосудов головного мозга и нарушение кровообращения по всему организму. Ткани и органы плохо снабжаются кровью, сильно ухудшается обмен веществ, пациент чувствует вялость и быстро устает. За переутомлением организма начинает подступать и интеллектуальная усталость – пациент становится рассеянным, ухудшаются память и сосредоточенность. По этой причине синонимом синдрома стал термин «миалгический энцефаломиелит», что означает воспалительный процесс в головном мозге, который проявляется в том числе и болью в мышцах. Согласно «депрессивной» теории, синдром хронической усталости – просто вариант этого психического расстройства. При синдроме хронической усталости в первую очередь страдают нервная система и общий мышечный тонус организма. Больше всего распространен синдром хронической усталости среди взрослых, пик заболеваемости приходится на активный возраст 40-59 лет, но болеют и подростки. Приблизительно 80% всех случаев остаются не диагностированными. При тщательном клиническом обследовании зачастую не удается выявить никаких объективных нарушений. Мы предлагаем для диагностики и объективизации этих состояний, кроме специальных тестов, использовать на практике стандартные психодиагностические тесты, объединенные по трем направлениям исследований, – 3D-тестирование. Это позволяет оптимизировать диагностику, лечебную тактику и оценку динамики заболеваний. 1-е направление – самооценка физических, поведенческих, социальных симптомов; 2-е направление – стандартные тесты на выявление проблем в когнитивно-мнестической сфере; 3-е направление – исследование по стандартным тестам эмоциональной сферы – чувство одиночества, тревожности. Важно предоставлять возможность изучения динамики состояний с помощью дальнейшего исследования по более чувствительным тестам. Способ 3D-диагностики синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания может быть использован для своевременной, всесторонней и объективной диагностики с последующим определением мишеней и уровней профилактического воздействия.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, синдром эмоционального выгорания, эмоциональное истощение, расеянное внимание, депрессия, тревожный сон, снижение иммунитета, 3D-тестирование.

Для цитирования: Лурье А. Ж. Новый способ диагностирования синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с помощью 3D-тестирования // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 14-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.003

A new way to diagnose syndromes of chronic fatigue and emotional burnout with the help of 3D testing

Arman Z. Lurye, ORCID: 0000-0001-5490-8872, arman@lurye.clinic

Integrative Medicine Clinic; 59 md. Miras, Almaty, 050000, Kazakhstan

Abstract. The previously unknown diseases of chronic fatigue syndrome and professional or emotional burnout syndrome that appeared in many highly developed countries of the world have a lot of similar symptoms: complaints of overwork, weakness, emotional disturbances, depression, sleep disturbances, headache. As a result of various reasons, there is a spasm of cerebral vessels and a violation of blood circulation throughout the body. Tissues and organs are poorly supplied with blood, metabolism is greatly impaired, and the patient feels lethargic and gets tired quickly. After the overwork of the body, intellectual fatigue begins to set in – the patient becomes distracted, memory and concentration deteriorate. Therefore, the term «myalgic encephalomyelitis» has become synonymous with the syndrome, which means an inflammatory process in the brain, which is manifested, among other things, by muscle pain. According to the «depressive» theory, CFS is simply a variant of this mental disorder. With chronic fatigue syndrome, the nervous system and the general muscle tone of the body are primarily affected. The most common chronic fatigue syndrome among adults, the peak incidence occurs at the active age of 40-59, but adolescents also get sick. Approximately 80% of all cases remain undiagnosed. A thorough clinical examination often fails to reveal any objective abnormalities. We propose to diagnose and objectify these conditions, in addition to special tests, to use in practice standard psychodiagnostic tests, combined in three areas of research – 3D testing. This allows you to optimize the diagnosis, treatment tactics and assessment of the dynamics

of diseases. 1 direction – self-assessment of physical, behavioral, social symptoms; 2 direction – standard tests to identify problems in the cognitive-mnestic sphere; 3 direction – assessment of emotional sphere using standard tests-feeling of loneliness, anxiety. It is important to provide an opportunity to study the dynamics of the state through further research using more sensitive tests.

Keywords: chronic fatigue syndrome, professional or emotional burnout syndrome (COMECON) emotional exhaustion, distracted attention, depression, anxious sleep, decreased immunity, 3D-testing.

For citation: Lurye A. Z. A new way to diagnose syndromes of chronic fatigue and emotional burnout with the help of 3D testing // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 14-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.003

Интенсивное развитие информационной и социальной среды спровоцировало неизвестные ранее науке болезни – синдром хронической усталости (СХУ) и синдром профессионального, или эмоционального, выгорания (СЭВ).

СХУ как самостоятельное заболевание впервые был выделен в 1988 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) [1].

СХУ (добропачественный миалгический энцефаломиелит, синдром поствирусной астении, иммунной дисфункции) – заболевание, характеризующееся чрезмерной, инвалидизирующей усталостью, длящейся как минимум 6 месяцев и сопровождающейся многочисленными суставными, инфекционными и нейропсихическими [2] симптомами.

Диагноз «синдром эмоционального выгорания» (от англ. burnout syndrome) ввел в психологию в 1974 г. американский психиатр Герберт Фрейденбергер. СЭВ проявляется нарастающим эмоциональным истощением и может повлечь за собой личностные изменения в сфере общения с людьми вплоть до развития глубоких когнитивных искажений [3]. Термин СЭВ первоначально означал нарастающее эмоциональное истощение [4].

Несмотря на сходство во многом симптомов СХУ и СЭВ, некоторые авторы считают, что СХУ является предвестником СЭВ [5]. Другие авторы убеждены, что «выгорание» часто возникает в результате столкновения личных факторов и внешних причин, со временем все эти стрессы ослабляют иммунную систему и считаются триггерами СХУ» [6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не признает данное состояние болезнью, однако в действующей Международной классификации болезней (МКБ-10) присутствует сходный по симптомам «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни» (код заболевания – G93.3) [7].

О синдроме хронической усталости

СХУ относят к неврологическим заболеваниям [8].

В связи с разнообразием клинических проявлений определение заболевания постоянно менялось, его характеризовали как:

- утомляемость и слабость (критерий CDC);
- постнагрузочную слабость и истощение (критерий канадского консенсуса) [9];
- системное заболевание непереносимости физических нагрузок (Национальная академия медицины США). Она подчеркивает, что СХУ поражает весь организм и усиливается при физической или когнитивной нагрузке, а также под действием других стрессоров [10].

СХУ больше всего распространен среди взрослых с пиком заболеваемости в активном возрасте (40-59 лет), но болеют и подростки. Причем известно, что приблизительно 80% всех случаев остаются не диагностированными. Более подверженны заболеванию женщины всех возрастных групп (60-85% от всех заболевших) [11].

Причинами возникновения СХУ могут служить интенсивный повседневный ритм жизни, нерациональное планирование времени, длительная умственная или физическая активность без перерывов и отдыха (в том числе отсутствие полноценного сна, прогулок на свежем воздухе и смены обстановки); неполноценное питание; неблагоприятные условия окружающей среды – пагубная экологическая обстановка и др.

Отличительная особенность СХУ – сохранение его основных симптомов даже после длительного отдыха.

Отдельное внимание уделяется вирусному происхождению синдрома. Подобная теория утверждает, что он является следствием персистенции в организме вирусов герпеса, гепатита С, гриппа, энтеровируса, ретровируса, вируса Коксаки, Эпштейна – Барр либо иного вируса, не идентифицированного современной наукой. Специалисты Медицинского центра при Университете Гронингена в Нидерландах предполагают, что в основе синдрома лежит гормональный дисбаланс – низкая активность гормонов щитовидной железы при нормальной работе органа [12].

По другой теории СХУ возникает в результате психоэмоциональных перегрузок, хронобиологических изменений и длительных стрессовых ситуаций. В результате нарушается кровообращение по всему организму и возникает спазм сосудов головного мозга. Ткани и органы плохо снабжаются кровью, сильно ухудшается обмен веществ, пациент чувствует вялость и быстро устает. За переутомлением организма начинает подступать и интеллектуальная усталость – больной становится рассеянным, ухудшаются память и внимание (сосредоточенность). Поэтому синонимом синдрома стал диагноз «миалгический энцефаломиелит», что означает воспалительный процесс в головном мозге, который проявляется в том числе и болью в мышцах.

Еще одна версия происхождения синдрома – депрессия. У 50% больных СХУ обнаруживают ее признаки, но, с другой стороны, так называемые маскированные (соматические) депрессии включают в себя практически все проявления хронической усталости. Согласно «депрессивной» теории, СХУ – просто вариант этого психического расстройства [13].

При СХУ в первую очередь страдают нервная система и общий мышечный тонус организма. Это связано с возникновением невроза регуляторных центров и дефицитом белков, способствующих активности мышечных волокон. Многие клинические программы подтверждают, что у 30% испытуемых действительно выявлены серьезные нарушения психоэмоционального и физического состояния [14].

Проявления синдрома сугубо индивидуальны, но чаще всего встречаются [15]:

- нервные расстройства и депрессивные состояния (повышенная возбудимость, раздражительность, сопровождающаяся вспышками гнева и агрессии, либо апатия и неспособность реагировать на события);
- снижение работоспособности (рассеянное внимание, невозможность выполнить простые задачи и, как следствие,

Психоневрология

потеря интереса к бытовым и профессиональным обязанностям);

- ухудшение памяти объясняется невнимательностью;
- бессонница и тревожный сон;
- беспричинные головные боли;
- боль в мышцах и суставах, даже незначительное движение приводит к болевым ощущениям, а дискомфорт в суставах может переходить от одного сочленения к другому;
- снижение иммунитета, уязвимость организма по отношению к вирусам.

Длительное пребывание в подавленном или агрессивном состоянии негативно оказывается как на профессиональных, так и на семейных отношениях человека, что становится проблемой не только для него, но и для коллектива и близких.

Проблемы диагностики

При диагностике СХУ выявляют как физические, так и психоэмоциональные симптомы. Диагностировать СХУ достаточно проблематично, так как объективных клинических проявлений, которые можно было бы зафиксировать с помощью компьютерного или лабораторного обследования, нет.

Как утверждают авторы [16]: «Симптоматика синдрома, как правило, прогрессивно нарастает и не может быть объяснена никакими соматическими заболеваниями. При тщательном клиническом обследовании зачастую не удается выявить никаких объективных нарушений помимо изменения иммунного статуса – лабораторные исследования свидетельствуют об отсутствии отклонений. Невозможно обнаружить изменения в анализе крови и мочи, синдром никак не проявляется в ходе ультразвукового (УЗИ) или рентгенологических исследований, соответствуют норме показатели биохимических анализов крови».

От психиатрических патологий СХУ отличается:

- изнуряющей усталостью, которая длится более шести месяцев;
- болевым синдромом в теле и нарушениями сна, которые не приносят бодрости и восстановления сил;
- постнагрузочной слабостью и неспособностью к длительной физической активности.

СХУ отличается от нормальной физиологической усталости. Диагноз считается достоверным, если у больного выявлены два обязательных критерия и не менее полугода наблюдаются четыре признака из следующих восьми дополнительных [17]:

- нарушение памяти или концентрации внимания;
- фарингит;
- болезненные шейные лимфатические узлы;
- мышечные боли;
- полиартралгии;
- необычная, новая для больного головная боль;
- неосвежающий сон;
- недомогание после физического напряжения.

Эти диагностические критерии были установлены в 1994 г. международной группой ученых под руководством эпидемиолога из США Кейджи Фукуды. Среди других проявлений СХУ часто отмечают спутанность мышления, головокружение, состояние тревоги, а также иные малоспецифические симптомы невыясненного патогенеза.

Таким образом, первыми признаками синдрома хронической усталости являются быстрая утомляемость, слабость, усталость, вялость, недостаток энергии, апатия. Впоследствии нарушается память, для решения сложных задач приходится прилагать неимоверные усилия. Далее появляются бессонница, беспокойство и беспричинные страхи.

Как правило, источником информации служат в основном жалобы пациента.

Синдром эмоционального выгорания. Что особенного?

По данным ВОЗ, выгорание – явление, связанное с работой, и оно не считается болезнью. Эмоциональное выгорание, или профессиональное истощение, – это синдром, который рассматривается как результат хронического стресса на работе, с которым не справляются должным образом

Хотя СЭВ нашел свое место в Международной классификации заболеваний в графе Z73.0 – «Выгорание – состояние полного истощения», дифференциальная диагностика его представляется достаточно сложной и практически не используется.

Несмотря на то, что оно официально не считается заболеванием, некоторые его симптомы похожи на признаки депрессии.

По убеждению К. Маслак: «В большинстве случаев профессиональное выгорание представляется как деструктивный процесс потери профессиональной эффективности, снижения коммуникативных качеств и развития нервно-психической дезадаптации вплоть до необратимых изменений личности» [18].

Причины синдрома СЭВ

Причинами данного синдрома могут быть [19]:

- увеличение нагрузки на работе;
- монотонная деятельность;
- противоречивые требования руководителей;
- отсутствие единой цели в коллективе;
- разобщенность сотрудников;
- отсутствие вознаграждения;
- несоответствие заработной платы выполняемой работе.

Неумелое руководство коллективом может приводить к выгоранию целых отделов и команд. Неблагоприятные условия труда, такие как ненормированный рабочий день, отсутствие хорошо оборудованного рабочего места и четко обозначенного перерыва на обед, часто являются причиной ощущения постоянного переутомления – СХУ, который является предвестником эмоционального выгорания [20].

Но человек может выгореть и в силу личных особенностей. Это состояние развивается у людей, обладающих сильно развитым чувством эмпатии, склонных к сочувствию и мечтаниям, идеализирующих свою работу, одержимых навязчивыми идеями, а также у интровертов, людей с низкой самооценкой и повышенной конфликтностью [21, 22].

Группы симптомов эмоционального выгорания

1. Физические ощущаются человеком как болезненные (бессонница, физическое утомление, слабость, тошнота, головокружение, головные боли, одышка, повышенное артериальное давление). Часто пациент переходит от одного врача к другому, проходит полное обследование, но причины плохого самочувствия не выявляются [23].

2. Эмоциональные – либо эмоциональная ригидность, чувство одиночества, либо повышенная тревожность, истерики, агрессия. Холерики и меланхолики более подвержены данному синдрому, чем сангвиники и флегматики [24].

3. Поведенческие – заметное для окружающих изменение поведения человека (отказ от еды, появление усталости даже в начале работы, провоцирование несчастных случаев на производстве, импульсивное поведение на работе и в быту).

4. Интеллектуальные (забывчивость, невнимательность, потеря интереса к саморазвитию и общению).

5. Социальные указывают на изоляцию сотрудника от коллектива (человек прекращает общаться с друзьями и родственниками).

Таким образом, СЭВ затрагивает все сферы жизнедеятельности человека и проявляется сочетанием симптомов в соматической, психической и социальной областях [25].

Отмечают несколько этапов развития СЭВ. Нарастает усталость, появляются слабость и расстройства сна, снижение памяти и внимания; затем возникают боль в горле и першение; после чего проявляются психологические симптомы (тревожность, депрессия и далее – парасуицид) [26, 27].

Диагностика СЭВ

Выгорание довольно сложно диагностировать, поскольку у него нет специфических физических симптомов.

Жалобы на переутомление, слабость, эмоциональные нарушения, депрессивное состояние, нарушения сна, головную боль и прочие симптомы указывают на то, что пациент находится на одной из стадий эмоционального выгорания, а вот на какой именно – можно определить с помощью методики Виктора Бойко «Исследование эмоционального выгорания» [25].

Изучение состояния эмоционального выгорания проводилось американскими психологами Кристиной Маслач и Сьюзан Джексон, которые характеризовали его как эмоциональное опустошение. Изучение синдрома проводится по предложенной Маслач методике MBI (Maslach Burnout Inventory, Инвентаризация выгорания по Маслач).

На основе методики MBI был разработан опросник «MBI-GS» (Maslach Burnout Inventory – General Survey; Инвентаризация выгорания по Маслач – общий обзор). Данный вариант опросника позволяет оценивать выгорание как в профессиях с непосредственными интенсивными межличностными коммуникациями, так и без них.

Помимо MBI в российской психотерапевтической практике используется опросник Виктора Васильевича Бойко. Стимульный материал теста состоит из 84 утверждений, которые делятся на 3 фазы и позволяют выявлять симптомы на разных стадиях развития эмоционального выгорания, а именно – переживание психотравмирующих обстоятельств, неудовлетворенность собой, ощущение «загнанности в клетку», эмоциональный дефицит и другое.

Сложная обработка результатов тестирования не позволяет отнести его к самоопроснику.

1. Определяется сумма баллов раздельно для каждого из 12 симптомов выгорания, с учетом своего коэффициента. Количество баллов суммируется, и определяется количественный показатель выраженности симптома.

2. Подсчитывается сумма показателей симптомов для каждой из трех фаз формирования выгорания.

3. Находится итоговый показатель синдрома «эмоционального выгорания» – сумма показателей всех 12 симптомов.

На основе методики К. Маслач и С. Джексон была разработана русскоязычная версия – опросник «Профессиональное выгорание», утверждения в котором позволяют оценить чувства и переживания, связанные с выполнением профессиональной, рабочей деятельности. Обработка результатов опросника, состоящего из 22 вопросов, также является непростой. Подсчет баллов ведется по трем шкалам, что затрудняет использование опросника в качестве самоопросника.

Существуют и другие анкеты той же направленности: Ольденбургский опросник профессионального выгорания, Копенгагенский список, модель показателя выгорания

ния Широм – Меламеда и другие. Однако ни один из этих инструментов не позволяет поставить диагноз.

Последствия СЭВ

Если не обращать внимание на симптомы эмоционального выгорания, развиваются психосоматические заболевания и депрессивные расстройства [28, 29].

«Это не только изменения веса или нарушения сна. Запускается целый каскад патологических реакций в организме. У одних это может вылиться в невроз или агрессию, у других – в депрессию. Истощение эндокринной и иммунной систем ведет к развитию самых разных заболеваний на этом фоне, от системных до онкологических. И очень важно вовремя остановить этот процесс» [30].

Возможности диагностики с помощью стандартных тестов

Таким образом, у синдромов СХУ и СЭВ очень много объединяющих их симптомов. При диагностике СХУ и СЭВ выявляют присутствие как когнитивных нарушений, так и физических и психоэмоциональных симптомов.

Выделяют обобщающий диагностический лист с ключевыми факторами диагностики СХУ и СЭВ:

- скрытая накопленная усталость, ведущая к нетрудоспособности;
- проблемы с кратковременной памятью и/или концентрацией внимания, рассеянное внимание;
- тревожность, невозможность выполнения простых задач и, как следствие, потеря интереса к бытовым и профессиональным обязанностям;
- бессонница и тревожный сон;
- вспышки гнева и агрессии либо апатия и неспособность человека реагировать на события;
- негативное отношение к жизни;
- чувство безнадежности и отсутствия смысла жизни и мысли о самоубийстве.

В. В. Захарова и соавт. обращают внимание на то, что часто проявлением эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного ряда являются субъективные когнитивные нарушения [31].

Мы пришли к выводу, что для оценки состояния человека, выявления симптомов СХУ и СЭВ можно и важно использовать на практике стандартные психодиагностические тесты. Такие психодиагностические исследования необходимо проводить в динамике.

В повседневной практике хорошо зарекомендовали себя стандартные тестовые наборы с формализованной (количественной) оценкой результатов. Тесты отвечают определенным требованиям – стандартам психометрии для психологических тестов. К таким стандартам относятся надежность, валидность и чувствительность теста или измерения, которые позволяют определить его пригодность к использованию в качестве инструмента измерения тех или иных свойств.

Наиболее объективное впечатление о состоянии пациента формируется при сопоставлении информации, полученной из источников: жалобы пациента; наблюдение за его поведением в повседневной жизни третьими лицами; опросники, тесты.

Принято считать, что наибольшее значение имеют активные жалобы пациента, которые высказываются им самостоятельно, но самооценку больного всегда необходимо сопоставлять с объективной информацией, опросником родственников, тестами. Объективным способом оценки СХУ и СЭВ является нейропсихологическое тестирование.

Нам удалось получить возможность диагностировать с использованием стандартных тестов симптомы СХУ и СЭВ с помощью 3D-тестирования. Для этого мы подобрали батареи стандартных опросников и тестов, по которым можно проводить исследования в трех направлениях:

1) работа с самоопросниками — самооценка физических, поведенческих, социальных симптомов и оценка состояния родственниками для определения ранних симптомов;

2) работа со стандартными тестами на выявление интеллектуальных симптомов — проблем с кратковременной памятью, концентрацией внимания, рассеянным вниманием, невозможность выполнить простые задачи;

3) исследование по стандартным тестам эмоциональных симптомов — это либо эмоциональная ригидность, чувство одиночества, либо повышенная тревожность, истерика, агрессия, а также более серьезные симптомы СХУ и СЭВ (скрытая накопленная усталость, апатия, депрессия, тревожность и др.).

Учитывая возможность ошибочного результата тестирования, в сомнительных случаях целесообразны повторные нейропсихологические исследования. Поэтому важную роль играет также динамическое наблюдение за пациентом, которое позволяет провести дифференциальный диагноз между преходящими когнитивными трудностями, чаще функционального характера, и прогрессирующими расстройствами.

По мнению многих авторов, например В. В. Захарова и соавт. [31], в некоторых случаях тесты могут быть ложноположительными (ситуационная рассеянность, низкий образовательный уровень, выраженное утомление, негативное отношение к тестированию), так и ложноотрицательными с формально нормальным показателем тестов (в пределах среднестатистической возрастной нормы), несмотря на наличие когнитивной недостаточности (КН) в статусе. Очевидно, что в этих случаях речь идет о самых ранних проявлениях КН, не фиксируемых с помощью имеющихся нейропсихологических тестов, но заметных (при сохранной критике) самому пациенту.

На начальном этапе нарушение деятельности мозга может проявляться слабо, а его признаки могут списывать на особенности характера, усталость или рассеянность. При легкой форме заболевания человек обычно не жалуется на ухудшение самочувствия, ведь он не замечает происходящих с ним изменений, поэтому важно предоставить возможность изучения динамики состояний с помощью дальнейшего исследования по более чувствительным тестам (в нашей батарее тестов они обозначены цифрой 2).

Заключение

Таким образом, для диагностики СХУ и СЭВ источником информации может служить предложенное нами 3D-тестирование, учитывающее жалобы пациента и данные самоопросников состояний, стандартных тестов на выявление когнитивных нарушений, стандартных тестов на выявление тревожности и серьезных симптомов СХУ и СЭВ: скрытой накопленной усталости, тревожности, апатии, депрессии и др.

Применение распространенных международных шкал в соответствии с патологией, для объективизации которой они созданы, позволяет оптимизировать диагностику, лечебную тактику и оценку динамики СХУ и СЭВ.

Способ диагностики СХУ и СЭВ может быть использован в практическом здравоохранении, бизнесе и управлении для своевременной и всесторонней диагностики синдромов хронической усталости и эмоционального выгорания с последующим определением мишеней и уровней профилактического

воздействия, профилактики накопления эмоционального напряжения.

Важно диагностировать заболевание в самом начале, чтобы не допустить потери смысла жизни и необратимых изменений личности. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. The Centers for Disease Control — CDC, Атланта, США). https://www.katrenstyle.ru/spotlight/sindrom_hronicheskoy_ustalosti_prizrachnaya_epidemiya.
2. https://ru.wikipedia.org/wiki/Синдром_хронической_усталости.
3. https://ru.wikipedia.org/wiki/Эмоциональное_выгорание#/.
4. Орел В. Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии. Эмпирические исследования // Психологический журнал. 2003; 1: 59. [Orel V. Ye. The phenomenon of «burnout» in foreign psychology. Empirical research // Psichologicheskiy zhurnal. 2003; 1: 59.]
5. Ронгинская Т. И. Синдром выгорания в социальных профессиях // Психологический журнал. М.: Наука, 2002. С. 39. [Ronginskaya T. I. Burnout syndrome in social professions // Psikhologicheskiy zhurnal. M.: Nauka, 2002. P. 39.]
6. Мудрагель Л. В. Синдром эмоционального выгорания: причины, последствия, профилактика. <https://antiage-expert.com/ru/blog/sindrom-emotsionalnogo-vgoraniya-prichiny-posledstviya-profilaktika/>. [Mudrage' L. V. Burnout syndrome: causes, consequences, prevention. <https://antiage-expert.com/ru/blog/sindrom-emotsionalnogo-vgoraniya-prichiny-posledstviya-profilaktika/>.]
7. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Электронный справочник. 1990-2019. Дата обращения: 12.02.2019. [International classification of diseases of the 10th revision. Electronic directory. 1990-2019. Data obrashcheniya: 12.02.2019.]
8. World Health Organization. International classification of diseases 11th revision for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS). 2018.
9. Carruthers B. M., Jain A. K., De Meirlier K. L., et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. 2003.
10. Institute of Medicine of the National Academies. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. 2015.
11. Вороб'ева О. В. Синдром хронической усталости // Трудный пациент. 2010; 10. [Vorob'yeva O. V. Chronic fatigue syndrome // Trudnyy patsiyent. 2010; 10.]
12. Ruiz-Núñez B., Tarasse R., Vogelaar E. F., Dijck-Brouwer D. A. J., et al. Higher Prevalence of «Low T3 Syndrome» in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study // Front. Endocrinol. 2018.
13. https://www.katrenstyle.ru/diagnosis_treatment/sindrom_hronicheskoy_ustalosti.
14. BMJ Publishing Group Limited. Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis. 2019.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторе:

Арман Женисович Лурье, главный врач клиники интегративной медицины; 50000, Казахстан, Алматы, мкр. Мирас, 59; arman@lurye.clinic

Information about the author:

Arman Zhenisovich Lurye, Chief Physician of the Integrative Medicine Clinic; 59 md. Miras, Almaty, 050000, Kazakhstan; arman@lurye.clinic

Поступила/Received 14.03.2022

Принята в печать/Accepted 18.03.2022

Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития

Т. С. Каминская¹, ORCID: 0000-0002-2766-1103, kaminskayats@bk.ru

Л. Г. Хачатрян^{1, 3}, ORCID: 0000-0002-0218-9092, ashdin@mail.ru

Е. В. Касанаве¹, ORCID: 000-0002-0496-4865, lenavs@inbox.ru

И. В. Каминский², ORCID: 0000-0003-3875-6914, min5drav@mail.ru

¹ Клинический институт детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1

³ Институт здоровья и развития «ДЕЛТА»; 119421, Россия, Москва, Ленинский просп, 107, корп. 1

Резюме. В рамках поперечного аналитического исследования проведено определение структуры нарушений когнитивных функций и психоэмоционального статуса у детей с задержкой психоречевого развития. Было обследовано 132 ребенка в возрасте 5-11 лет: из них 58% – мальчики и 42% – девочки. Диагностика проводилась с использованием компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат-99». Использовались методы исследования сенсомоторной реакции, динамической и статической координации, корректурная проба, мнемотест и тест Люшера для оценки психоэмоционального состояния. При структурном анализе детей с задержкой психоречевого развития наиболее выраженная недостаточность обнаружена в речевой функции (98%), далее следуют дефицит слухоречевой памяти (73%), произвольного внимания (63%), недостаток зрительно-пространственной памяти (67%), зрительно-пространственного восприятия (59%), нарушения мышления (50%). Реже встречаются нарушения исполнительных функций (38%) и эмоциональной сферы (14%). При детальной оценке с учетом этиопатогенетического фактора задержки психоречевого развития оказалось, что пациенты с генетической патологией чаще имеют проблемы в объеме произвольного внимания, зрительно-пространственной памяти, зрительно-пространственного восприятия и мышления. У детей с органическим поражением центральной нервной системы чаще, чем в других группах, отмечается сохранность способности к формулированию речевого высказывания. Задержка речи в этих случаях характеризуется преимущественно нарушениями звукопроизношения, в частности дизартрией и дислалией. У пациентов с задержкой развития с наличием установленного психиатрического диагноза отмечается более выраженный когнитивный дефицит в сравнении с другими группами во всех сферах интеллекта. Использование компьютерных тестовых систем помогает объективно оценить интеллектуальный уровень детей с задержкой психоречевого развития. Форма тестирования позволяет более эффективно удерживать внимание пациентов на выполнении заданий, чем при использовании бумажных носителей в процессе нейропсихологического обследования на компьютерном психофизиологическом комплексе «Психомат-99». Преимущества компьютерных тестовых систем заключаются еще и в единобразии предоставления материала и минимизации субъективного компонента в интерпретации результатов исследования. Отечественный высоконформативный прибор для тестирования «Психомат-99» может быть рекомендован к использованию в практическом детском здравоохранении.

Ключевые слова: дети, задержка психоречевого развития, интеллект, когнитивный дефицит, компьютерное тестирование.

Для цитирования: Каминская Т. С., Хачатрян Л. Г., Касанаве Е. В., Каминский И. В. Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 19-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.004

Cognitive «portrait» of children with mental retardation

Tatiana S. Kaminskaya¹, ORCID: 0000-0002-2766-1103, kaminskayats@bk.ru

Lusine G. Khachatryan^{1, 3}, ORCID: 0000-0002-0218-9092, ashdin@mail.ru

Elena V. Kasanave¹, ORCID: 000-0002-0496-4865, lenavs@inbox.ru

Igor V. Kaminskiy², ORCID: 0000-0003-3875-6914, min5drav@mail.ru

¹ Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Lomonosov Moscow State University; 1 Kolmogorova str., Moscow, 119991, Russia

³ Institute of the Health and Development «DELTA»; 107 b 1 Leninsky Prospekt, Moscow, 119421, Russia

Abstract. Within the framework of a cross-sectional analytical study, the structure of cognitive function disorders and psychoemotional status in children with delayed psychoverbal development was determined. 132 children aged 5-11 years were examined: 58% boys and 42% girls. Diagnostics was carried out using a computer psychophysiological complex «Psychomat-99». Methods for studying the sensorimotor reaction, dynamic and static coordination, correction test, Mnemotest and Luscher's test were used to assess the psycho-emotional state. Structural analysis of children with delayed psychoverbal development verified that the most pronounced insufficiency is noted in the speech function – in 98%, a deficit in auditory speech memory is detected in 73%, voluntary attention – in 63%, a lack of visual-spatial memory in 67%, visual-spatial perception – in 59%, thought disorders – in 50%. Less common are violations of executive functions (38%) and emotional sphere (14%). A detailed assessment, taking into account the etiopathogenetic factor of delay in psychoverbal development, revealed that patients with genetic pathology often have problems in the amount of voluntary attention, visuospatial memory, visuospatial perception and thinking. In children with organic lesions of the central nervous system, more often than in other groups, the ability to formulate a speech statement is preserved. Speech delay in these cases is characterized mainly by disturbances in sound pronunciation, in particular dysarthria and dyslalia. In patients with developmental delay with an established psychiatric diagnosis, there is a more pronounced cognitive deficit in comparison with other groups in all areas of intelligence. The use of computer test systems helps to objectively assess the intellectual level of children with mental retardation. The form of testing makes it possible to more effectively keep patients' attention on completing tasks than when using paper media in the process of neuropsychological examination on the computer psychophysiological complex «Psychomat-99». The advantages of computer test systems also lie in the uniformity of the provision of material and the minimization of the subjective component in the interpretation of the results of the study. Domestic, highly informative device for testing «Psychomat-99» can be recommended for use in practical children's health care.

Keywords: children, delayed psychoverbal development, intelligence, cognitive deficit, computer testing.

For citation: Kaminskaya T. S., Khachatryan L. G., Kasanave E. V., Kaminskiy I. V. Cognitive «portrait» of children with mental retardation // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 19-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.004

Объективная оценка когнитивного портрета ребенка старшего дошкольного возраста (5-7 лет) с задержкой психоречевого развития представляет собой важную проблему практического детского здравоохранения. Она актуализирует сразу несколько задач, и в первую очередь сложности диагностики, отсутствие четких критериев и субъективизм оценки, которые зависят от настроения и степени контакта с ребенком, опыта и личностных характеристик врача [3]. Результатом гиподиагностики задержек психоречевого развития (ЗПРР) является упущенное время сенситивного периода, которое наиболее благоприятно для проведения лечебно-коррекционной работы. В результате гипердиагностики ребенок может быть определен в школу несоответствующего коррекционного типа, несмотря на парциальную сохранность когнитивных функций (КФ) [1]. Кроме того, огромное значение имеет позднее обращение к врачу, выжидательная позиция родителей и педиатров, отсутствие знаний о корреляции КФ между собой, что приводит к ошибочному мнению об изолированной речевой задержке без дефицитарности восприятия, внимания, мышления и памяти [2]. Таким образом, необходимы поиск и применение скринингового обследования, позволяющего быстро и объективно оценить когнитивный статус ребенка с целью формирования реальной картины когнитивного профиля, что значительно определяет эффективность лечебно-педагогической коррекции.

В НИИ медицинского приборостроения РАМН отечественными учеными был разработан компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат-99», с помощью которого можно обследовать детей разного возраста и, получая объективные количественные показатели, оценивать наличие и степень нарушений КФ. Первые работы с использованием компьютерного психофизиологического комплекса (КПФК) «Психомат-99» проводились в Научном центре здоровья детей в 1995 г. под руководством О. И. Масловой (Маслова, Дзюба, 2000; Маслова, Балканская, 2000) [5]. Были обследованы дети с различными заболеваниями (аллергическими, психоневрологическими, ревматическими).

В дальнейшем область применения компьютерного комплекса расширялась. Н. Д. Макуловой, И. А. Немковским, О. И. Мурадовой (2000, 2012) получены нормативные показатели КФ у детей от 8 до 17 лет [6, 7]. Это позволило запустить популяционные обследования школьников России. Однако, учитывая сложности тестирования детей с ЗПРР, эта когорта пациентов оставалась без охвата и персонализированных рекомендаций. Стоит отметить особенности восприятия родителями информации о наличии задержки психического развития (ЗПР) у ребенка с нарушением речи. Несомненно, что неговорящие или плохо говорящие дети входят в группу риска по ЗПР. Способом наглядного донесения до родителей информации о наличии ЗПР может быть предъявление количественных результатов обследования. Объективные данные являются более веским аргументом и с большей вероятностью могут мотивировать родителей к организации медико-педагогической помощи ребенку.

Целью данного исследования было определение структуры нарушений КФ и психоэмоционального статуса у детей с ЗПРР. Дизайн исследования – поперечное аналитическое исследование.

Материалы и методы исследования

Обследуемые дети представляли собой пациентов из различных отделений Университетской детской клинической больницы клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), находившихся на стационарном лечении в период с октября 2020 по октябрь 2021 г. Выборочная совокупность составила 150 пациентов с направляемым диагнозом ЗПРР у детей. 12 пациентов не смогли пройти входное тестирование и поэтому были исключены. Таким образом, были получены данные о 132 детях (58% – мальчики и 42% – девочки). Средний возраст составил 6,9 года, $sd = 1,877$ (табл. 1).

Критерии включения: возраст от 5 до 11 лет, наличие в диагнозе ЗПРР, письменное согласие законного представителя пациента на участие в исследовании.

Таблица 1
Характеристика пациентов [таблица составлена авторами] /
Patient characteristics [table compiled by the authors]

Пол	Количество пациентов		Средний возраст, лет	Стандартное отклонение
	Абс.	%		
Девочки	56	42,42	7,02	1,959
Мальчики	76	57,58	6,82	1,824
Итого	132	100	6,90	1,877

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия, умственная отсталость тяжелой и глубокой степени, обострение соматических заболеваний, имеющих потенциальное влияние на КФ.

Диагностика проводилась с использованием КПФК «Психомат-99». Использовались методы исследования сенсомоторной реакции, динамической и статической координации, корректурная проба, мнемотест и тест Люшера для оценки психоэмоционального состояния (О. И. Мурадова, 2012).

Параметры для обследования с использованием КПФК «Психомат-99» представлены в табл. 2.

Соотношение методов исследования КПФК «Психомат» в структуре когнитивных функций распределялось следующим образом:

1) психомоторная деятельность – простая сенсомоторная реакция (среднее моторное время), статическая координация (частота касаний, среднее время касаний, интегральное значение), динамическая координация (время выполнения, частота касаний, среднее время касаний, интегральное значение);

2) произвольное внимание – простая сенсомоторная реакция (среднее латентное время), корректурная проба (количество ошибок, средний темп ответов), мнемотест (среднее число правильных ответов на один световой образ, среднее время воспроизведения светового образа);

3) зрительно-пространственное восприятие – корректурная проба (успешность ответов, средний темп ответов), мнемотест (среднее число правильных ответов на один световой образ, среднее время воспроизведения светового образа);

4) зрительно-пространственная память – мнемотест (среднее число правильных ответов на один световой образ, индекс зрительно-пространственной памяти – отношение успешности выполнения корректурной пробы к среднему числу правильных ответов мнемотеста, учитывается при отклонении от нормы показателя успешности выполнения мнемотеста) (О. И. Мурадова, 2012).

Для расчета нормативных показателей КПФК «Психомат-99» для здоровых детей от 5-7 лет были обследованы 34 нормотипичных ребенка. Дети предварительно осмотрены педиатром, неврологом и нейропсихологом для верификации интеллектуальной сохранности. Обследования проходили в первой половине дня в светлом, тихом помещении.

Полученные результаты проанализированы при помощи одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова на нормальность распределения. При получении двусторонней асимптотической значимости больше 0,05 распределение расценивалось как нормальное. Данное распределение

Таблица 2
Параметры методов обследования компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат-99» [7] /
Parameters of methods of examination of the computer psychophysiological complex «Psychomat-99» [7]

Наименование параметра	Размерность	Значение
Простая сенсомоторная реакция		
Модальность стимула	–	свет
Количество тренировочных реакций	шт.	1
Количество основных реакций	шт.	5
Нижний предел времени	мс	450
Верхний предел времени	мс	1350
Самооценка успешности	–	нет
Статическая координация		
Вариант отверстия	–	3 (4,8 мм)
Обратная связь	–	есть
Время начальное	сек	1
Время основное	сек	5
Самооценка успешности	–	нет
Динамическая координация		
Обратная связь	есть	1
Самооценка успешности	нет	2
Корректурная проба		
Количество тренировочных реакций	шт.	2
Количество основных реакций	шт.	8
Тип последовательности	–	случайный
Вариант теста	–	1
Обратная связь	–	есть
Самооценка успешности	–	нет
Мнемотест		
Время экспозиции	мс	2000
Время преэкспозиции	мс	0
Время постэкспозиции	мс	0
Набор светового образа (СО)	доля закрашенных ячеек	2/16
Последовательность СО	–	случайная
Режим воспроизведения СО	–	прямой позитив
Угол поворота	град.	0
Размер СО	–	3 × 3
Количество СО в тесте	шт.	5
Количество повторений теста	шт.	1
Возможность исправления ответа	–	нет
Самооценка успешности	–	нет

выявлено в следующих показателях: среднее моторное и латентное время простой сенсомоторной реакции; время выполнения, интегральное значение, среднее время и частота касаний динамической координации; средний темп ответов корректурной пробы; среднее время ответа на один световой образ мнемотеста; тренд этапа «теппинг» и средний интервал реакций «теппинг».

Психоневрология

Таблица 3 Количественные нормативы когнитивной деятельности здоровых детей 5 лет, рассчитанные исследователем [таблица составлена авторами] / Quantitative standards of cognitive activity of healthy children aged 5, calculated by the researcher [table compiled by the authors]				
Наименование параметра	Среднее	Медиана	Процентили	
			25-й	75-й
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	303,25		209,25	388,5
Простая сенсомоторная реакция, среднее латентное время, мс	336		323,25	348,75
Статическая координация, частота касаний, 1/с		0,2	0,05	0,95
Статическая координация, среднее время касаний, мс		96,5	15	160
Статическая координация, интегральное значение, %	3,325		0,675	6,25
Динамическая координация, время выполнения, мс	20 489		7515,25	31 797,75
Динамическая координация, частота касаний, 1/с	2		1,55	2,6
Динамическая координация, среднее время касаний, мс	247		168,5	332
Динамическая координация, интегральное значение, %	46,575		41,125	55,95
Корректурная проба, количество ошибок, шт.		0	0	0,75
Корректурная проба, средний темп ответов, мс	9427,25		7345,25	11 885,5
Корректурная проба, успешность ответов, %		100	88,75	100
Мнемотест, среднее число правильных ответов на 1 образ, шт.	0,9		0,7	1
Мнемотест, среднее время ответа на 1 образ, мс	8160		5442,75	11 940,7/5
Индекс зрительно-пространственной памяти (успешность ответов корректурной пробы/среднее число правильных ответов на 1 световой образ)*			1,1	
Средний интервал реакций «теппинг», мс	244,5		188,7500	313,7500
Тренд этапа «теппинг»	-0,3		-1,225	0,275

Примечание. * Учитывается при отклонении от нормы показателя успешности выполнения мнемотеста.

Таблица 4 Количественные нормативы когнитивной деятельности здоровых детей 6 лет, рассчитанные исследователем [таблица составлена авторами] / Quantitative standards of cognitive activity of healthy children aged 6, calculated by the researcher [table compiled by the authors]				
Наименование параметра	Среднее	Медиана	Процентили	
			25-й	75-й
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	183,6		148	157
Простая сенсомоторная реакция, среднее латентное время, мс	390,8		272,5	325
Статическая координация, частота касаний, 1/с		0,4	0	0,4
Статическая координация, среднее время касаний, мс		55	0	55
Статическая координация, интегральное значение, %	1,98		0	2,2
Динамическая координация, время выполнения, мс	40 311,2		20 084,5	25 382,0
Динамическая координация, частота касаний, 1/с	1,54		0,65	2
Динамическая координация, среднее время касаний, мс	228,4		146	159
Динамическая координация, интегральное значение, %	28,04		19,85	32,7
Корректурная проба, количество ошибок, шт.		1	0	1
Корректурная проба, средний темп ответов, мс	8961		7413	7938
Корректурная проба, успешность ответов, %		85	73	85
Мнемотест, среднее число правильных ответов на 1 образ, шт.	0,96		0,9	1
Мнемотест, среднее время ответа на 1 образ, мс	5058,6		3126	5269
Индекс зрительно-пространственной памяти (успешность ответов корректурной пробы/среднее число правильных ответов на 1 световой образ)*			0,9	
Средний интервал реакций «теппинг», мс	1,4		-0,05	1,6
Тренд этапа «теппинг»	214,75		213,25	214

Примечание. * Учитывается при отклонении от нормы показателя успешности выполнения мнемотеста.

Наименование параметра	Среднее	Медиана	Процентили	
			25-й	75-й
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	248,4		152	267,0
Простая сенсомоторная реакция, среднее латентное время, мс	346,9		266	343,0
Статическая координация, частота касаний, 1/с		0,0	0,0	0,0
Статическая координация, среднее время касаний, мс		0,0	0,0	0,0
Статическая координация, интегральное значение, %	0,5		0,0	0,0
Динамическая координация, время выполнения, мс	47 042,0		18 800,0	28 590,0
Динамическая координация, частота касаний, 1/с	1,5		0,6	1,9
Динамическая координация, среднее время касаний, мс	234,7		151,0	202,0
Динамическая координация, интегральное значение, %	25,5		16,6	23,2
Корректурная проба, количество ошибок, шт.		0,0	0,0	0,0
Корректурная проба, средний темп ответов, мс	5706,4		3365,0	4742,0
Корректурная проба, успешность ответов, %		100,0	100,0	100,0
Мнемотест, среднее число правильных ответов на 1 образ, шт.	1,0		1,0	1,0
Мнемотест, среднее время ответа на 1 образ, мс	4645,9		3483,0	4114,0
Индекс зрительно-пространственной памяти (успешность ответов корректурной пробы/среднее число правильных ответов на 1 световой образ)*		1		
Средний интервал реакций «теппинг», мс	0,0		0,0	0,2
Тренд этапа «теппинг»	200,7		186,0	192,0

Примечание. * Учитывается при отклонении от нормы показателя успешности выполнения мемотеста.

При получении асимптотической значимости меньше 0,05 распределение расценивалось как ненормальное. Данное распределение было выявлено в следующих группах: среднее время и частота касаний статической координации, интегральное значение статической координации, количество ошибок и успешность ответов корректурной пробы.

Показатели с нормальным распределением проанализированы при помощи квантильного распределения с выведением диапазона 25-75% и среднего значения, расценивавшихся как процентильный норматив относительно возрастной нормы. Показатели с ненормальным распределением проанализированы при помощи расчета медианы и 25-75% квантильных диапазонов.



Рис. 1. Структура когнитивного дефицита у детей с задержкой психоречевого развития различного генеза [составлено авторами] / The structure of cognitive deficit in children with delayed psychoverbal development of various origins [compiled by the authors]

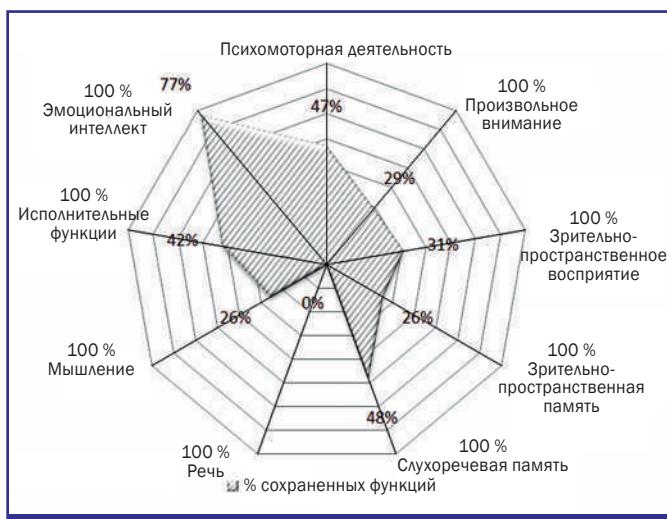


Рис. 2. Структура когнитивного дефицита у детей с задержкой психоречевого развития генетической этиологии [составлено авторами] / The structure of cognitive deficit in children with delayed psychoverbal development of genetic etiology [compiled by the authors]

Таблица 6

Референсные значения для методик диагностики когнитивных функций с помощью компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат-99» [таблица составлена авторами с использованием [7]] / Reference values for methods of diagnosing cognitive functions using the computer psychophysiological complex «Psychomat-99» [table compiled by the authors using [7]]

Когнитивные функции	Наименование параметра	Референсные значения по возрасту (25-75%)						
		5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	11 лет
Психомоторная деятельность	Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	< 388,5	< 157	< 267	< 331,2	< 277	< 275	< 237
	Статическая координация, частота касаний, 1/с	< 0,95	< 0,4	0,0	< 0,85	< 0,99	< 1,57	< 0,7
	Статическая координация, среднее время касаний, мс	< 160	< 55	0,0	< 115,78	< 90,16	< 96,86	< 92
	Статическая координация, интегральное значение, %	< 6,25	< 2,2	0,0	< 8,11	< 7,94	< 7,69	< 7,86
	Динамическая координация, время выполнения, мс	< 31 797,75	< 25 382	< 28 590	< 114 589	< 33 577	< 30 167	< 33 873
	Динамическая координация, частота касаний, 1/с	< 2,6	< 2	< 1,9	< 2,03	< 2,48	< 2,03	< 2,13
	Динамическая координация, среднее время касаний, мс	< 332	< 159	< 202	< 222,66	< 206,93	< 227,9	< 231
	Динамическая координация, интегральное значение, %	< 55,95	< 32,7	< 23,2	< 36,3	< 34,8	< 42,74	< 37,67
	Средний интервал реакций «теппинг», мс	< 313,75	< 214	< 192	< 480,68	< 508,8	< 561,58	< 574
	Тренд этапа «теппинг»	± 1,225	± 1,6	± 0,2	± 3,53	± 2,17	± 5,71	± 1,23
Произвольное внимание	Корректурная проба, количество ошибок, шт.	< 0,75	< 1	0,0	< 0,5	< 0,5	< 0,75	< 0,4
	Простая сенсомоторная реакция, среднее латентное время, мс	< 348,75	< 325	< 343	< 304	< 310	< 340	< 490
	Корректурная проба, средний темп ответов, мс	< 11885,5	< 7938	< 4742	< 6932	< 6589	< 5191	< 6367
Зрительно-пространственное восприятие	Корректурная проба, успешность ответов, %	> 88,75	> 73	100,0	> 90	> 90	> 90	> 90
	Мнемотест, среднее число правильных ответов на 1 образ, шт.	> 0,7	> 0,9	0,9	> 0,9	> 0,9	> 0,9	> 0,9
Зрительно-пространственная память	Мнемотест, среднее время ответа на 1 образ, мс	< 11 940,75	< 5269	< 4114	< 9196,3	< 7132	< 6893	< 5640
	Индекс зрительно-пространственной памяти (успешность ответов корректурной пробы/среднее число правильных ответов на 1 световой образ)*	< 1,1	< 0,9	< 1	< 1,05	< 1,07	< 1,89	< 1,03

Примечание. * Учитывается при отклонении от нормы показателя успешности выполнения мемотеста.

Результаты исследования и их обсуждение

Количественные нормативы когнитивной деятельности здоровых детей с 5 до 7 лет

В табл. 3-5 представлены нормативные показатели когнитивных функций у детей от 5 до 7 лет с шагом в 1 год. Показатели преобразованы относительно выведенных норм в зависимости от особенностей проведения методики и выведены в табл. 6. Референсные значения для детей от 8 до 11 лет выведены в популяционных исследованиях (О. И. Мурадова, 2012) и сгруппированы в табл. 6.

Количественная структура когнитивного дефицита у детей с ЗПРР

По результатам обследования выборки проведен анализ количественной структуры когнитивных функций у детей с ЗПРР различного генеза при помощи КПФК «Психомат-99». Полученные данные приведены к среднему арифметическому и представлены в табл. 7.

Полученные результаты визуализированы при помощи лепестковой диаграммы в процентном соотношении (рис. 1). При структурном анализе видно, что у детей с ЗПРР наиболее выражены недостаточность речевой функции (98%), недостаточность слухоречевой памяти (73%), дефицит произвольного внимания (63%), несформированность зрительно-пространственной памяти (67%), зрительно-пространственного восприятия (59%), нарушения мышления (50%). Реже встречаются нарушения исполнительных функций (38%) и эмоциональной сферы (14%).

У детей с задержкой развития генетической этиологии чаще отмечается относительная сохранность эмоционального интеллекта и слухоречевой памяти, но в большей мере страдают другие функции (произвольное внимание, зрительно-пространственная память, зрительно-пространственное восприятие и мышление; рис. 2). У детей с органическим поражением центральной нервной системы

Таблица 7
Количественные показатели когнитивных функций у детей с задержкой психоречевого развития, компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат-99» [таблица составлена авторами] / Quantitative indicators of cognitive functions in children with delayed psychoverbal development, computer psychophysiological complex «Psychomat-99» [table compiled by the authors]

Показатели методик	Среднее	Стандартное отклонение
Простая сенсомоторная реакция, среднее моторное время, мс	536,72	710,610
Простая сенсомоторная реакция, среднее латентное время, мс	739,75	1124,455
Статическая координация, частота касаний (1/с)	0,43	1,059
Статическая координация, среднее время касаний	166,40	317,694
Статическая координация, интегральное значение, %	8,08	17,291
Динамическая координация, время выполнения, мс	17 904,03	14 889,356
Динамическая координация, частота касаний	1,82	0,982
Динамическая координация, среднее время касаний, мс	231,74	149,470
Динамическая координация, интегральное значение, %	80,58	116,217
Корректурная проба, количество ошибок, шт.	1,39	1,434
Корректурная проба, средний темп ответов, мс	11 555,48	14 578,147
Корректурная проба, успешность ответов, %	66,47	34,980
Мнемотест, среднее число правильных ответов на один световой образ, шт.	2,02	7,498
Мнемотест, среднее время воспроизведения светового образа, мс	9164,20	11 823,851
Теппинг-тест, тренд этапа «теппинг», мс	-1,80	4,590
Теппинг-тест, средний интервал реакций «теппинг»	270,98	109,161

чаще, чем в других группах (в 5%), отмечается сохранность способности к формулированию речевого высказывания. Задержка речи в данном случае характеризуется преимущественно нарушениями звукопроизношения, в частности дизартрией и дислалией (рис. 3).

У детей с задержкой развития с наличием установленного психиатрического диагноза отмечается более выраженный когнитивный дефицит в сравнении с другими группами (рис. 4).

Заключение

Использование компьютерных тестовых систем помогает объективно оценить интеллектуальный уровень у детей с ЗПРР. Форма тестирования позволяет более эффективно удерживать внимание пациентов на выполнении заданий, чем при использовании бумажных носителей, в процессе нейропсихологического обследования на КПФК «Психомат-99». Преимущества компьютерных тестовых

систем заключаются еще и в единобразии предоставления материала и минимизации субъективного компонента в интерпретации результатов исследования.

Таким образом, использование компьютерных тестовых систем может не только дополнять стандартное нейропсихологическое обследование, позволяя получать характеристики более широкого спектра когнитивных функций, но и верифицировать его результаты, снижая риск субъективности процесса.

Полученные результаты нормотипичных детей могут быть использованы специалистами различного профиля для выявления детей с ЗПРР и оценки динамики начиная с 5-летнего возраста. С учетом всех положительных характеристик компьютерных тестовых систем данная методика может быть рекомендована для широкого применения в практическом детском здравоохранении. ■



Рис. 3. Структура когнитивного дефицита у детей с задержкой психоречевого развития с органическим поражением центральной нервной системы [составлено авторами] / The structure of cognitive deficit in children with mental retardation with organic damage to the central nervous system [compiled by the authors]



Рис. 4. Структура когнитивного дефицита у детей с задержкой психоречевого развития с установленной психиатрической патологией [составлено авторами] / The structure of cognitive deficit in children with mental retardation and established psychiatric pathology [compiled by the authors]

Психоневрология

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Boughey H., Trainor G., Smith G. M. The Impact of Childhood Neglect on Cognition in School-Aged Children // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2021; 5 (34): 27213-27222.
2. Schworer E. K. et al. Short-term memory outcome measures: Psychometric evaluation and performance in youth with Down syndrome // Research in developmental disabilities. 2022; 120: 104147.
3. Shekhawat D. S. et al. Monitoring tools for early identification of children with developmental delay in India: an update // Child Neuropsychology. 2022; 1-17.
4. Tristão R. M. et al. The use of the cambridge neuropsychological test automated battery for people born with Down syndrome and those born preterm: A comparative systematic review // Journal of Intellectual Disabilities. 2022; 17446295211050460.
5. Маслова О. И., Балканская С. В., Студеникин В. М. и соавт. Когнитивная неврология // Росс. педиатр. журн. 2000; 5: 40-41.
[Maslova O. I., Balkanskaya S. V., Studenikin V. M. i soavt. Cognitive neurology // Ross.pediatr. zhurn. 2000; 5: 40-41.]
6. Маслова О. И., Дзюба С. В., Немковский И.Б. и др. Новые технологии оценки состояния познавательной сферы детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков / Под. ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. М., 2000. 650 с.
[Maslova O. I., Dzyuba S. V., Nemkovskiy I.B. i dr. New technologies for assessing the state of the cognitive sphere of children. In: Physiology of growth and development of children and adolescents / Pod. red. A. A. Baranova, L. A. Shcheplyaginoy. M., 2000. P. 650.]
7. Мурадова О. И. и др. Количественные нормативы когнитивной деятельности у здоровых российских школьников в возрасте 8-17 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат» // Педиатрическая фармакология. 2012; 2 (9).
[Muradova O. I. i dr. Quantitative standards of cognitive activity in healthy Russian schoolchildren aged 8-17 years, examined using the test computer system «Psychomat» // Pediatriceskaya farmakologiya. 2012; 2 (9).]

Сведения об авторах:

Каминская Татьяна Святославовна, аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; kaminskayats@bk.ru

Хачатрян Лусине Грачиковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской

Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; главный врач Института здоровья и развития «ДЕЛТА»; 119421, Россия, Москва, Ленинский просп, 107, корп. 1; ashdin@mail.ru

Касанаве Елена Викторовна, ассистент и аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; lenavs@inbox.ru

Каминский Игорь Владиславович, соискатель кафедры психологии образования и педагогики факультета психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1; min5drav@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana S. Kaminskaya, PhD student of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b.

2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; kaminskayats@bk.ru

Lusine G. Khachatryan, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; chief physician of the Institute of the Health and Development «DELTA»; 107 b 1 Leninsky Prospekt, Moscow, 119421, Russia; ashdin@mail.ru

Elena V. Kasanave, assistant and PhD student of the Department of Children's Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; lenavs@inbox.ru

Igor V. Kaminskiy, PhD student of the Department of Psychology of Education and Pedagogy, Faculty of Psychology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Lomonosov State University; 1 Kolmogorova str., Moscow, 119991, Russia; min5drav@mail.ru

Поступила/Received 25.03.2022

Принята в печать/Accepted 28.03.2022

Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах

О. Б. Гордеева^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

М. С. Карасева¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

М. А. Бабайкина¹, mbabaykina@gmail.com

Н. Д. Вашакмадзе^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

М. А. Солошенко¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

О. Я. Смирнова¹, ORCID: 0000-0002-3720-8046, soi78@yandex.ru

Д. С. Овчинников¹, walkman_97@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. В педиатрической практике часто встречаются жалобы на кровотечения из слизистых, синяки, обширные гематомы, снижение количества тромбоцитов в анализе крови. Для педиатра важно уметь правильно оценить подобные признаки и симптомы и выбрать вектор дальнейшего дополнительного обследования для верификации диагноза, в отдельных случаях направить пациента к детскому гематологу. При начальной оценке нарушения функции тромбоцитов у детей без выраженных жалоб необходимо провести тщательный сбор анамнеза, включая семейный, и физикальный осмотр. Первым лабораторным исследованием при диагностическом поиске будет клинический анализ крови. В отдельных лабораториях могут отличаться референсные значения уровня тромбоцитов, однако диапазон нормальных показателей находится в пределах $150-450 \times 10^9/\text{л}$. У детей изучение функции тромбоцитов является крайне востребованным исследованием. Зачастую нарушения функции тромбоцитов не диагностируются, т. к. тромбоцитопатии в большинстве случаев имеют стертую симптоматику, а иногда клинические проявления дисфункции тромбоцитов практически отсутствуют. В свою очередь клинический анализ крови не способен отразить в полной мере те изменения в тромбоцитарном звене, которые присутствуют у пациентов в той или иной степени. Для более полного анализа функционирования тромбоцитов в первичном этапе системы гемостаза необходимо проводить оценку функции тромбоцитов в цельной крови. Импедансный метод агрегации позволяет измерять электрическое сопротивление между двумя электродами при индуцировании агонистами агрегации тромбоцитов. Этот метод выполняется с использованием цельной крови, и, таким образом, нет необходимости получения плазмы, богатой тромбоцитами. Тестирование функции тромбоцитов может иметь большое значение для оптимизации антитромботической терапии с целью снижения рисков кровотечений и ишемических событий. Исследование агрегации тромбоцитов с разными индукторами позволяет оценивать эффективность терапии препаратами с антиагрегантным действием, подбирать индивидуальные дозы лекарственных средств и проводить лекарственный мониторинг. В работе представлены результаты исследования агрегации тромбоцитов с различными индукторами: арахидоновой кислотой (ASPI-тест), аденоzinдинофосфатом (ADP-тест) и тромбином (TRAP-тест), – у больных на фоне терапии антиагрегантами. Высокая прогностическая значимость полученных результатов позволяет своевременно решить вопрос о препарате выбора для пациентов после тромбозов и интраваскулярных вмешательств, а также для предотвращения кровотечений во время и после хирургических манипуляций.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, референсные интервалы, гемостаз, антиагреганты, дети, тромбоз, тромбоцитопатия, агрегометр.

Для цитирования: Гордеева О. Б., Карасева М. С., Бабайкина М. А., Вашакмадзе Н. Д., Солошенко М. А., Смирнова О. Я., Овчинников Д. С. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 27-32. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.005

Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups

Olga B. Gordeeva^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8311-9506, obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva¹, ORCID: 0000-0002-9883-0445, mariakuzubova12@mail.ru

Marina A. Babaikina¹, mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8320-2027, nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko¹, ORCID: 0000-0002-6150-0880, margosoloshenko@mail.ru

Olga Ya. Smirnova¹, ORCID: 0000-0002-3720-8046, soi78@yandex.ru

Dmitry S. Ovchinnikov¹, walkman_97@mail.ru

1 Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

2 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Mucocutaneous bleeding and thrombocytopenia are commonly encountered in pediatric patients. It is important for pediatricians to recognize when these signs and symptoms warrant further investigation and subsequently what investigations are most helpful and when referral to pediatric hematology is necessary. The most important part of an evaluation for a platelet disorder in a well-appearing child is the history, including family history, and physical examination. Platelet function test for children is a highly demanded investigation. The cornerstone laboratory test is the complete blood cell count. Individual laboratories may vary in their reference ranges for platelet count, but the normal range of platelet count remains 150 to $450 \times 10^9/\text{л}$. Platelet dysfunction is often not diagnosed, since of thrombocytopathies in most cases do not have clear symptoms, in some cases clinical manifestations of platelet dysfunction are even absent. Meanwhile complete blood count cannot completely reflect changes in the patient's platelet step of hemostasis. For more comprehensive assessment of platelet function in the initial step of the hemostasis it is necessary to evaluate the function of platelets in the whole blood. Whole Blood Impedance Aggregometry measures the change in electrical impedance between two electrodes when platelet aggregation is induced by an agonist. The method is performed using whole blood and so eliminates the need to generate platelet rich plasma. Platelet function testing may have a role to optimize antiplatelet therapy to reduce bleeding and ischemic events. Platelet aggregation function tests with different inductors make it possible to estimate the effectiveness of antiplatelet therapy, select individual doses of drugs and conduct drug monitoring. Platelet aggregation in patients on the antiplatelet therapy is induced by inductors: arachidonic acid (ASPI test), adenosine diphosphate (ADP test) and thrombin (TRAP test). The high prognostic significance of the Impedance Aggregometry results makes it possible to decide on the drug of choice for patients after thrombosis and intravascular interventions, as well as to prevent bleeding during and after surgical procedures.

Keywords: platelets, aggregation, referenceintervals, hemostasis, antiplateletagents, children, thrombosis, thrombocytopathies, aggregometer.

For citation: Gordeeva O. B., Karaseva M. S., Babaikina M. A., Vashakmadze N. D., Soloshenko M. A., Smirnova O. Ya., Ovchinnikov D. S. Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 27-32. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.005

В настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков рекомендуется использование в терапии антиагрегантов, но при этом не указаны методики контроля такого лечения [1].

Современные реконструктивные хирургические операции, выполняемые при врожденных пороках сердца в младенческом возрасте, требуют назначения антиагрегантной терапии [2].

Нормы для оценки функции тромбоцитов позволяют установить факт наличия тромбоцитопатии. Правильно установленная норма в дальнейшем используется как эталон. Референсные интервалы (РИ) являются основой для формирования системы оценки функционирования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Возможные погрешности интерпретации результатов могут стать причиной отсутствия точного диагноза и своевременного адекватного лечения, а в дальнейшем – отсутствия достаточного эффекта терапии на этапе реабилитации.

Тромбоциты выполняют не только ангиотрофическую функцию, но и принимают активное участие в образовании тромбов. Повышенное тромбообразование наблюдается у пациентов с хроническими заболеваниями и у имеющих отягощенный анамнез по тромботическим событиям. В настоящее время для профилактики и лечения тромбозов

используются антитромботические (антиагрегантные) препараты. Данная терапия требует тщательного динамического контроля, подбора адекватной дозы препарата для предотвращения различных осложнений.

В настоящее время разработка новых подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний играет важную роль в педиатрии. Известно, что тромбогенный риск может реализоваться на фоне нарушений в тромбоцитарном гемостазе при гиперагрегации тромбоцитов. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению приобретенных и наследственных тромбоцитопатий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромботических осложнений [3, 4].

Разработка методов контроля эффективности терапии кардиоваскулярной патологии у детей является важной задачей для предотвращения тромбозов и тромбоэмболии [5].

В современной терапии гиперагрегационных нарушений используют препараты из группы антиагрегантов. К ним относят различные по химической структуре лекарственные препараты. Эти вещества способны угнетать функции тромбоцитов, воздействуя на различные рецепторы, расположенные на поверхности тромбоцитов (рис. 1).

Возможности исследования агрегации тромбоцитов появились еще в середине прошлого века после изобретения

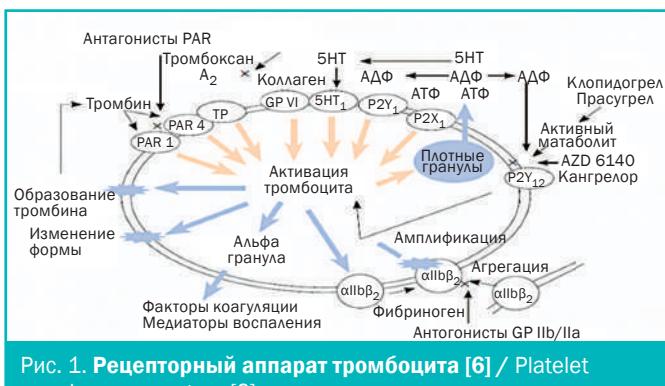


Рис. 1. Рецепторный аппарат тромбоцита [6] / Platelet membrane receptors [6]

оптического агрегометра. Этот метод до сих пор считается доступным, несмотря на определенные ограничения. Однако отсутствие общепринятой стандартизации методов исследования является значимой проблемой в диагностике тромбоцитопатий. В ноябре 2008 г. американская стандартообразующая организация CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) выпустила документ «Исследования тромбоцитарной функции методом агрегометрии; рекомендуемые принципы», исходя из возросшей потребности в подобных исследованиях и стандартизации методов контроля за применением современных препаратов с антиагрегантным действием.

В настоящее время используются несколько агрегометров: оптический на богатой тромбоцитами плазме, импедансный – на цельной крови, люминесцентный, основанный на измерении реакций секреции и высвобождения. Импедансный агрегометр наиболее приближен к физиологическим условиям и способен оценить агрегацию тромбоцитов в цельной крови. Изменение импеданса определяет способность тромбоцитов к агрегации в образце. При этом прибор автоматически устанавливает нулевой уровень, автоматически регистрирует скорость агрегации, ее максимум и проводит все вычисления. Для удобства сравнения данных и унификации результатов введены условные единицы AUC (площадь под агрегационной кривой). Все результаты, нормы и клинические рекомендации выдаются в этих единицах (рис. 2).

Все картриджи калиброваны на заводе. Одновременно в каждом картриidge проводятся параллельно два измерения для каждого теста, внутреннего контроля измерения и повышения точности. Весь процесс проведения теста происходит

под управлением программы, таким образом обеспечиваются стандартизация всего процесса и высокая воспроизводимость результата.

Современные международные стандарты рекомендуют каждой лаборатории разработать или подтвердить имеющиеся в литературе РИ для каждого лабораторного показателя. Используемые в настоящее время РИ для оценки агрегации тромбоцитов в цельной крови были установлены на незначительной выборке детей в странах Европы [7].

Имеющиеся в литературе данные о РИ значений агрегации тромбоцитов представлены наблюдениями во взрослой популяции [8].

В настоящее время контроль за терапией антиагрегантами практически не проводится. Зачастую назначение препаратов происходит вслепую, без какого-либо контроля лабораторных параметров. Поэтому разработка популяционных особенностей нормативных параметров тромбоцитарного звена будет способствовать выявлению наследственных тромбоцитопатий на ранних стадиях, что особенно важно в случае наследственных патологий. Какие-либо исследования нормативных показателей для оценки функции тромбоцитов у детей в России ранее не проводились.

Целью данной работы было оценить возможность разработки нормативных значений агрегационной функции тромбоцитов в цельной крови на первичном этапе наблюдения детей различных возрастных групп.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей, выполненное с указанием медианы (25-й и 75-й перцентили).

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (при сравнении 2 выборок) и критерия Краскела – Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий согласия χ^2 (хи-квадрат Пирсона) и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Материалы и методы исследования

Обследованы 30 условно здоровых пациентов – без отклонений в функции свертывающей системы в возрасте от 1 года до 18 лет. У всех участников исследования имелось информированное согласие, подписанное родителем/законным представителем или пациентом старше 15 лет. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие соматической патологии, влияющей на состояние гемостаза, и прием анти тромботических препаратов. Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Клиническое обследование включало в себя тщательный сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аусcultации, измерения артериального давления, а также

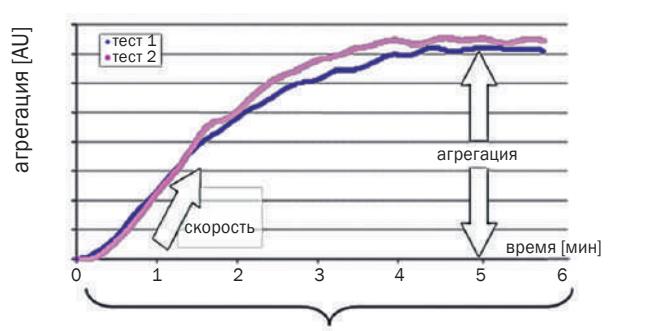


Рис. 2. Измерение параметров агрегации. Агрегационная кривая с использованием системы Multiplate [11] / Measurement of platelet aggregation parameters (Aggregation curve via the Multiplate analyser) [11]

определение сатурации с использованием пульсоксиметра. Инструментальные методы обследования включали проведение электрокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.

Лабораторные методы обследования включали:

- клинический анализ крови;
- трехкратную агрегацию тромбоцитов с помощью полуавтоматического агрегометра Multiplate (Roche, Франция) в цельной крови импедансным методом;
- исследование показателей плазменного звена гемостаза: протромбин по Квику, активированное частичное тромбо-пластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, D-димер на автоматическом коагулографе Compact Max (Stago, Франция).

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с гирудином (Sarstedt, Германия), литий-гепарином и цитратом натрия 3,2% (BD, Vacutainer, США). Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали через 30–35 мин с момента поступления биологического материала.

В качестве индукторов использовали тромбин-активирующий пептид (ТРАП), аденоzinидифосфорную кислоту (АДФ), арахидоновую кислоту (АК).

Стандартизация преаналитического этапа обеспечивалась международными и отечественными стандартами [9, 10].

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического агрегометра Multiplate (Verum Diagnostica, Roche, Франция);
- ежедневной проверкой правильности работы измерительных частей с помощью электронного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- ежемесячным контролем качества импедансной агрегометрии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации анализатора.

Результаты

Для реализации диагностического алгоритма предложены следующие тесты в концентрациях согласно стандартизированной методике:

• ТРАП (тромбин-активирующий пептид). По свойствам активировать тромбоциты он сравним с тромбином, но при этом не приводит к образованию сгустка. Использование этого теста в концентрации 0,02 мМ позволяет измерить максимальную способность к агрегации у пациента. Действие данного индуктора не блокируется ни аспирином, ни клопидогрелем и позволяет оценить функции рецепторов тромбоцитов PAR-1.

• АДФ в концентрации 2 мкг/мл использовали для обнаружения ингибиции тромбоцитарных рецепторов P2Y12.

• АК в концентрации 15 мМ применяли для обнаружения ингибиции циклооксигеназы тромбоцитов и рецепторов GpIIb/IIIa на мембране тромбоцитов.

В процессе исследования тромбоцитарной агрегации определяли скорость агрегации тромбоцитов по кривой агрегации и площади под кривой (U), которая рассчитывается автоматически.

При клиническом осмотре каких-либо грубых отклонений в состоянии здоровья пациентов не выявлено. Эпизодов тромбозов у пациентов не наблюдалось, у родственников

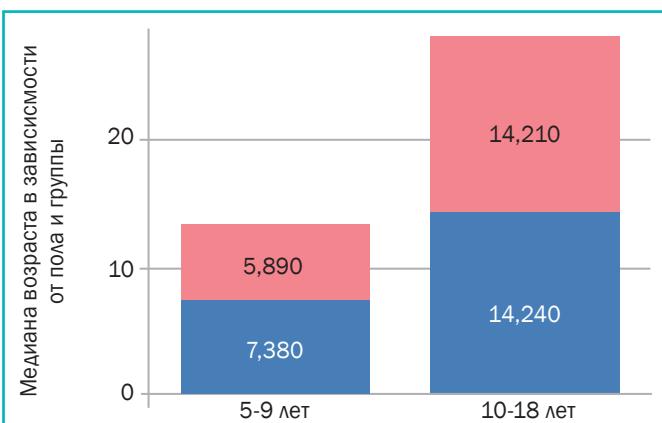


Рис. 3. Медиана возраста пациентов в двух возрастных группах [составлено авторами] / Median of patient's age in two age groups [compiled by the authors]

1–2 степени родства тромботические события в анамнезе отсутствовали. Геморрагический синдром также в анамнезе не отмечался.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) были выявлены реактивные изменения поджелудочной железы у 13% пациентов (n = 4). У 6,7% (n = 2) выявлено удвоение почки; увеличение объема щитовидной железы с расширенными фолликулами выявлено у 10% (n = 3). Данные изменения не являются критериями исключения пациентов из исследования.

При исследовании все пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 5–9 лет и 10–18 лет. В исследование были включены 16 девочек и 14 мальчиков. Медиана возраста составила 9,4 года, межквартильный размах (IQR) – [6,5; 14,1]. Значения медиан возраст указаны на рис. 3.

При оценке показателей периферической крови каких-либо отклонений от нормы в гранулоцитарном, эритроидном и тромбоцитарном ростках кроветворения выявлено не было. Медиана количества тромбоцитов составила $284 \times 10^9/\text{л}$; IQR [236; 330]. Уровень тромбоцитов колебался от 168 до $462 \times 10^9/\text{л}$.

При исследовании состояния системы плазменного гемостаза значимых отклонений не было выявлено. Показатели скрининга соответствовали возрастным нормам.

Как видно из табл. 1, показатели в исследуемых группах не отличались от нормальных значений. Различий по полу-

Таблица 1
Показатели системы плазменного гемостаза [таблица составлена авторами] / Parameters of coagulation step of hemostasis [table compiled by the authors]

Показатель	Медиана (Ме)	Межквартильный размах (IQR)	РИ
ПВ, сек	14,90	14,50; 16,8	13-17
Протромбин по Квику, %	84	72,87	70-120
Тромбиновое время, сек	16,20	14,72; 17,15	14-21
АЧТВ, сек	32,8	32,1; 36,1	25-35
Фибриноген, г/л	2,34	2,09; 2,87	2-4
D-димер, нг/мл	0,27	0,24; 0,27	До 0,5

вому признаку выявлено не было. Тромбогенный потенциал плазмы не увеличен.

Согласно известным стандартам, способ расчета РИ зависит от численности референсной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы менее 120 человек и ненормальном распределении лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5-95%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаружаются нормальные лабораторные показатели и у 10% – ненормальные.

В нашем исследовании на начальном этапе мы имеем выборку из 30 пациентов, что не позволяет рассчитать необходимые интервалы. Была определена медиана значений каждого индуктора агрегации и проведено сравнение с имеющимися нормами.

В табл. 2 представлены результаты медиан значений и межквартильный интервал агрегации тромбоцитов с исследуемыми индукторами в цельной крови с гирудином.

В табл. 3 и 4 представлены значения медианы и межквартильного размаха показателей агрегации с целевыми индукторами в двух возрастных группах. Полученные результаты позволяют в дальнейшем усовершенствовать этап разработки референсных интервалов у детей различных возрастных групп. Данное исследование позволит усовершенствовать алгоритм диагностики нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и тактику наблюдения пациентов на основании динамического контроля клинических данных.

Таблица 2
Показатели агрегации в крови с гирудином [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with hirudin adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	74 (68; 96)	92 (81; 100)
АДФ	56 (42; 75)	56 (47; 76)
АК	94 (84; 106)	96 (86; 110)

Таблица 3
Показатели агрегации в крови с цитратом [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with citrate sodium adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	82 (54; 92)	76 (66; 86)
АДФ	50 (38; 62)	51 (41; 68)
ASP	74 (64; 87)	66 (61; 83)

Таблица 4
Показатели агрегации в крови с литий-гепарином [таблица составлена авторами] / Parameters of blood aggregation with lithium-heparin adding [table compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (5-9 лет), Ме (IQR)	Группа 2 (10-18 лет), Ме (IQR)
ТРАП	90 (83; 116)	106 (77; 117)
АДФ	70 (50; 81)	69 (50; 100)
ASP	90 (83; 116)	102 (86; 124)

Заключение

Результаты работы позволили уточнить роль комплексного подхода к оценке агрегационной функции тромбоцитов для достижения оптимальных референсных интервалов для возможной оценки эффективности и безопасности персонализированной антиагрегантной терапии. Результаты дальнейших этапов исследования на большей выборке детей позволят обозначить терапевтические диапазоны для переключения терапии между различными препаратами при антикоагулянтной и сопутствующей антиагрегантной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Жарков П. А., Свирин П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. 113 с.
[Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Zharkov P. A., Svirin P. V. Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. M., 2015. P. 113.]
2. Каракалис Н. Б., Ефимочкин Г. А., Шадрин А. К., Син'ков С. В. Антитромботическая терапия у детей // Анестезиология и реаниматология. 2018; 63 (1): 46-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55>.
[Karakhalis N. B., Yefimochkin G. A., Shadrin A. K., Sin'kov S. V. Antithrombotic therapy in children // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2018; 63 (1): 46-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-46-55>.]
3. Monagle P., Chan A., Goldenberg N. A. et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012; 41: 737S-801S.
4. Monagle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D. Antithrombotic Therapy in Children // Chest. 2004; 126 (3 Suppl.): 645S-687S.
5. Baglin T., Gray E., Greaves M., et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // Br J Haematol 2010; 149 (2): 209-220.
6. Robert F. Storey, New developments in antiplatelet therapy // European Heart Journal Supplements. 2008; 10 (D): D30-D37.
7. Halimeh S., Angelis G., Sander A., Edelbusch C., Rott H., Thiedeck S., Mesters R., Schlegel N., Nowak-G. U. Multiplate® Whole Blood Impedance Point of Care Aggregometry Preliminary Reference Values in Healthy Infants, Children and Adolescents // Klin Padiatr. 2010; 222: 158-163.
8. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Референтные значения агрегации тромбоцитов при исследовании импедансным методом с аденоиндифосфорной кислотой на агрегометре Multiplate // Клиническая медицина 2016; 3 (8): 100-104.
[Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. Reference values of platelet aggregation in the study by the impedance method with adenoindiphosphoric acid on the Multiplate aggregometer // Klinicheskaya meditsina 2016; 3 (8): 100-104.]
9. CLSI document C28-A3; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
10. Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.: ил.

- [Clinical guidelines. Pediatric Hematology / Pod red. A. G. Rumyantseva, A. A. Maschana, Ye. V. Zhukovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2015. P. 656.: il.]
11. Симонова О. И., Гордеева О. Б., Намазова-Баранова Л. С., Ботвиныева В. В., Горинова Ю. В., Солошенко М. А. Способ диагностики нарушений агрегации тромбоцитов при муковисцидозе у детей. Патент № 2533287. [Simonova O. I., Gordeeva O. B., Namazova-Baranova L. S., Botvinyeva V. V., Gorinova Yu. V., Soloshenko M. A. A method for diagnosing of platelet aggregation disorders in children with cystic fibrosis. Patent No. 2533287.]
- Сведения об авторах:**
- Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; obr@yandex.ru
- Карасева Мария Сергеевна**, врач-педиатр, научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mariakuzubova12@mail.ru
- Бабайкина Марина Анатольевна**, врач высшей категории, детский кардиолог, научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; mbabaykina@gmail.com
- Вашакмадзе Нато Джумберовна**, детский кардиолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заведующая отделом орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; nato-nato@yandex.ru
- Солошенко Маргарита Александровна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; margosoloshenko@mail.ru

Смирнова Ольга Яковлевна, врач-генетик, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; soi78@yandex.ru

Овчинников Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения Центральная клиническая больница Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; walkman_97@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Gordeeva, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the eederal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Scientific Fundamentals of Hemostasis at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; obr@yandex.ru

Maria S. Karaseva, at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mariakuzubova12@mail.ru

Marina A. Babaikina, doctor of the highest category, pediatric cardiologist, researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; mbabaykina@gmail.com

Nato D. Vashakmadze, Pediatric Cardiologist, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics at the eederal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Orphan Diseases and Disabling Diseases at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; nato-nato@yandex.ru

Margarita A. Soloshenko, MD, Leading Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; margosoloshenko@mail.ru

Olga Ya. Smirnova, geneticist, senior researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; soi78@yandex.ru

Dmitry S. Ovchinnikov, Junior Researcher at the Research Institute of Pediatrics and Children's Health of the Federal State Budgetary Scientific Institution Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia; walkman_97@mail.ru

Поступила/Received 05.03.2022

Принята в печать/Accepted 09.03.2022

Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа

Н. К. Левчик, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Н. В. Зильберберг, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mai.ru

М. В. Пономарева, ORCID: 000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

О. А. Белых, ORCID: 0000-0002-0753-9186, entasy@mail.ru

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Шербакова, 8

Резюме. С целью изучения иммунопатогенеза и поиска новых биомаркеров для оценки активности сифилитической инфекции были проанализированы B1-клетки, отвечающие за базальную защиту, первичную иммунореактивность и выработку антител широкой специфичности, и оценена частота выявления различных аутоантител. B1-клетки являются врожденной субпопуляцией В-клеток эмбрионального кроветворения, отвечающей за выработку естественных/натурализмических антител в отсутствие экзогенной стимуляции. Защитная функция B1-клеток состоит в обеспечении защиты в течение lag-фазы, латентного периода, необходимого для развертывания механизмов адаптивного/приобретенного иммунитета при встрече с инфекционным агентом, и в регуляции последующих иммунных реакций. B1-клетки производят антитела, которые связываются с низкой аффинностью с микробными структурами, общими для различных патогенов. Последующий контакт с антигеном приводит к повышению аффинности, увеличению титра антител и формированию их устойчивого уровня. Уровни B1-клеток (CD19⁺CD5⁺) в периферической крови были исследованы методом проточной цитометрии у 96 больных сифилисом. Увеличение пропорции B1-клеток среди всех В-лимфоцитов было зарегистрировано у 44% (95% ДИ 34-55%) пациентов. Достоверных различий в зависимости от клинической формы заболевания, пола, возраста, коинфицирования ВИЧ, реакции Яриша – Герксгеймера и титров антител нетропонемных тестов не наблюдалось. Статистически значимой корреляции между B1-клетками и другими субпопуляциями В- и Т-клеток выявлено не было. Антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности и кардиолипину выявлялись значительно чаще, чем антитела к митохондриальному антигену М2, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическому цитруллинированному пептиду, ядерным антигенам, миелопероксидазе, протеиназе 3, Fc-части иммуноглобулина G. В целом результаты свидетельствуют о том, что B1-клетки и антитела фосфолипидной специфичности участвуют в иммунном ответе при сифилисе. Улучшение понимания иммунного ответа на бледную трепонему может помочь в разработке новых диагностических подходов.

Ключевые слова: сифилис, *Treponema pallidum*, B1-клетки, CD19⁺CD5⁺ клетки, проточная цитометрия, естественные антитела, аутоиммунные антитела, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, антитела к кардиолипину, антифосфолипидные антитела.

Для цитирования: Левчик Н. К., Зильберберг Н. В., Пономарева М. В., Белых О. А. Сифилитическая инфекция: исследование врожденных гуморальных факторов иммунного ответа // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 33-37. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.006

Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response

Nadezhda K. Levchik, ORCID: 0000-0003-3856-957X, nklevchik@gmail.com

Nataliya V. Zilberberg, ORCID: 0000-0002-7407-7575, zilberberg@mai.ru

Marina V. Ponomareva, ORCID: 000-0003-0409-9856, marpo08@mail.ru

Olga A. Belykh, ORCID: 0000-0002-0753-9186, entasy@mail.ru

State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

Abstract. For the purpose of studying the immunopathogenesis and the search for novel biomarkers for the assessment of syphilitic infection activity, we analyzed B1 cells, that are responsible for basal protection and primary immune reactivity and for generating broad specificity antibodies, and estimated the frequency of occurrence of different autoantibodies. B1 cells are an innate subpopulation of

B cells in the fetal hematopoiesis responsible for natural antibody production in the absence of exogenous stimulation. The protective function of B1 cells is to provide protection during the lag phase, the latent period necessary for the deployment of adaptive/acquired immunity mechanisms upon encountering an infectious agent, and in the regulation of subsequent immune responses. B1 cells produce antibodies that bind with low affinity to microbial structures common to various pathogens. Subsequent contact with the antigen leads to an increase in affinity, an increase in antibody titer and the formation of their stable level. Peripheral blood levels of B1(CD19⁺CD5⁺) cells were evaluated using flow cytometry in 96 patients with syphilis. Elevated proportions of B1 cells relative to all B lymphocytes have been documented in 44% (95% CI 34-55%) patients. No significant difference was seen regarding clinical form of the disease, gender, age, HIV coinfection, Jarisch – Herxheimer reaction, and antibody titres of non-treponemal tests. There was no statistical correlation between B1 cells and other B- and T-cell subsets. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin were detected more frequently than antibodies against mitochondrial antigen M2, modified citrullinated vimentin, cyclic citrullinated peptide, nuclear antigens, myeloperoxidase, proteinase 3, Fc portion of immunoglobulin G. Overall, the results indicate that B1 cells and phospholipid-specific antibodies are involved in the immune response in syphilis. Improving understanding of the immune response to *Treponema pallidum* may help develop new diagnostic approaches.

Keywords: syphilis, *Treponema pallidum*, B1 cells, CD19⁺CD5⁺ cells, flow cytometry, natural antibodies. auto-antibodies, oxidized low-density lipoprotein, cardiolipin, anti-phospholipid antibodies.

For citation: Levchik N. K., Zilberberg N. V., Ponomareva M. V., Belykh O. A. *Syphilitic infection: a study on the factors of the innate humoral immune response* // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 33-37. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.006

В настоящее время остаются актуальными вопросы оценки иммунного ответа на заражение сифилитической инфекцией. Формирование теоретических основ иммунопатогенеза необходимо как для понимания закономерностей течения патологического процесса, так и для совершенствования иммунодиагностики инфекций. От правильности оценки клинико-лабораторных аспектов заболевания в значительной степени зависят успех терапии и предотвращение развития осложнений. Нетропемные тесты, использующиеся в настоящее время для оценки активности заболевания и контроля эффективности терапии при сифилисе, не обладают достаточной диагностической точностью, и необходим поиск новых биологических маркеров.

B1-клетки являются врожденной субпопуляцией В-клеток эмбрионального кроветворения, отвечающей за выработку естественных/натуральных антител в отсутствие экзогенной стимуляции. Натуральные антитела являются конститутивным компонентом крови, формирующимся еще в prereатальном периоде и сохраняющимся на протяжении всей жизни. Уникальность B1-клеток заключается в создании постоянного фона предшествующих антител, выполняющих две основные функции: защитную и гомеостатическую.

Защитная функция B1-клеток состоит в обеспечении защиты в течение lag-фазы, латентного периода, необходимого для развертывания механизмов адаптивного/приобретенного иммунитета при встрече с инфекционным агентом, и в регуляции последующих иммунных реакций. B1-клетки производят антитела, которые связываются с низкой аффинностью с микробными структурами, общими для различных патогенов. Последующий контакт с антигеном приводит к повышению аффинности, увеличению титра антител и формированию их устойчивого уровня.

Гомеостатическая функция B1-клеток заключается в удалении мертвых и умирающих клеток и клеточного дебриса, содержащих потенциально провоспалительные и/или токсичные молекулы. Тем самым осуществляется профилактика аутоиммунного воспаления, связанного с апоптотическим клеточным детритом [1].

B1-клетки являются полиреактивными, что обеспечивается их способностью к распознаванию антигенов, являющихся общими для инфекционных патогенов и человеческого организма, например, таких как молекулы фосфатидилхолина или фосфорилхолина [1]. Кроме того, антитела, секретируемые B1-клетками, способны связывать иммуноглобулины человека, одноцепочечную или двухцепочечную ДНК, белки цитоскелета (виментин, тяжелую цепь немышечного миозина IIА, филамин В и колифин-1), кардиолипин и окисленный липопротеин низкой плотности, а также молекулы бактериальных антигенных капсул и токсинов (полисахарида *S. pneumoniae*, суперантigen белка A *S. aureus*), вирусных и грибковых оболочек [2].

Автоантитела различной специфичности выявляются при некоторых вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваниях [3]. Выявление антител к кардиолипину у больных сифилисом позволяет предположить участие B1-клеток в реализации иммунного ответа [4]. Однако в настоящее время отсутствуют опубликованные работы, посвященные изучению роли B1-клеток при сифилисе. Целью данного исследования было изучение содержания B1-лимфоцитов в крови больных сифилисом во взаимосвязи с клиническими, иммунологическими и лабораторными особенностями и изучение частоты выявления различных аутоиммунных антител.

Методы исследования

В исследование были включены 96 пациентов, серопозитивных по сифилису, поступивших в отделение венерологии клиники Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ). Клиническая форма устанавливалась согласно существующим клиническим рекомендациям, 25 пациентам при установлении диагноза была выполнена лумбальная пункция. Информация о диагнозе и клинико-лабораторных характеристиках пациента была получена из историй болезни. Забор крови для исследования был выполнен в начале специфической терапии, у 22 пациентов также на 18-20 день лечения.

Идентификацию В1-клеток осуществляли цитофлюориметрическим методом как субпопуляцию лимфоцитов $CD19^+CD5^+$. Также определяли содержание В2-клеток ($CD19^+CD5^-$), В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+$), Т-хеллеров ($CD3^+CD4^+$), Т-цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), NK-клеток ($CD3^-CD16^+56^+$). К выделенным градиентным центрифугированием мононуклеарам применяли метод прямого иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием коммерческих лизирующих/фиксирующих и промывающих растворов и панели моноклональных антител (Beckman Coulter). Контрольные пробы инкубировали с FITC-меченными или PE-меченными иммуноглобулинами соответствующего изотипа (Beckman Coulter). Цитофлюориметрию осуществляли на проточном цито-флюориметре Epics XL (Beckman Coulter), при этом зарегистрировали суммарно не менее 10 000 событий. Данные анализировали в рамках программного обеспечения.

Для исследования содержания в крови антител к аутоантгенам применяли иммуноферментный анализ с использованием коммерческих наборов для определения антител к кардиолипину, нуклеарным антигенам, миелопероксидазе, протеиназе 3, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическим цитруллинированным пептидам, митохондриальному антигену M2 (ORGenTec Diagnostika), окисленным липопротеинам низкой плотности (Human GmbH), а также нефелометрический метод с использованием автоматического анализатора BN ProSpec (Siemens) для определения антител к Fc-фрагменту IgG (ревматоидный фактор).

Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы Medcalc 12.2 (MedCalcSoftwarebvba, Бельгия). Сравнительный

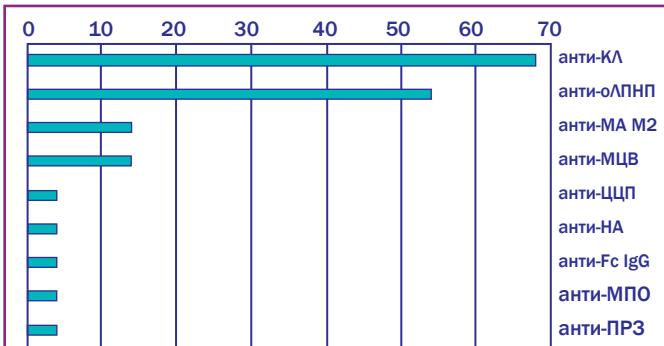


Рис. 2. Частота выявления диагностически значимых уровней антител к аутоантгенам у больных сифилисом (%). Антитела: анти-КЛ – к кардиолипину, анти-оЛПНП – к окисленным липопротеинам низкой плотности, анти-МА M2 – к митохондриальному антигену M2, анти-МЦВ – к модифицированному цитруллинированному виментину, анти-ЦЦП – к циклическим цитруллинированным пептидам, анти-НА – нуклеарным антигенам, анти-Fc IgG – к ревматоидному фактору, анти-МПО – к миелопероксидазе, анти-ПРЗ – к протеиназе 3 [данные получены авторами] / The frequency of detection of diagnostically significant levels of antibodies to autoantigens in patients with syphilis (%). Antibodies: ACA [анти-КЛ] – to cardiolipin, anti-OxLDL [анти-оЛПНП] – to oxidized low-density lipoproteins, AMA-M2 [анти-МА M2] – to mitochondrial antigen M2, Anti-MCV [анти-МЦВ] – to modified citrullinated vimentin, anti-CCP [анти-ЦЦП] – to cyclic citrullinated peptides, ANA [анти-НА] – to nuclear antigens, Anti-Human IgG (RFs) [анти-Fc IgG] – to rheumatoid factor, anti-MPO [анти-МПО] – to myeloperoxidase, Anti-proteinase 3 antibodies [анти-ПРЗ] – to proteinase 3 [data obtained by the authors]

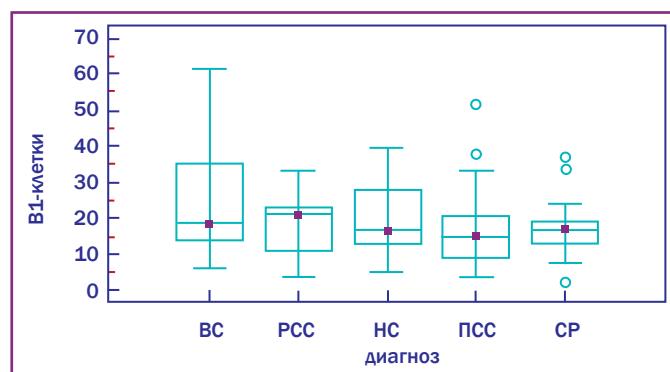


Рис. 1. Распределение содержания популяции $B1(CD19^+CD5^+)$ -клеток в периферической крови больных сифилисом при различных клинических формах (% от общих B-клеток). Интервал распределения у здоровых лиц 4,1–17,5% [5]. Отмечены медиана, межквартильный размах, минимум/максимум. ВС – вторичный сифилис, ПСС – ранний скрытый сифилис, НС – нейросифилис, ПСС – поздний скрытый сифилис, СР – серорезистентный сифилис [5] [данные получены авторами] / Distribution of $B1(CD19^+CD5^+)$ cell population content in the peripheral blood of patients with syphilis in various clinical forms (% of total B-cells). Distribution interval in healthy individuals 4,1–17,5% [5]. Median, interquartile range, minimum/maximum are marked. SS [ВС] – secondary syphilis, ELS [ПСС] – early latent syphilis, NS [НС] – neurosyphilis, LLS [ПСС] – late latent syphilis, SRS [СР] – serological resistant syphilis [5] [data obtained by the authors]

анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Повторные измерения проанализированы с помощью критерия Уилкоксона. Сравнения качественных признаков проводились критерием χ^2 с корректировкой уровня значимости для выявления существенно различных пар при множественном сравнении с помощью процедуры Бонферрони – Холма. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Результаты

Было обследовано 56 мужчин и 40 женщин, больных сифилисом, медиана возраста – 34 (26–44) года. Распределение случаев по диагнозам составило: вторичный сифилис (20), скрытый ранний сифилис (9), нейросифилис (11), скрытый поздний сифилис (36), серорезистентный сифилис (20). Сопутствующая ВИЧ-инфекция диагностирована у 8 обследованных: скрытый ранний сифилис (2), скрытый поздний сифилис (3), серорезистентный сифилис (3).

На рис. 1 представлено распределение показателей содержания $B1(CD19^+CD5^+)$ -клеток в периферической крови больных сифилисом при различных клинических формах заболевания (в % от общих B-клеток). Статистически значимых отличий распределения не выявлено ($p = 0,31$). Данные были проанализированы в сравнении с референтными пределами, определенными для здоровых лиц: 4,1–17,5% [5]. При всех клинических формах значительная доля пациентов имела

Таблица
Клинико-лабораторные данные больных сифилисом в зависимости от содержания B1(CD5⁺)-клеток в периферической крови [таблица составлена авторами] / Clinical and laboratory data of patients with syphilis depending on the content of B1(CD5⁺) cells in peripheral blood [table compiled by the authors]

	B1-лимфоциты (% от В-лимфоцитов)			
	ниже нормы (n = 4)	норма (n = 50)	выше нормы (n = 42)	p
Пол				
мужчины (n = 56)	2	28	26	
женщины (n = 40)	2	21	17	0,92
Возраст, Me (25-75 процентиль)	35 (28-42)	32 (22-47)	34 (23-43)	1,0
ВИЧ-инфекция				
ВИЧ (+) (n = 8)	0	2	6	
ВИЧ (-) (n = 88)	4	48	37	0,18
Реакция микропреципитации				
отрицательная (n = 18)	2	8	8	
≤ 1:4 (n = 37)	1	22	14	
1:8-1:16 (n = 19)	1	5	13	
≥ 1:32 (n = 18)	0	10	8	0,20
Реакция обострения на начало антибиотикотерапии				
есть (n = 20)	0	11	9	
нет (n = 76)	4	39	33	0,58

значения выше верхнего предела: вторичный сифилис (50%), скрытый ранний сифилис (50%), нейросифилис (36%), скрытый поздний сифилис (35%), серорезистентный сифилис (50%). Значения меньше нижнего предела были выявлены всего у 4% обследованных.

В таблице представлены данные сравнительного анализа содержания B1(CD5⁺)-клеток в зависимости от клинико-лабораторных данных пациента (пол, возраст, коинфицирование ВИЧ, наличие реакции обострения, результаты реакции микропреципитации). Статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Исследование изменения содержания B1-клеток в динамике специфической терапии (18-21 день) было выполнено у 22 пациентов, в том числе вторичный сифилис (5), ранний скрытый сифилис (4), нейросифилис (2), поздний скрытый сифилис (10), серорезистентный сифилис (1). Анализ парных показателей выявил отсутствие статистически значимой тенденции в изменении показателей в конце курса терапии по сравнению с исходным значением ($p = 0,88$). Изменения носили разнонаправленный характер, у половины пациентов они были выражены значительно (больше 30% от исходного значения), выраженность изменения не зависела от направленности ($p = 0,10$) и клинической формы заболевания ($p = 0,79$).

Анализ корреляции не выявил статистически значимых связей между уровнями B1-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток (B2-клетки, $p = 0,46$; Т-хелперы, $p = 0,87$; Т-цитотоксические лимфоциты, $p = 0,99$; NK-клетки, $p = 0,82$), кроме слабой отрицательной связи с В-клетками памяти ($r = -0,32$, $p = 0,002$).

Наличие в крови антител к различным аутоантигенам было изучено у 28 пациентов, в том числе с вторичным сифилисом (11), ранним скрытым сифилисом (5), нейросифилисом (2), поздним скрытым сифилисом (7), серорезистентным сифилисом (3).

На рис. 2 показана частота выявления диагностически значимых уровней антител к аутоантигенам у больных сифилисом. Достоверно чаще ($p < 0,00$) встречались антитела к кардиолипину (68%) и окисленным липопротеинам низкой плотности (54%), чем к остальным исследованным антигенам – митохондриальному антигену М2 (14%), модифицированному цитруллинированному виментину (14%), циклическим цитруллинированным пептидам (4%), нуклеарным антигенам (4%), миелопероксидазе (4%), протеиназе 3 (4%), к Fc-фрагменту IgG (4%).

Обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что при сифилитической инфекции у значительной части (34-55%) обследованных наблюдаются изменения в структуре B-лимфоцитов, заключающиеся в значительном увеличении относительного содержания CD19⁺CD5⁺ субпопуляции. При этом почти в трети таких случаев наблюдается значительное повышение, более чем вдвое превышающее верхний предел показателя, полученный у практически здоровых лиц [5]. В исследованиях показано, что фенотип CD19⁺CD5⁺ не является абсолютно специфичным для B1-клеток и может быть также обнаружен на активированных B2-клетках [6], но их значительный вклад в общий пул CD19⁺CD5⁺ клеток маловероятен. Увеличение пропорции B1-клеток ранее было показано при аутоиммунных заболеваниях, для которых участие данной популяции в иммунопатогенезе считается доказанным [7]. Поэтому можно предположить, что B1-клетки участвуют в иммунном ответе при сифилитической инфекции. Для уточнения их роли требуются дальнейшие исследования.

Повышенное содержание B1-клеток одинаково часто выявлялось при различных клинических формах (вторичный сифилис, ранний и поздний скрытый сифилис, нейросифилис и состояние серорезистентности) и не было ассоциировано с наличием реакции обострения на начало антибиотикотерапии и титрами реакции микропреципитации на момент госпитализации. Связь с полом, возрастом, сопутствующей ВИЧ-инфекцией также отсутствовала. Данные результаты свидетельствуют о том, что реактивность B1-клеток носит индивидуальный характер и определяется персональными особенностями пациента.

Индивидуальность реакции B1-клеток также подтверждается тем, что при исследовании динамики изменения показателей в процессе специфической терапии (за 18-20 дней) наблюдались разнонаправленные изменения, имеющие разную степень выраженности.

Отсутствие выраженной корреляции между B1-клетками и другими популяциями лимфоцитов может указывать на относительную обособленность B1-звена иммунной системы.

В настоящем исследовании у значительного числа больных сифилисом в крови были выявлены диагностически значимые уровни антител к кардиолипину и окисленным

липопротеинам низкой плотности, тогда как другие аутоантитела из возможного спектра В1-клеток встречались не чаще, чем в общей популяции (антитела к митохондриальному антигену М2, модифицированному цитруллинированному виментину, циклическим цитруллинированным пептидам, нуклеарным антигенам, Fc-фрагменту IgG, миелопероксидазе, протеиназе 3). Полученные данные свидетельствуют об избирательности вовлечения в иммунный ответ при сифилисе В-клеток с определенной антигенраспознавающей специфичностью, несмотря на наличие биологической предрасположенности к перекрестным реакциям. Синтез антител к кардиолипину, отличающихся по своей природе от реагиновых антител, определяемых в нетривиальных тестах, был продемонстрирован в предыдущих исследованиях [8], тогда как сведения о продукции антител к окисленным липопротеинам низкой плотности при сифилитической инфекции ранее не публиковались и нами представлены впервые.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы участия В1-клеток и антител фосфолипидной специфичности в иммунном ответе при сифилитической инфекции, и дальнейшее изучение их роли может быть полезно для понимания иммунопатогенеза заболевания и поиска новых биологических маркеров активности патологического процесса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Rothstein T. L., Griffin D. O., Holodick N. E., Quach T. D., Kaku H. Human B-1 cells take the stage // Ann N Y Acad Sci. 2013; 1285: 97-114.
2. Darwiche W., Gubler B., Marolleau J.-P., Ghamlouch H. Chronic Lymphocytic Leukemia B-Cell Normal Cellular Counterpart: Clues from a Functional Perspective // Front. Immunol. 2018; 9: 683.
3. Rivera-Correa J., Rodriguez A. Divergent roles of anti-self antibodies during infection // Trends Immunol. 2018; 39: 515-522.
4. Bernard C., de Moerloose P., Tremblet C., Reber G., Didierjean L. Biological true and false serological tests for syphilis: Their relationship with anticardiolipin antibodies // Dermatologica. 1990; 180: 151-153.
5. Хайдуков С. В., Зуровчак А. В., Тотолян А. А., Черешнев В. А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология. 2009; 11 (2-3): 227-238.
[Khaidukov S. V., Zurochka A. V., Totolian Areg A., Chereshnev V. A. Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry // Med. Immunol. 2009; 11 (2-3): 227-238.]
6. Holodick N. E., Rodríguez-Zhurbenko N., Hernández A. M. Defining Natural Antibodies // Front Immunol. 2017; 8: 872.
7. Duan B., Morel L. Role of B-1a cells in autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2006; 5, 403-408.
8. Wright D. J., Doniach D., Lessof M. H., Turk J. L., Grimble A. S., Catterall R. D. New antibody in early syphilis // Lancet. 1970; 1 (7650): 740-743.

Сведения об авторах:

Левчик Надежда Константиновна, к.м.н., доцент, заведующая научным клиническим отделом сифилидологии и ИППП

Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; nlevchik@gmail.com

Зильберберг Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; zilberberg@mai.ru

Пономарева Марина Владиславовна, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; marpo08@mail.ru

Белых Ольга Александровна, к.б.н., научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; entasy@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda K. Levchik, MD, Associate Professor, Head of the Clinical Department of Syphilidology and Sexually Transmitted Infections at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology;
8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia;
nlevchik@gmail.com

Nataliya V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology;
8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia;
zilberberg@mai.ru

Marina V. Ponomareva, PhD (Biol.), Senior Researcher of the Department of Laboratory Medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; marpo08@mail.ru

Olga A. Belykh, PhD (Biol.), Researcher of the Department of Laboratory Medicine at the State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; entasy@mail.ru

Поступила/Received 10.02.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

Пролежни: новые подходы к лечению

И. Н. Пасечник¹, ORCID: 0000-0002-8121-4160, pasigor@yandex.ru

Т. В. Новикова², ORCID: 0000-0003-2732-3873, tatyana.novikova@danone.com

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

² Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок В

Резюме. Актуальность проблемы пролежней не уменьшается, несмотря на достижения современной медицины. Пролежни встречаются как у больных стационара, так и у пациентов, получающих лечение в домашних условиях или учреждениях длительного пребывания. Основная причина высокой распространенности пролежней – старение населения и увеличение пациентов с коморбидной патологией. Пролежни представляют собой локализованное повреждение кожи и/или подлежащей ткани, которое обычно возникает над костным выступом в результате, как правило, долгосрочного давления или давления в сочетании со сдвигом или трением. Наиболее распространенными участками развития пролежней являются кожа, покрывающая крестец, копчик, пятки и бедра, хотя могут быть затронуты и другие участки: колени, лодыжки, задняя часть плеч или затылок. С клинических позиций пролежень можно обозначить как язву, образующуюся вследствие давления. Считается, что наиболее важными факторами, способствующими образованию пролежневых язв, являются непрерывное давление, силы смещения, трение и влажность. Большую роль в развитии язв также играют ограниченная двигательная активность больных, недостаточное питание и уход. В этой статье пролежни рассматриваются как мультидисциплинарная проблема, с которой приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Наиболее эффективным методом борьбы с пролежнями являются профилактические мероприятия. Современная профилактика пролежней включает целый ряд направлений и должна учитывать состояние пациента, а также возможности и квалификацию медицинского персонала. Основная цель лечения пролежней – восстановление целостности кожного покрова, при этом тактика ведения во многом определяется стадийностью патологического процесса. Комплексное лечение пролежней зависит от их стадии и включает как фармакологическое воздействие, так и хирургическое вмешательство. Одним из компонентов лечения пролежней является проведение нутритивной поддержки энтеральными смесями, обогащенными аргинином, витаминами, антиоксидантами и макронутриентом цинком.

Ключевые слова: пролежни, нутритивная поддержка, аргинин.

Для цитирования: Пасечник И. Н., Новикова Т. В. Пролежни: новые подходы к лечению // Лечащий Врач. 2022; 4 (25): 38-43.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.007

Pressure ulcers: new approaches to treatment

Igor N. Pasechnik¹, ORCID: 0000-0002-8121-4160, pasigor@yandex.ru

Tatiana V. Novikova², ORCID: 0000-0003-2732-3873, tatyana.novikova@danone.com

¹ Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, MR, 143421, Russia

Abstract. The urgency of the problem of pressure ulcers does not decrease, despite the achievements of modern medicine. Pressure ulcers occur both in hospital patients and in patients receiving treatment at home or in long-stay institutions. The main reason for the high prevalence of pressure ulcers is the aging of the population and an increase in patients with comorbid pathology. A pressure sore is a localized injury to the skin and/or underlying tissue that typically occurs over a bony prominence, usually as a result of long-term pressure or pressure combined with shear or friction. The most common sites for pressure ulcers are the skin covering the sacrum, coccyx, heels, and thighs, although other areas may be affected: knees, ankles, back of the shoulders, or back of the skull. From a clinical point of view, a bedsore can be described as an ulcer resulting from pressure. It is believed that the most important factors contributing to the formation of pressure ulcers are continuous pressure, displacement forces, friction and moisture. A large role in the development of ulcers is also played by the limited motor activity of patients, inadequate nutrition and care. In this article, pressure ulcers are considered as a multidisciplinary problem that doctors of various specialties must face. The most effective method of dealing with pressure sores is preventive measures. Modern prevention of bedsores includes a number of areas and should take into account the patient's condition, as well as the capabilities and qualifications of medical personnel. The main goal of the treatment of bedsores is to restore the integrity of the skin, while the tactics of management are largely determined by the staging of the pathological process. Complex treatment of pressure ulcers depends on their stage and includes both pharmacological effects and surgical intervention. One of the components of the treatment of pressure ulcers is to provide nutritional support with integral mixtures enriched with arginine, vitamins, antioxidants, and the micronutrient zinc.

Keywords: pressure ulcers, nutritional support, arginine.

For citation: Pasechnik I. N., Novikova T. V. Pressure ulcers: new approaches to treatment // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 38-43.

DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.007

Увеличение продолжительности жизни в современном мире связано с улучшением условий проживания людей в большинстве стран и успехами здравоохранения. Обратной стороной старения населения является возрастание числа лиц пожилого и старческого возраста в стационарах. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где концентрируются наиболее тяжелые пациенты в критических состояниях (КС) с полиорганной недостаточностью (ПОН), средний возраст больных превышает 65 лет [1]. Лечение пациентов в КС с ПОН предусматривает замещение жизненно важных функций: коррекцию нарушений гемодинамики, проведение искусственной вентиляции легких, экстракорпоральную детоксикацию и пр. Эффективность таких методов лечения наиболее демонстративна, позволяет стабилизировать состояние больного и перевести его в профильное отделение. Однако у большинства больных, перенесших КС и ПОН, развивается так называемый синдром последствий интенсивной терапии – ПИТ-синдром. Это собирательное понятие включает совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в ОРИТ [2].

В многочисленных публикациях подробно разбираются причины и последствия ПИТ-синдрома, формирование которого начинается в ОРИТ, а лечебные мероприятия приходится проводить уже в профильном отделении. Важными предрасполагающими факторами возникновения ПИТ-синдрома являются длительная иммобилизация пациента, нарушение пищевого статуса, неадекватная нутритивная поддержка. Стоит также подчеркнуть, что в остром периоде КС акцент лечебных мероприятий смещается в сторону жизнеспасающих технологий. Однако именно в этот момент возникают осложнения, профилактике которых не уделяется должное внимание. Речь идет о пролежнях. Развитие пролежней неблагоприятно сказывается на результатах лечения и прогнозе заболевания, их инфицирование может приводить к манифестиации сепсиса. Многие клиницисты считают, что наличие специальных противопролежневых матрасов в ОРИТ – гарантia от их возникновения. К сожалению, это не так. Пролежни относятся к мультидисциплинарной проблеме, так как с ними приходится сталкиваться и заниматься их лечением большинству клиницистов – анестезиологам-реаниматологам, хирургам, травматологам, неврологам, терапевтам и другим специалистам.

Обширные операции, требующие длительного соблюдения постельного режима, травмы, длительно (иногда навсегда) ограничивающие подвижность пациента, коматозные состояния, при которых человек может дни и месяцы находиться без сознания, реабилитация после острого нарушения моз-



Рис. 1. Патофизиология пролежней [3] / Pathophysiology of pressure ulcers [3]

гового кровообращения (ОНМК) – вот далеко неполный перечень ситуаций, при которых могут возникать пролежни. Важно помнить, что это не только проблема стационаров, но и амбулаторных длительно лежащих больных.

Пролежни как мультидисциплинарная проблема

Пролежни (код в МКБ-10 – L89), а в англоязычной литературе – pressure ulcer – представляют собой локализованное повреждение кожи и/или подлежащей ткани, которое обычно возникает над костным выступом в результате, как правило, долгосрочного давления или давления в сочетании со сдвигом или трением. Наиболее распространенными участками развития пролежней являются кожа, покрывающая крестец, копчик, пятки и бедра, хотя могут быть затронуты и другие участки: колени, лодыжки, задняя часть плеч или черепа [3]. Происхождение термина пролежень (*decubitus*) связывают с латинским словом *decumbere* (лежать), что не совсем корректно, так как создается впечатление, что пролежни образуются только при лежании пациента [4]. На самом деле пролежень может возникать при любом сдавлении извне. Патогенез пролежней связан не только с механическим воздействием на поверхность тела человека, но и с другими факторами, которые будут рассмотрены ниже.

Локализация пролежней зависит от положения больного (рис. 1-3) [3]. В лежачем положении наибольшее давление приходится на ткани человека, находящиеся в области крестца, ягодиц, пяток и затылка (40-60 мм рт. ст.), в прон-позиции (положении лежа на животе) до 50 мм рт. ст. приходится на область коленей и груди, в сидячем положении при опоре ногами на твердую поверхность наибольшее давление (примерно 10 мм рт. ст.) испытывают ткани в области седалищных бугров. Наиболее типичным местом образования пролежней (до 60% частоты встречаемости) являются крестец и седалищные бугры. Стоит отметить, что при приподнятом головном конце кровати давление на крестец увеличивается. У больных с избыточной массой тела возможно образование пролежней в течение 2 часов [5].

С клинических позиций пролежень можно обозначить как язву, образующуюся вследствие давления. Считается, что наиболее важными факторами, способствующими образованию



Рис. 2. Основные локализации пролежней [3] / The main localizations of pressure ulcers [3]



Рис. 3. Сила сдвига, создаваемая, например, когда пациент скользит по кровати [3] / Shear force generated, for example, when a patient slides across the bed [3]

пролежневых язв, являются непрерывное давление, силы смещения, трение и влажность. Большую роль в развитии язв также играют ограниченная двигательная активность больных, недостаточное питание и уход. Кроме того, к существенным факторам риска относятся возраст старше 70 лет, мужской пол, сахарный диабет, параплегия, кахексия и др. [2, 4].

Длительное (более 1-2 часов) действие давления приводит к обструкции сосудов, сдавлению нервов и мягких тканей. В тканях, подвергающихся давлению, сдвигу и трению, особенно в уязвимых местах над костными выступами, нарушаются микроциркуляция и трофики, развивается гипоксия с последующим появлением некроза и изъязвлений (пролежней) [3]. Факторы риска развития пролежней делятся на обратимые (гипотензия, гиповолемия, гипопротеинемия) и необратимые (возраст). В задачи клиницистов входит профилактика возникновения пролежней. Для этого разработаны специальные шкалы, позволяющие прогнозировать их развитие. Наиболее известными являются шкалы Нортон (Norton, 1962) [6] (табл. 1) и Меддлей (Meddley, 1991). Вероятность образования пролежней (по Шкале Нортон):

- 12 баллов или меньше – высокая;
- 14 баллов или меньше – средняя;
- более 14 баллов – низкая.

Шкала Нортон не требует значительных усилий и позволяет при минимальных затратах времени оценить степень риска развития пролежней. Поэтому она наиболее часто используется в клинической практике. Шкала Меддлей наибольшее распространение получила в отделениях неврологии, что связывают с ее универсальностью и простотой применения.

Кроме того, используются шкалы Ватерлоу (Waterlow, 1985) и Брейден (Braden, 1987) [7, 8], которые учитывают дополнительные риски, влияющие на развитие пролежней, включая оценку нутритивного статуса (табл. 2). Приведенные шкалы позволяют не только оценить риск развития пролежней, но также указывают на пути их предотвращения. Во время

Таблица 2
Компоненты трех шкал оценки риска развития пролежней* [3] / Components of three pressure ulcer risk scales* [3]

Фактор риска	Norton, 1962	Waterlow, 1985	Braden, 1987
Подвижность	Да	Да	Да
Активность	Да	Нет	Да
Состояние питания	Нет	Да	Да
Психическое состояние	Да	Нет	Да
Недержание/влажность	Да	Нет	Да
Общее физическое состояние	Да	Да	Нет
Внешний вид кожи	Нет	Да	Нет
Медикаменты	Нет	Да	Нет
Трение/сдвиг	Нет	Нет	Да
Вес	Нет	Да	Нет
Возраст	Нет	Да	Нет
Специфические предрасполагающие заболевания (сахарный диабет и др.)	Нет	Да	Нет
Длительное давление	Нет	Да	Нет

Примечание. * Flanagan M. // J Wound Care. 1993; 2: 215-218

комы больному следует обеспечить «пассивную подвижность» (повороты пациента, кинезотерапия), правильный уход за кожей, сбалансированное питание, поддержание гомеостаза (в том числе лечение сопутствующих заболеваний).

В настоящий момент принято выделять 4 стадии пролежней, имеющих характерную картину и требующих соответствующего лечения [4, 7, 8]:

I стадия – появление бледного участка кожи или устойчивая гиперемия кожи, не проходящая после прекращения давления; кожные покровы не нарушены;

II стадия – появление синюшно-красного цвета кожи с четкими границами, стойкая гиперемия кожи, отслойка эпидермиса, поверхностное (неглубокое) нарушение целостности кожных покровов (поверхностная язва, которая клинически проявляется в виде потертости, пузьря или плоского кратера) с распространением на подкожную клетчатку;

III стадия проявляется некротическим поражением кожи на всю глубину с вовлечением подкожной жировой клетчатки до фасции;

IV стадия характеризуется не только обширным поражением кожи и подкожной клетчатки, но и некрозом глубоколежащих тканей – мышц, костей, сухожилий и суставных капсул.

Таблица 1

Шкала риска образования пролежней Нортон [6] / Norton pressure ulcer risk scale [6]				
Оцениваемый показатель	Вариабельность показателя			
Физическое состояние	Хорошее	Удовлетворительное	Тяжелое	Крайне тяжелое
Психическое состояние (сознание)	Ясное	Апатия (безучастность)	Спутанное	Ступор
Активность	Передвигается без посторонней помощи	Передвигается с посторонней помощью	Нуждается в инвалидном кресле	Лежачий больной
Подвижность	Полная	Небольшие ограничения	Значительные ограничения	Обездвиженность
Физиологические отправления	Нет нарушений	Иногда возникают нарушения	Недержание мочи	Недержание мочи и кала
Баллы	4	3	2	1

Профилактика пролежней

Наиболее эффективным методом борьбы с пролежнями являются профилактические мероприятия. При этом состоянии в полной мере реализуется положение, высказанное еще Гиппократом: «Предупредить легче, чем лечить». В большинстве стран с высоким уровнем развития медицины широко распространено мнение, что профилактикой пролежней должен заниматься средний медицинский персонал. Врачи чаще всего не вникают должным образом в решение этого вопроса. Большинство современных научных исследований направлено на разработку новых методов лечения уже образовавшихся пролежней [8].

Современная профилактика пролежней включает целый ряд направлений и должна учитывать состояние пациента, а также возможности и квалификацию медицинского персонала. Обязательным является оценка риска возникновения пролежней. Общепринятыми становятся следующие мероприятия:

- уменьшение давления в местах костных выступов и зонах риска развития пролежней, в том числе за счет использования противопролежневых систем, контроль за положением больного, смена положения;
- улучшение кровоснабжения и микроциркуляции в зонах риска развития пролежней;
- контроль за положением пациента в кровати, предупреждение неправильного положения («сползание» с подушек при положении сидя в кровати или кресле);
- наблюдение за кожей в зонах риска развития пролежней;
- гигиенический уход, поддержание чистоты кожи и ее умеренной влажности;
- обеспечение нормальной температуры кожи;
- правильный подбор, обеспечение и использование технических средств реабилитации и ухода;
- контроль гидратации пациента и проведение адекватной нутритивной поддержки;
- обучение больных, способных ухаживать за собой, или их родственников;
- устранение сопутствующих проблем (борьба с кожным зудом, болью, бессонницей, нормализация психологического статуса и т. д.).

Лечение пролежней

Основная цель лечения пролежней – восстановление целостности кожного покрова, при этом тактика ведения во многом определяется стадийностью патологического процесса [8-10]. На I-II стадиях показаний для хирургического вмешательства нет. Основная задача клиницистов – профилактика прогрессирования патологического процесса. Проводятся мероприятия, направленные на устранение сдавления тканей, восстановление нормального кровообращения и микроциркуляции. Одной из важнейших задач лечения на I-II стадиях является предотвращение инфицирования раны. Возникновение воспалительного процесса в месте пролежня чревато генерализацией инфекционного процесса вплоть до развития сепсиса и ПОН. Неотъемлемый компонент терапии пролежней не только на ранних стадиях, но и при прогрессировании процесса – куратия сопутствующих заболеваний и синдромов, относящихся к факторам риска: сахарного диабета, облитерирующих заболеваний артерий, сердечной недостаточности и др. Кроме того, необходимо устранять водно-электролитные отклонения, являющиеся важным компонентом нарушения микроциркуляции, адекватно обезболивать пациентов. Считается, что ведущий фактор консервативного лечения пролежней – устранение длительного непрерывного давления на ткани проблемной зоны.

На III-IV стадиях пролежней лечение направлено на удаление некротизированных тканей. Объем операции определяется обширностью и глубиной патологического процесса. Антибактериальная терапия проводится с учетом выявленного возбудителя и его чувствительности к препаратам. Для стимуляции быстрого заживления и очищения раны используются различные фармакологические средства и методы физического воздействия.

Перспективным методом лечения пролежней является применение отрицательного давления в области раны – вакуум-терапия [9]. В работе С. А. Шляпникова с соавт. было показано, что применение вакуум-терапии в комбинации с адекватным системным назначением антибактериальных препаратов в лечении пролежней предотвращает прогрессирование раневого процесса, значительно снижает срок перехода раневого процесса от стадии воспаления к фазе регенерации за счет увеличения кровотока в пораженном участке, снижения микробной контаминации раневой поверхности. Такой подход сопровождается уменьшением срока госпитализации и экономических затрат при лечении пролежней [10].

Вне зависимости от способа лечения пролежней, пристальное внимание уделяется правильно организованному уходу: тщательному соблюдению асептики (инфицирование раны значительно замедляет заживление пролежня), изменению положения тела больного, применению противопролежневых матрацев, предотвращению травматизации грануляционной ткани пролежневой раны, надлежащему гигиеническому уходу за больным, полноценному питанию с достаточным количеством белка и витаминов.

Роль нутритивной поддержки в лечении пролежней

Особая роль в лечении пролежней отводится коррекции пищевого статуса. Это связано с двумя аспектами. Исходная нутритивная недостаточность является фактором риска развития пролежней, инфицирования ран и их замедленного заживления [2, 11]. Кроме того, неадекватная доставка энергии, макро- и микронутриентов задерживает грануляцию и заживление ран [12, 13]. При возникновении пролежней на фоне ПИТ-синдрома у пациентов с ОНМК, больных после обширных операций потребности в нутриентах и энергии невозможно обеспечить обычным приемом пищи, поэтому им необходимо пероральное дополнительное питание или назначение энтеральных смесей через зонд.

В целом ряде работ отмечено позитивное влияние нутритивной поддержки на результаты лечения пролежней, при этом потребности в белке и энергии зависят от стадии патологического процесса.

В систематическом обзоре и метаанализе 15 исследований (из них 8 рандомизированных клинических) было показано, что назначение высокобелкового перорального дополнительного и энтерального питания ассоциировано со снижением риска развития пролежней на 25% [14].

В большинстве исследований было показано, что потребность в белке у больных с пролежнями I и II стадии составляет 1-1,4 г/кг/сут, с пролежнями III и IV – 1,5-2,0 г/кг/сут, и в некоторых случаях может достигать 2,2 г/кг/сут (B1 ↑↑) [14, 15]. В числе необходимых мер по профилактике и лечению пролежней международным альянсом (EPUAP/NPIAP/PPPIA, 2019) рекомендовано проведение оценки нутритивного статуса для лиц с пролежнями и риском их развития, в том числе разработка и внедрение индивидуального плана питания для лиц с пролежневой травмой или риском ее возникновения, страдающих от недоедания [16].

Пациентам с нутритивной недостаточностью и наличием пролежней II стадии и выше рекомендовано питание высококалорийными смесями с высоким содержанием белка, повышенным содержанием аргинина, цинка и антиоксидантов (уровень рекомендаций В1) [16]. Кроме того, необходимо обеспечить потребление 30–35 ккал/кг в сутки взрослыми с пролежнями, которые недоедают или подвержены риску недоедания (В1+) [16].

Действительно, белок является важнейшим компонентом нутритивной поддержки, так как необходим для восстановления пораженных тканей. Аминокислоты участвуют в репаративных процессах на всех этапах заживления ран, включая пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, ангиогенез и иммунный ответ.

Позитивные результаты нутритивной поддержки больных с пролежнями легли в основу изучения методов коррекции пищевого статуса с использованием питательных смесей, обогащенных компонентами, ранее доказавшими эффективность при заживлении ран и пролежней (аргинин, витамины А, Е, С, антиоксиданты и микроэлемент Zn) [11].

Аргинин – частично заменимая аминокислота, однако в условиях КС, сепсиса, развития пролежней и стрессовой реакции организма больного становится незаменимой, так как резко возрастает ее потребление в защитных метаболических процессах. Сообщается о том, что аргинин способствует улучшению микроциркуляции, ускоряет заживление ран и предотвращает развитие пролежней. Аргинин является субстратом для синтеза белка, стимулирует транспорт аминокислот в клетки тканей и способствует образованию белков в клетке. Известен его позитивный эффект на пролиферацию клеток, репарацию коллагена и иммуномодулирующее действие [17].

Аргинин является биологическим предшественником оксида азота, который обладает мощными сосудорасширяющими, антибактериальными и ангиогенными свойствами, что положительно сказывается на заживлении ран [18]. При использовании аргинина, особенно его внутривенных форм, необходимо учитывать возможность развития гипотензии, что связано с образованием оксида азота. Однако это актуально в основном для гемодинамически нестабильных больных сепсисом [19].

Успешное заживление раны требует серии скоординированных процессов, включая гемокоагуляцию, редукцию воспаления, ангиогенез, образование новой ткани и ремоделирование внеклеточного матрикса. Цинк является кофактором для многих металлоэнзимов, необходимых для восстановления клеточных мембран, пролиферации клеток, их роста и функционирования иммунной системы. Дефицит Zn сопровождается повреждением кожи, нарушением иммунной функции и заживления ран [20].

В обзорной публикации, посвященной изучению эффективности витаминов и антиоксидантов у больных с ранами, было показано, что включение в нутритивную поддержку витамина С и Zn позволяет уменьшить развитие пролежней у пациентов с факторами риска, а также способствует их более быстрому заживлению [21].

В пилотном исследовании у 16 больных с пролежнями II–IV стадий изучили влияние пероральных добавок [22]. Пациенты дополнительно к обычному питанию получали аргинин – 9 г/сут, витамин С – 500 мг/сут и Zn – 30 мг/сут. Возраст пациентов составил 37–92 года, индекс массы тела – 16,4–28,1 кг/м². Было установлено, что обогащение пищи аргинином, витамином С и Zn сопровождалось быстрейшим заживлением пролежневых ран. Авторы делают вывод о необходимости дальнейших исследований влияния специализированной нутритивной поддержки на течение раневого процесса.

С учетом данных клинических исследований компанией Nutricia был разработан инновационный продукт специализированного питания для нутритивной поддержки пациентов с пролежнями и хроническими ранами – Нутризон Эдванс Кубизон. Он является полноценным средством для энтерального питания и обогащен компонентами, играющими важную роль в заживлении ран, – аргинином, витаминами А, С и Е, микроэлементом цинком.

Эффективность препарата Нутризон Эдванс Кубизон была изучена у пациентов пожилого и старческого возраста с пролежнями. Больных рандомизировали в две группы в зависимости от особенностей нутритивной поддержки, исследование длилось 12 недель. Различий по стадиям пролежней (II–IV стадии) и методам лечения между группами не было. Больные 1-й группы получали стандартную больничную диету или энтеральную смесь Нутризон, больным 2-й группы больничную пищу комбинировали с Кубизоном (1000 мл) или пероральным дополнительным питанием (400 мл Кубитана – препарат, схожий по составу с Кубизоном, в РФ не зарегистрирован). Общая калорийность питания по группам не различалась и составила 30 ккал/кг/сут. Состояние пролежней оценивали по специальным шкалам. Установили, что включение в состав нутритивной поддержки Кубизона способствует более быстрому заживлению пролежней, что проявлялось в значимом уменьшении их площади через 8 и 12 недель от начала лечения в сравнении с контрольной группой [23]. Авторы делают вывод о целесообразности назначения больным с пролежнями энтерального питания, обогащенного аргинином, витаминами, антиоксидантами и Zn.

Углубленное изучение данных об эффективности специфических смесей с высоким содержанием белка, обогащенных аргинином, цинком и антиоксидантами, предназначенных для пациентов с пролежнями (PU), было проведено группой исследователей на основе рандомизированных контролируемых испытаний, результаты которых были опубликованы с января 1997 г. по октябрь 2015 г. в электронных базах данных (EMBASE, Medline, PubMed и CINAHL) (рис. 4) [24]. На графиках квадраты обозначают точечные оценки эффекта (средняя разница), при этом размер квадрата представляет вес, приписываемый каждому исследованию, а горизонтальные столбцы указывают 95% ДИ [24]. Систематический обзор показывает, что использование пероральных/зондовых смесей, обогащенных аргинином, цинком и антиоксидантами, не менее чем в течение 8 недель связано с улучшением заживления пролежней по сравнению со стандартными смесями.

Заключение

Проблема профилактики и лечения пролежней далека от своего решения. Несмотря на отсутствие полноценной статистики, создается впечатление, что количество случаев развития пролежней не снижается. Это заметно как по стационарам, так и у больных, получающих лечение на дому. Основные причины сохранения высокой частоты развития пролежней – общее старение населения, увеличение числа больных с коморбидной патологией и, соответственно, с факторами риска. Основа терапии пролежней – профилактика их возникновения. В профильной литературе подробно описаны подходы к лечению пролежней в зависимости от их стадии.

В последние годы опубликованы результаты исследований, доказывающие важную роль нутритивной поддержки в лечении пролежней. Наилучшие результаты получены при использовании специализированных высокобелковых продуктов для перорального дополнительного питания и энтеральных смесей

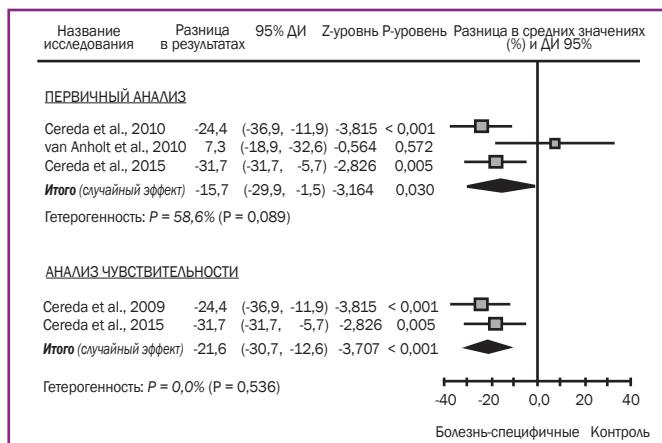


Рис. 4. График изменения площади язвы (%) через 8 недель у участников, получавших питательную поддержку, специфичную для заболевания, по сравнению с контрольной группой. Анализ чувствительности основан на исследованиях, включающих участников, страдающих от недоедания [24] / Plot of change in ulcer area (%) at 8 weeks in participants receiving disease-specific nutritional support compared to controls. Sensitivity analyzes are based on studies including malnourished participants [24]

зондового питания, обогащенных аргинином, витаминами, антиоксидантами и микронутриентом цинком.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при участии ООО «Нутриция». Это никак не повлияло на мнение авторов.

CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the participation of Nutricia LLC. This did not affect the author's opinion in any way.

Литература/References

1. Flaatten H., de Lange D. W., Artigas A., et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU // Intensive Care Med. 2017; 43 (9): 1319-1328.
2. Белкин А. А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2018; 2: 12-23. [Belkin A. A. Syndrome of consequences of intensive care (PICS) // Vestnik intensivnoy terapii imeni A. I. Saltanova. 2018; 2: 12-23.]
3. Grey J. E., Harding K. G., Enoch S. Pressure ulcers // BMJ. 2006; 7539 (332): 472-475.
4. Климиашвили А. Д. Профилактика и лечение пролежней // Русский медицинский журнал. 2004; 12 (12): 40-45. [Klimiashvili A. D. Prevention and treatment of bedsores // RMJ. 2004. T. 12, № 12. P. 40-45.]
5. Leigh I. H., Bennett G. Pressure Ulcers: Prevalence, Etiology, and Treatment Modalities: A Review // American J. Surgery. 1994; 167: 25S-30S. doi.org/10.1016/0002-9610(94)90007-8.
6. Norton D., McLaren R., Exton-Smith A. N. An Investigation of Geriatric Nursing Problems in Hospital. Churchill Livingstone, London, 1962. P. 193-224.
7. Дибиров М. Д. Пролежни: профилактика и лечение. Стационарно-замещающие технологии // Амбулаторная хирургия. 2016; 1-2: 55-63. [Dibirov M. D. Bedsore: prevention and treatment. Stationary-replacing technologies // Ambulatory surgery. 2016. № 1-2. P. 55-63.]
8. Климиашвили А. Д. Профилактика и лечение пролежней // Медицина неотложных состояний. 2007; 5 (12): 99-103. [Klimiashvili A. D. Prevention and treatment of bedsores // Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2007; 5 (12): 99-103.]
9. Hsu K.-F., Kao L. T., Chu P.-Y. et al. Simple and Efficient Pressure Ulcer Reconstruction via Primary Closure Combined with Closed-Incision Negative Pressure Wound Therapy (CiNPWT)-Experience of a Single Surgeon // J Pers Med. 2022; 12 (2): 182. DOI: 10.3390/jpm12020182.
10. Шляпников С. А., Насер Н. Р., Бородина М. А. и соавт. Современные подходы к лечению пролежней // Журнал МедиАль. 2019; 1 (23): 40-41. [Shlyapnikov S. A., Naser N. R., Borodina M. A. i soavt. Modern approaches to the treatment of bedsores // Zhurnal MediAl'. 2019; 1 (23): 40-41.]

11. Yap J. W., Holloway S. Evidence-based review of the effects of nutritional supplementation for pressure ulcer prevention // Int Wound J. 2021; 18 (6): 805-821. DOI: 10.1111/iwj.13584.
12. Zhong J. X., Kang K., Shu X. L. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis // Asia Pac J Clin Nutr. 2015; 24 (3): 367-378. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.3.20.
13. Munoz N., Posthauer M. E., Cereda E. et al. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations // Adv Skin Wound Care. 2020; 33 (3): 123-136. DOI: 10.1097/01.ASW.0000653144.90739.ad.
14. Cox J., Rasmussen L. Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients // Crit Care Nurse. 2014; 34 (6): 15-27; quiz 28. DOI: 10.4037/ccn2014950.
15. Stratton R. J., Ek A. C., Engfer M., et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review and meta-analysis // Ageing Res Rev. 2005; 4 (3): 422-450. DOI: 10.1016/j.arr.2005.03.005.
16. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide. Emily Haesler (Ed.). EPUAP/NPIAP/PPPIA: 2019.
17. Chu A. S., Delmore B. Arginine: What You Need to Know for Pressure Injury Healing // Adv Skin Wound Care. 2021; 34 (12): 630-636. DOI: 10.1097/01.ASW.0000795900.25030.5e.
18. Stechmiller J., Childress B., Cowan L. Arginine supplementation and wound healing // Nutr Clin Pract. 2005; 20 (1): 52-61. DOI: 10.1177/011542650502000152.
19. Luiking Y. C., Deutz N. E. P. Exogenous arginine in sepsis // Crit Care Med. 2007; 35 (9 Suppl): S557-563. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2.
20. Lin P.-H., Sermersheim M., Li H. et al. Zinc in Wound Healing Modulation // Nutrients. 2017; 10 (1): 16. DOI: 10.3390/nu10010016.
21. Ellinger S., Siehle P. Efficacy of vitamin supplementation in situations with wound healing disorders: results from clinical intervention studies // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12 (6): 588-95. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328331a5b5.
22. Desneves K. J., Todorovic B. E., Cassar A., Crowe T. C. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial // Clin Nutr. 2005; 24 (6): 979-987. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.06.011.
23. Cereda E., Gini A., Pedrolle C., Vanotti A. Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: randomized controlled trial // J Am Geriatr Soc. 2009; 57 (8): 1395-1402. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02351.x.
24. Cereda E., Neyens J. C. L., Caccialanza R. et al. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Nutr Health Aging. 2017; 21 (6): 655-661. DOI: 10.1007/s12603-016-0822-y.

Сведения об авторах:

Пасечник Игорь Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; pasigor@yandex.ru

Новикова Татьяна Валериановна, медицинский менеджер направления интенсивной терапии и неврологии, Медицинский отдел Департамента специализированного питания Danone CIS; 143421, Россия, Московская область, Красногорский район, Новорижское шоссе 26 км, БЦ «Рига Ленд», блок B; tatyana.novikova@danone.com

Information about the authors:

Igor N. Pasechnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19 b.1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; pasigor@yandex.ru

Tatiana V. Novikova, M.D., Adult Medical Manager Critical Care & Neurology Danone Specialized Nutrition CIS, Nutricia Advanced LLC; block B BC Riga Land, 26 km Novorizhskoe highway, Krasnogorsky district, MR, 143421, Russia; tatyana.novikova@danone.com

Поступила/Received 05.04.2022

Принята в печать/Accepted 06.04.2022

Грипп у беременных: клинический случай

Г. Э. Рыжов¹, ORCID: 0000-0002-6638-7602, ryzhovge@yandex.ru

А. Н. Турапова², ORCID: 0000-0002-2893-0854, alyaspid@gmail.com

Ж. Б. Понежева², ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

В. Б. Ромейко¹, romeikovb@ikb2.ru

1 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 2

Департамента здравоохранения города Москвы; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15

2 Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Резюме. Грипп является одной из значимых медико-экономических проблем здравоохранения во всем мире в силу высокого уровня заболеваемости и контагиозности, что приводит к большим экономическим потерям. Грипп распространен повсеместно, поражает все группы населения, вызывая развитие эпидемий и пандемий. Вирусы гриппа, особенно вирус типа А, имеет множество подтипов с различной комбинацией основных поверхностных антигенов – гемагглютинина и нейраминидазы. Различные эпидемические подтипы гриппа, вызванного вирусом типа А, являются причиной ежегодного подъема заболеваемости. Серьезную опасность представляет грипп для лиц, находящихся в группе риска, к числу которых можно отнести людей, длительное время страдающих рядом хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта (в том числе – бронхиальной астмой), различными метаболическими нарушениями, первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, злокачественными новообразованиями, а также беременных, особенно в III триместре. Так, к примеру, высокая восприимчивость к гриппу у лиц, страдающих бронхиальной астмой, обусловлена специфическими патогенетическими процессами, связанными с поражением инфекционным агентом эпителия респираторного тракта, подавлением активности и функциональной способности макрофагов и Т-лимфоцитов, что в свою очередь в дальнейшем может значительно повышать риск присоединения вторичной бактериальной флоры и, как следствие, более тяжелого течения инфекционного процесса с развитием различных осложнений. Представленный в данной статье разбор клинического случая тяжелого течения гриппа А у беременной женщины, длительное время страдающей бронхиальной астмой, является наглядным примером того, как иммунокомплементированный и коморбидный фон пациентов оказывает влияние на тяжесть и форму течения гриппа. В статье отмечено, что раннее выявление гриппа и назначение адекватной комплексной терапии способствуют снижению частоты возникновения и проявления осложнений. Также авторами подчеркнуты особая значимость и ведущая роль своевременной и массовой вакцинации населения и в первую очередь лиц, находящихся в группе риска, что ведет к снижению роста заболеваемости и распространения эпидемического процесса. Однако, несмотря на существование специфической профилактики, уровень заболеваемости гриппом остается высоким, что в очередной раз указывает на важность проблемы и необходимость актуализации мер для снижения интенсивности эпидемического процесса.

Ключевые слова: грипп, беременность, бронхиальная астма, клинический случай.

Для цитирования: Рыжов Г. Э., Турапова А. Н., Понежева Ж. Б., Ромейко В. Б. Грипп у беременных: клинический случай // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.008

Influenza in pregnant women: a clinical case

Gleb E. Ryzhov¹, ORCID: 0000-0002-6638-7602, ryzhovge@yandex.ru

Alexandra N. Turapova², ORCID: 0000-0002-2893-0854, alyaspid@gmail.com

Zhanna B. Ponezheva², ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

Valeriy B. Romeyko¹, romeikovb@ikb2.ru

1 State Budgetary Healthcare Institution Infectious Diseases Hospital № 2 Moscow Health Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia

2 Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

Abstract. Influenza is one of the most significant medical and economic health problems worldwide due to the high level of morbidity and contagiousness, which leads to large economic losses. Influenza is widespread everywhere, affects all groups of the population, causing the development of epidemics and pandemics. Influenza viruses, especially type A virus, have many subtypes with different combinations of the main surface antigens – hemagglutinin and neuraminidase. Various epidemic subtypes of influenza caused by type A virus are the reason for the annual rise in morbidity. Influenza is a serious danger for people at risk, which can include people suffering from a number of chronic diseases for a long time, such as diseases of the cardiovascular system, respiratory tract (including bronchial asthma), various metabolic disorders, primary and secondary immunodeficiency conditions, malignant neoplasms, as well as the same pregnancy, especially in the third trimester. So, for example, high susceptibility to influenza in people suffering from bronchial asthma is due to specific

pathogenetic processes associated with the defeat of the epithelium of the respiratory tract by an infectious agent, suppression of the activity and functional ability of macrophages and T-lymphocytes, which in turn can significantly increase the risk of secondary bacterial flora joining, and as a consequence a more severe course of the infectious process with the development of various complications. The analysis presented in this article of a clinical case of severe influenza A in a pregnant woman suffering from bronchial asthma for a long time is a good example of how the immunocompromised and comorbid background of patients affects the severity and form of the flu course. In the article, the authors noted that early detection of influenza and the appointment of adequate complex therapy helps to reduce the frequency of occurrence and manifestation of complications. The authors also emphasized the special importance and leading role of timely and mass vaccination of the population, and first of all those at risk, which leads to a decrease in the growth of morbidity and the spread of the epidemic process. However, despite the existence of specific prevention, the incidence of influenza remains high, which once again indicates the importance of the problem and the need to update the measures necessary to reduce the intensity of the epidemic process.

Keywords: influenza, pregnancy, bronchial asthma, clinical case.

For citation: Ryzhov G. E., Turapova A. N., Ponezheva Zh. B., Romeyko V. B. Influenza in pregnant women: a clinical case // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.008

Грипп – острая вирусная высококонтагиозная антропонозная инфекция, протекающая с преимущественным поражением дыхательных путей, имеющая склонность к быстрому распространению среди населения за счет преимущественно аэрозольного (аспирационного) механизма передачи. Характеризуется коротким инкубационным периодом, наличием выраженного лихорадочно-интоксикационного синдрома, большой частотой госпитализации, развитием высокой доли осложнений [1].

Вирусы гриппа относят к РНК-вирусам из семейства *Orthomyxoviridae*. Существует три типа вирусов гриппа (А, В и С). Подтипы вируса гриппа определяются двумя основными поверхностными антигенами – гемагглютинином (ГА) и нейраминидазой (НА). Вирус гриппа А имеет много подтипов с различной комбинацией 16 ГА и 9 НА антигенов (*H1N1*, *H3N2*, *H5N1* и т. п.) и является антигенно нестабильным, вызывающим спорадические случаи, сезонные вспышки и эпидемии. Вирусы гриппа типа В имеют менее частые антигенные вариации в геноме, ограничиваясь сезонными вспышками и редко – эпидемиями. Вирусы гриппа типа С заражают людей и свиней, антигенно стабильны и не вызывают эпидемий [2].

Вирусы гриппа распространены повсеместно, источником являются больные и вирусоносители, в исключительных случаях – птицы или животные. Путь передачи в основном воздушно-капельный, в ряде случаев – контактно-бытовой.

Учитывая частое развитие эпидемий и пандемий, инфицирование всех слоев населения, высокий процент госпитализаций и частое развитие осложнений, грипп остается одной из наиболее важных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. Так, по данным доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации (РФ) в 2020 году», заболеваемость гриппом в указанное время составила 35,07 на 100 тыс. населения, что ниже среднего многолетнего показателя 2010-2019 гг. (52,55 на 100 тыс.). Увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа: в преддверии эпидемического сезона 2020-2021 гг. было привито около 85,59 млн человек, что составило 59% от численности населения страны.

Одним из наиболее важных факторов риска тяжелого течения гриппа является беременность, особенно в III триместре [1, 3]. По данным различных исследователей, в период пандемий гриппа установлено, что беременным женщинам при инфицировании требуется госпитализация в 4 раза чаще, а частота преждевременных родов в 3 раза выше. Наиболее тяжело протекает грипп у беременных в III триместре ввиду развития пневмонии (до 55%, согласно проведенным исследо-

ваниям), а показатель летальности в этой категории населения крайне высок и достигает 16,9% [4, 5]. Причина – в общей иммуносупрессии, вызванной продуктами и метаболизмом хорионического гонадотропина, прогестерона, альфа-фетопротеина и другими факторами. Дополнительным фактором риска утяжеления течения гриппа у беременных является наличие сопутствующей хронической патологии бронхолегочной системы [6].

Повышенная восприимчивость больных бронхиальной астмой (БА) к острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппу связана с угнетением функциональной активности локальных механизмов защиты слизистой оболочки. Воздушители ОРВИ способствуют развитию выраженной местной воспалительной реакции и образованию специфических IgE [7]. Поражая эпителий респираторного тракта, вирусы подавляют его активность и функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Происходит снижение экспрессии функциональной активности М2-рецепторов, что приводит к увеличению секреции ацетилхолина с развитием обструкции и гиперреактивности бронхов [1, 5, 6, 8]. В результате воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей и снижения функции цилиарного аппарата нарушается естественный дренаж из околоносовых пазух, что приводит к стазу назального секрета у больных БА с последующим присоединением бактериальной инфекции.

Согласно данным, приводимым Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), беременные с гриппом на фоне БА нуждаются в госпитализации в 2 раза чаще, чем будущие мамы без хронических заболеваний дыхательной системы [3]. Осложненное течение гриппа в III триместре беременности наиболее часто являлось показанием для оперативного родоразрешения [3, 9, 10].

Одним из важнейших условий снижения риска заболеваемости гриппом является проведение своевременной специфической профилактики [5]. Вакцинация против гриппа способна сократить количество госпитализаций и число летальных случаев среди беременных, а также может потенциально снизить долю развития осложнений [11].

Принимая во внимание тот факт, что беременные являются группой повышенного риска по развитию угрожающих жизни состояний, в качестве этиотропной терапии показано применение противовирусных препаратов прямого действия с доказанной клинической эффективностью. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Грипп у взрослых» 2021 г., в настоящее время широко применяются в клинической практике такие препараты прямого действия, как ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир,

занамивир) [9], а также ингибитор эндонуклеазы – балоксавир марбоксил. Это перспективный препарат, доказавший свою эффективность в лечении гриппа А и В, однако безопасность его применения у беременных пациенток в настоящий момент сомнительна, препарат рекомендуется лишь в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода [12, 13]. Таким образом, в соответствии с действующими нормативными документами, противовирусную терапию беременным пациенткам с гриппом следует начинать незамедлительно с первых часов заболевания. Разрешены к применению у беременных препараты занамивир, умифеновир и осельтамивир, а также с 14-й недели беременности в лечении гриппа и ОРВИ рекомендуются препараты интерферона альфа-2b [3].

Приводим клинический пример пациентки с гриппом в III триместре беременности.

Клинический случай

Пациентка М., 30 лет, была госпитализирована в отделение патологии беременности инфекционного стационара бригадой скорой медицинской помощи 09.12.2021 г. с направительным диагнозом «Острая респираторная вирусная инфекция. Бронхиальная астма, стадия декомпенсации, дыхательная недостаточность I степени. Беременность 32 недели», с жалобами на слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, заложенность носа, малопродуктивный кашель.

Согласно данным, полученным в ходе сбора анамнеза, пациентка заболела 08.12.2021 г., когда отметила нарастание слабости, появление одышки при физической нагрузке, сухой, а впоследствии влажный кашель со скучно отделяющейся мокротой. Пациентка страдает БА более 11 лет, лечится самостоятельно, применяя по необходимости ингаляционные бронхолитики. Начиная с 08.12.2021 г. пациентка более 20 раз воспользовалась ингалятором с сальбутамолом.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка находилась в контакте с ребенком с симптомами ОРВИ с 03.12.2021 по 08.12.2021 г. От гриппа не вакцинирована.

При поступлении объективно: состояние тяжелое. Температура тела – 37,0 °C. Вес – 79,0 кг. Индекс массы тела – 29,7 кг/м². Рост – 163,0 см. В сознании, контактна, ориентирована всесторонне верно. Кожный покров физиологической окраски, сыпи нет. Отмечается инъекция сосудов склер. Слизистая оболочка ротовой полости и глотки диффузно гиперемирована, выраженная зернистость и яркая гиперемия слизистой оболочки задней стенки ротоглотки, миндалины не увеличены. Увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов до 1,0 см, лимфатические узлы при пальпации болезненные, не спаяны с кожей. Носовое дыхание затруднено, выделения из носа слизистые. Перкуторно – притупление звука в нижних отделах с обеих сторон. Аускультативно – дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений (ЧДД) – 28 в минуту. Сатурация – 93% на атмосферном воздухе. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140 ударов в минуту, артериальное давление (АД) – 140/70 мм рт. ст.

Язык розовый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет беременной матки, живот соответствует сроку беременности 32 недели. *Distantia spinarum* – 25,0 см. *Distantia cristarum* – 27,0 см. *Distantia trochanterica* – 30,0 см. *Conjugata externa* – 19,0 см. Окружность живота – 98,0 см. Высота дна матки – 32,0 см. Пальпаторно – печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стула

не было. Мочеиспускание не нарушено, моча желтого цвета. Менингеальных знаков и очагово-неврологической симптоматики не выявлено.

Влагалищное исследование: влагалище емкое, экзостозов нет, инфильтратов в малом тазу нет, своды свободные. Цервикальный канал сомкнут. Плодный пузырь цел. Предлежащая часть – головка плода расположена над входом в малый таз. Мыс не достижим. Деформаций малого таза нет. Выделения светлые. Осмотр шейки матки при помощи зеркал – шейка матки плотная, отклонена к крестцу, слизистая не изменена. Длина шейки – 3,0 см. Шейка цилиндрической формы. Наружный зев шейки закрыт. Слизистая стенок влагалища физиологической окраски.

При обследовании в общем анализе крови от 09.12.2021 г.: общий гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – 4,00 × 10¹²/л, лейкоциты – 15,4 × 10⁹/л, тромбоциты – 287 × 10⁹/л, абсолютное количество нейтрофилов – 13,7 × 10⁹/л, относительное количество нейтрофилов 89,0%.

Биохимический анализ крови от 09.12.21 г.: общий белок – 70,4 г/л, мочевина – 2,1 ммоль/л, креатинин – 62,8 мкмоль/л, билирубин общий – 9,6 мкмоль/л, холестерин – 6,98 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 10,3 ед/л, аспартатаминотрансфераза – 14,3 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 182,7 ЕД/л, глюкоза – 5,19 ммоль/л, С-реактивный белок – 77,11 мг/л, лактатдегидрогеназа – 290,3 ЕД/л.

Общий анализ мочи от 09.12.21 г.: относительная плотность – 1016, рН – 6,5; белок – 0,58 г/л, лейкоциты и эритроциты не обнаружены.

При исследовании мазка со слизистой носо- и ротоглотки методом ПЦР от 09.12.2021 г. обнаружена РНК вируса гриппа типа А, субтип H3N2.

УЗИ плода 09.12.2021 г.: в полости матки визуализируется 1 живой плод в головном предлежании, по фетометрии соответствует 32 неделям и 2 дням. ЧСС – 142 уд./мин. Нормоводие.

Кардиотокография (КТГ) от 09.12.2021 г. – нормальный тип КТГ.

Учитывая жалобы пациентки на слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, заложенность носа, малопродуктивный кашель, наличие лихорадки до 38,5 °C и проявления катарально-респираторного синдрома (гиперемия и зернистость задней стенки ротоглотки, заложенность носа, малопродуктивный кашель), характерную картину лабораторных показателей (лимфопения – 0,8 × 10⁹/л; повышен уровень С-реактивного белка – 77,11 мг/л; повышение уровня ЛДГ – 290,3 ЕД/л), выставлен предварительный диагноз: «Грипп, вирус не идентифицирован, тяжелое течение». Конкурирующий диагноз: «Бронхиальная астма, неуточненная».

С учетом клинических рекомендаций «Грипп у взрослых» МЗ РФ, 2021 г., назначено комплексное медикаментозное лечение, включающее этиотропную терапию (осельтамивир – 75 мг 2 раза в сутки перорально; Гриппферон – 2 капли интраназально × 4 раза в сутки); полоскание ротоглотки 0,05% раствором хлоргексидина (местное применение), ксилометазолин (0,1%) интраназально по 2-3 капли в каждый носовой ход 4 раза в сутки; парацетамол при повышении температуры выше 38,5 °C; дексаметазон – 8 мг внутривенно струйно 3 раза в сутки (в целях профилактики острого респираторного дистресс-синдрома плода), будесонид – 1 мг ингаляционно через небулайзер 3 раза в сутки. Также пациентке проводилась пероральная дезинтоксикационная терапия (обильное питье).

Через два часа с момента госпитализации пациентке отмечена усиление одышки и кашля, появление чувства нехватки

воздуха, учащенное сердцебиение. При осмотре состояние тяжелое, с отрицательной динамикой. Пациентка в сознании, контактна, ориентирована верно. Возбуждена, эмоционально лабильна. Кожный покров бледный. Поднижнечелюстные лимфатические узлы увеличены до 1,0 см, болезненные при пальпации, не спаяны с кожей. При аусcultации легких дыхание ослабленное, в нижних отделах справа – влажные мелкопузырчатые, в нижних отделах слева – сухие свистящие хрипты. ЧДД – 40 раз в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 122 уд./мин, АД – 105/62 мм рт. ст. Сатурация на атмосферном воздухе составляла 92%, при дыхании увлажненным кислородом на скорости подачи 5 литров в минуту – 94%. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет беременной матки. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стула не было. Мочеиспускание не нарушено, моча желтая. Выделения из половых путей светлые, скучные. Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Ухудшение состояния пациентки было расценено как дебют астматического статуса, введено 60 мг преднизолона внутривенно (с целью купирования приступа бронхобструкции). Дальнейшее обследование и лечение проводились в условиях отделения реанимации.

С целью компенсации дыхательной недостаточности пациентке была обеспечена неинвазивная вентиляция легких с помощью аппарата высокопоточной назальной оксигенации (ВПО), скорость подачи – 15 литров в минуту. В рамках терапии выраженного синдрома бронхобструкции продолжено пролонгированное введение преднизолона внутривенно в суточной дозировке от 600 до 1500 мг.

10.12.2021 г. уровень кислорода в капиллярной крови на самостоятельном дыхании с помощью аппарата ВПО (15 литров в минуту) – 92%. ЧДД – 40 в минуту, ЧСС – 130 уд./мин, АД – 100/55 мм рт. ст. Пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Принято решение экстренно родоразрешить пациентку путем проведения операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик, весом 1800 г, рост – 40,0 см, оценка по шкале Апгар – 4/7 баллов. Учитывая выраженный синдром угнетения, отсутствие самостоятельного дыхания, срок гестации, анамнез заболевания и жизни матери, ребенок был интубирован, подключен к аппарату ИВЛ.

После родоразрешения проведены дополнительные исследования: на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена двусторонняя полисегментарная очаговая пневмония смешанной этиологии, степень поражения тяжелая (КТ3), острый респираторный дистресс-синдром. Эхокардиография – размеры камер сердца, показатели сократимости в пределах индивидуальной нормы, умеренная легочная гипертензия, триkuspidальная регургитация I степени, ложные хорды в полости левого желудочка, расхождения листков перикарда не выявлено, умеренный кальциноз аортального клапана, аортальная недостаточность I степени.

В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности, отрицательной динамикой лабораторных показателей (увеличение С-реактивного белка до 120,20 мг/л, нарастание уровня лейкоцитов до $20,5 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов – $19,0 \times 10^9/\text{л}$, концентрация липополисахаридов [активность эндотоксинов] – 0,68 относительных единиц), с учетом стратификации риска дополнительного инфицирования нозокомиальной флорой пациентка была отнесена к группе риска СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) IIIА, а к терапии 10.12.2021 г.

были добавлены антибактериальные препараты эртапенем (1 г 2 раза в сутки внутривенно капельно), линезолид (600 мг × 2 раза в сутки, внутривенно капельно).

На фоне проводимого лечения нарастающая отрицательная динамика лабораторных показателей (лейкоцитоз – $26,6 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок – 175,0 г/л, абсолютное количество нейтрофилов – $23,7 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем принято решение произвести вираж антибактериальной терапии с переходом на ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки внутривенно и левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно.

На 8-е сутки стационарного лечения отмечена положительная динамика в виде регресса дыхательной недостаточности. Прекращена медикаментозная седация. Пациентка переведена на самостоятельное дыхание с кислородной поддержкой аппаратом ВПО со скоростью потока 30 литров в минуту, сатурация – 99%. Дыхание через трахеостомическую трубку. ЧДД – 22 в минуту. Гемодинамика стабильная, восстановление мышечного тонуса. По данным лабораторной диагностики уровень С-реактивного белка – 18,57 мг/л, лейкоциты – $16,7 \times 10^9/\text{л}$. При бактериологическом исследовании крови и мокроты роста микроорганизмов не выявлено.

На 13-е сутки достигнута стойкая положительная динамика, пациентка переведена в послеродовое отделение для продолжения комплексной терапии. Проведена эхокардиография в динамике – локализуются дополнительные образования на створках митрального и аортального клапанов. Аортальная и митральная недостаточность I степени. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Положительная динамика воспалительного процесса.

Пациентка была выписана на 18-е сутки стационарного лечения в удовлетворительном состоянии с клиническим улучшением под наблюдение в поликлинике по месту жительства терапевта, кардиолога, пульмонолога, акушера-гинеколога. Даны рекомендации по дальнейшему лечению: будесонид ингаляционно по 400 мкг 2 раза в день под контролем пульмонолога; ацидофильные лактобактерии – 2 капсулы внутрь 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Диагноз при выписке. Основной диагноз: J10.0 Грипп А (H3N2), тяжелое течение.

Конкурирующий диагноз: J45.9 Бронхиальная астма, неуточненная, тяжелое течение.

Осложнение основного заболевания: J18.8 Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (вирусная, бактериальная), КТ3. J96.0 Дыхательная недостаточность II-III степени, острый респираторный дистресс-синдром тяжелой степени. J46.0 Астматический статус от 09.12.2022 г. I33.9 Острый эндокардит с поражением аортального и митрального клапанов. Аортальная недостаточность I ст. Митральная недостаточность I ст.

Фоновый диагноз: O82.1 Преждевременные оперативные роды в головном предлежании в 32 недели и 3 дня. Лапаротомия по Пфенненштилю. Кесарево сечение в нижнем сегменте.

Заключение

Данный клинический случай, по мнению авторов, наглядно демонстрирует актуальность проблемы гриппа тяжелого течения у беременных с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, особенно при неконтролируемой БА.

Следует обратить внимание на то, что самым надежным методом профилактики гриппа и его тяжелого течения является своевременная вакцинация, в особенности лиц из групп

риска, в том числе беременных и пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4].

Необходимо отметить, что пациенты с аллергонастороженностью, особенно больные БА, должны состоять под наблюдением аллерголога/пульмонолога и получать базовую терапию ингаляционными глюкокортикоидами и в период эпидемического сезона не прерывать, а, возможно, даже усиливать базовую терапию. Тактика ведения таких больных должна предусматривать патогенетический подход, комплексность и этапность терапии.

Важно своевременно диагностировать и госпитализировать пациентов с гриппом и ОРВИ из групп риска для адекватной комплексной терапии, что будет способствовать выздоровлению в относительно краткие сроки без потери качества жизни и работоспособности. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых МЗ РФ, 2021 год. 104 с. [Clinical guidelines. influenza in adults. MZ RF, 2021 god. P. 104.]
2. Понежева Ж. Б., Купченко А. Н. Грипп и иммунопрофилактика // Журнал «Инфекционные болезни». 2016; 14 (4): 71-79. [Ponezhева Zh. B., Kupchenko A. N. Influenza and immunoprophylaxis // Zhurnal «Infektsionnye bolezni». 2016; 14 (4): 71-79.]
3. Клинические рекомендации. Грипп у беременных, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, 2015. 103 с. [Clinical guidelines. Influenza in pregnant women. FGBU «NII grippa» MZ RF, 2015. P. 103.]
4. Калинина Э. Н., Зимина И. Н., Огабенина Н. О. и др. Вакцинация беременных от гриппа – эффективное средство профилактики заболеваемости данной нозологией / Сборник трудов конференции «Медицинские технологии и оборудование. 2019. С. 49-52. [Kalinina E. N., Zimina I. N., Ogabenina N. O. i dr. Vaccination of pregnant women against influenza is an effective means of preventing the incidence of this nosology / Sbornik trudov konferentsii «Meditinskije tekhnologii i oborudovaniye. 2019. P. 49-52.]
5. Regan A. K., Moore H. C., Sullivan S. G., et al. Epidemiology of seasonal influenza infection in pregnant women and its impact on birth outcomes // Epidemiology and Infection. 2017; 145 (14): 2930-2939.
6. Сологуб Т. В., Токин И. И., Цветков В. В., Цыбалова Л. М. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. 2017. 272 с. [Sologub T. V., Tokin I. I., Tsvetkov V. V., Tsyalova L. M. Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist. 2017. 272.]
7. Царев С. В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние // Русский медицинский журнал, 2016; 12: 800-803. [Tsarev S. V. Infection and allergy: relationship and mutual influence // Russkiy meditsinskij zhurnal, 2016; 12: 800-803.]
8. Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. Медицинское информационное агентство, 2015. 224 с. [Sel'kova Ye. P., Kalyuzhin O. V. SARS and influenza. Help for the practitioner. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2015. P. 224.]
9. Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Гусева Е. В. и др. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: этиотропная и респираторная терапия, акушерская тактика, профилактика // Архив акушерства и гинекологии им В. Ф. Снегирева. 2017; 4 (1): 50-54. [Baybarina Ye. N., Filippov O. S., Guseva Ye. V. i dr. Influenza and pneumonia caused by it in pregnant women: etiotropic and respiratory therapy, obstetric tactics, prevention // Arkhiv akushersvta i ginekologii im V.F. Snegireva. 2017; 4 (1): 50-54.]
10. Тарбаева Д. А., Белокриницкая Т. Е., Серкин Д. М. и др. Прогнозирование тяжелых форм гриппа у беременных / Сборник Scientific Discoveries

Proceedings of articles II International Scientific Conference. 2017. C. 519-522.

[Turbayeva D. A., Belokrinitskaya T. Ye., Serkin D. M. i dr. Prediction of severe forms of influenza in pregnant women / Sbornik Scientific Discoveries.

Proceedings of articles II International Scientific Conference. 2017. S. 519-522.]

11. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. 2014. 41 с.

[Vaccination of pregnant women against influenza. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. 2014. P. 41.]

12. Ларина А. Н., Чуланов В. П. Новые возможности в лечении пациентов с гриппом: препарат балоксавир марбоксил // Журнал «Лечебное дело». 2020; 4: 38-46.

[Larina A. N., Chulanov V. P. New opportunities in the treatment of patients with influenza: the drug baloxavir marboxil // Zhurnal «Lechebnoye delo». 2020; 4: 38-46.]

13. Chow E. J., Beigi R. H., Riley L. E. et al. Clinical effectiveness and safety of antivirals for influenza in pregnancy // Open Forum Infectious Diseases. 2021; 8 (6): ofab 138.

Сведения об авторах:

Рыжов Глеб Эрикович, врач-инфекционист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15; ryzhovge@yandex.ru

Турапова Александра Николаевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; alyaspid@gmail.com

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Ромейко Валерий Борисович, врач-инфекционист, заведующий отделением контроля качества оказания медицинской помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, 15; romeikovb@ikb2.ru

Information about the authors:

Gleb E. Ryzhov, physician, infectious diseases specialist at the State Budgetary Healthcare Institution Infectious Diseases Hospital № 2 Moscow Health Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; ryzhovge@yandex.ru

Alexandra N. Turapova, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; alyaspid@gmail.com

Zhanna B. Ponezhova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Valeriy B. Romeyko, physician, infectious diseases specialist, Head of Department of quality control of medical care at the State Budgetary Healthcare Institution Infectious Diseases Hospital № 2 Moscow Health Department; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; romeikovb@ikb2.ru

Поступила/Received 15.02.2022

Принята в печать/Accepted 02.03.2022

Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы

О. В. Зайцева, o.v.zaytseva@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, к. 2

Резюме. Нарушение обоняния до последнего времени не относилось к наиболее актуальным проблемам медицины. Однако с приходом пандемии, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, интерес исследователей и клиницистов к обонятельной дисфункции многократно возрос во всем мире, что объясняется высочайшей частотой встречаемости дизосмии при COVID-19 – до 50% от общего числа заболевших. По данным европейских согласительных документов по риносинуситу и назальному полипозу, нарушение обоняния наряду с затруднением носового дыхания, патологическими выделениями из носа и головной болью входят в перечень наиболее частых субъективных признаков острого риносинусита. Согласно оценкам экспертов, частота обонятельной дисфункции у таких больных достигает 14-30%. Более 80% больных острым синуситом указывают на сопутствующее расстройство обоняния. Обычно оно восстанавливается в среднем в течение двух недель от начала заболевания. Дизосмия у пациентов данной группы в 60-80% случаев не сопровождается деструкцией обонятельного эпителия, а связана с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи, что приводит к закрытию просвета узкой обонятельной щели. В рамках данной работы в период с июня 2020 по декабрь 2021 г. под наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 29 до 52 лет (21 мужчина и 11 женщин) без неврологических заболеваний с поствирусной аносмии. Жалобы на полное отсутствие обоняния, дискомфорт в области корня носа, гнусавость и результаты субъективной ольфактометрии позволили установить диагноз кондуктивной аносмии у всех пациентов. Больные получали антибактериальную терапию полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком III поколения. Кроме того, в курс амбулаторного лечения включались анемизация верхних отделов слизистой оболочки носа и физиотерапия. Все пациенты хорошо переносили лечение, побочных эффектов не было зафиксировано. По истечении недели все пациенты отмечали улучшение носового дыхания, исчезновение гнусавости, улучшение обоняния. В дальнейшем пациентам рекомендовалось в течение 3-4 месяцев самостоятельное проведение обонятельного тренинга: вдыхание эфирных масел розы, эвкалипта, лимона, гвоздики, жасмина, апельсина и кофе.

Ключевые слова: нарушение обоняния, риносинусит, коронавирусная инфекция, COVID-19, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Зайцева О. В. Поствирусная дизосмия: лечебно-диагностические принципы // Лечщий Врач. 2022; 4 (25): 49-53. DOI: [10.51793/OS.2022.25.4.009](https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.4.009)

Post-viral dysosmia: therapeutic and diagnostic principles

Olga V. Zaytseva, o.v.zaytseva@yandex.ru

Federal State Budgetary Institution The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30 b. 2, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia

Abstract. Violation of the sense of smell until recently did not belong to the most urgent problems of medicine. However, with the advent of the pandemic caused by the *SARS-CoV-2* virus, the interest of researchers and clinicians in olfactory dysfunction has increased many times around the world, which is explained by the highest incidence of dysosmia in COVID-19 – up to 50% of the total number of cases. According to the European consensus documents on rhinosinusitis and nasal polyposis, impaired sense of smell along with difficulty in nasal breathing, abnormal nasal discharge and headache are among the most common subjective signs of acute rhinosinusitis. According to expert estimates, the frequency of olfactory dysfunction in such patients reaches 14-30%. More than 80% of patients with acute sinusitis indicate a concomitant olfactory disorder. It usually recovers on average within two weeks from the onset of the disease. Dysosmia in patients of this group in 60-80% of cases is not accompanied by destruction of the olfactory epithelium, but is associated with edema of the mucous membrane and hypersecretion of mucus, which leads to the closure of the lumen of the narrow olfactory fissure. As part of this work, from June 2020 to December 2021, 32 patients aged 29 to 52 years (21 men and 11 women) without neurological diseases with postviral anosmia were under observation. Complaints about the complete lack of smell, discomfort in the root of the nose, nasality and the results of subjective olfactometry made it possible to establish the diagnosis of conductive anosmia in all patients. The patients received antibacterial therapy with a semi-synthetic third-generation cephalosporin antibiotic. In addition, the course of outpatient treatment included anemization of the upper sections of the nasal mucosa and physiotherapy. All patients tolerated the treatment well, no side effects were recorded. After a week, all patients noted an improvement in nasal breathing, the disappearance of nasality, and an improvement in the sense of smell. In the future, patients were recommended to independently conduct olfactory training for 3-4 months: inhalation of essential oils of rose, eucalyptus, lemon, clove, jasmine, orange and coffee.

Keywords: impaired sense of smell, rhinosinusitis, coronavirus infection, COVID-19, antibiotic therapy.

For citation: Zaytseva O. V. Post-viral dysosmia: therapeutic and diagnostic principles // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 49-53.
DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.009

боняние – способность ощущать и идентифицировать запахи, являющиеся специфическим раздражителем обонятельного анализатора. Это одно из древнейших и ярчайших чувств,участвующее в формировании сигнальной функции, эмоций и памяти.

Наша обоняательная система – химический анализатор дистантного действия – начинается на поверхности слизистой оболочки верхних отделов носа и заканчивается обонятельным мозгом (рис. 1). Обонятельный мозг является древнейшей частью мозга, и именно благодаря прямой связи с лимбической системой запахи, являющиеся специфическим раздражителем обонятельного анализатора, могут оказывать глубокое воздействие на наши эмоции, память, психику.

Обонятельный мозг (*rhinencephalon*) располагается на нижней и медиальной поверхностях полушарий мозга и условно разделяется на два отдела – периферический и центральный.

К периферическому отделу обонятельного мозга относятся обонятельная луковица (*bulbus olfactorius*) и обонятельный тракт (*tractus olfactorius*), находящиеся на нижней поверхности лобной доли в обонятельной борозде (*sulcus olfactorius*). Обонятельный тракт заканчивается обонятельным треугольником (*trigonum olfactorium*), который впереди переднего продырявленного вещества (*substancia perforata anterior*) расходится двумя обонятельными полосками (*striae olfactoriae laterales*). Латеральная полоска огибает дно боковой борозды (*sulcus lateralis*)

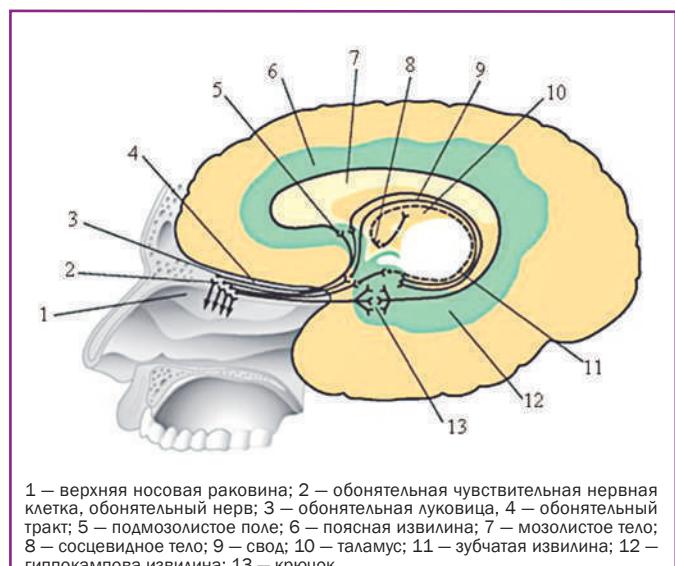


Рис. 1. Проводящие пути органа обоняния [1] / The pathways of the olfactory organ [1]

и заканчивается в коре крючка височной доли (*uncus*). Медиальная полоска направляется к медиальной продольной щели в подмозолистую извилину (*gyrus subcallosus*) и околообонятельное поле (*area paraolfactoria*), которые располагаются под кловом мозолистого тела (*rostrum corporis callosi*).

К центральному отделу обонятельного мозга относятся: гиппокамп, крючок, сводчатая, зубчатая, внутрикраевая и пучковая извилины, а также серое наслойение над мозолистым телом (рис. 2).

Оценка обонятельной функции начинается с банального сбора анамнеза и риноскопии. И только после этого возможно проведение ольфактометрии с применением различных одорантов. Обследуемый должен не только почувствовать и распознать, но и описать предлагаемый моноаромат. При оценке обонятельной функции следует помнить, что пахучие вещества различаются по воздействию на обонятельный, тройничный, языкоглоточный нервы. Различают запахи ольфакторного и смешанного действия (ольфакто-тригеминального, ольфактоглоссофарингеального), что крайне важно для топической диагностики.

К веществам, являющимся адекватными раздражителями обонятельного нерва, или пахучим веществам ольфакторного действия, относятся:

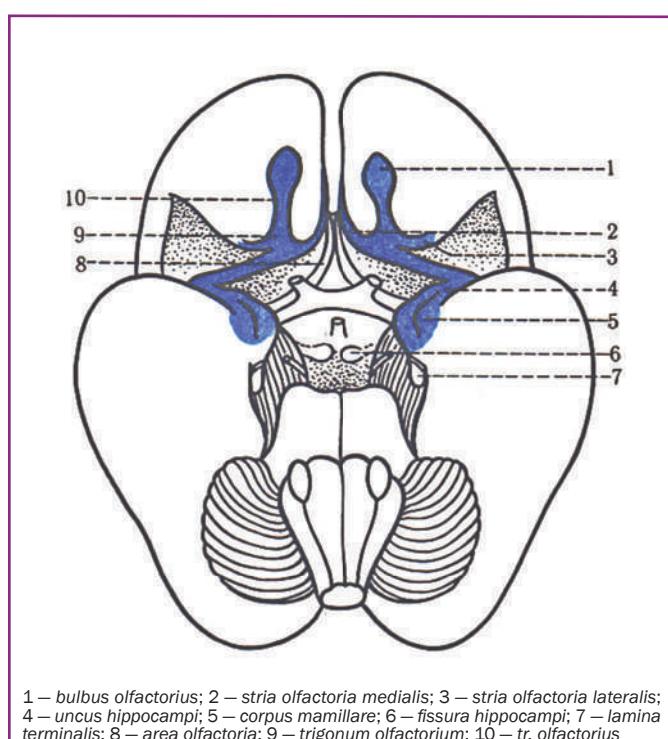


Рис. 2. Схема строения обонятельного мозга [2] / Scheme of the structure of the olfactory brain [2]

Таблица			
Клиническая классификация обонятельных нарушений [таблица составлена автором] / Clinical classification of olfactory disorders [table compiled by the author]			
Форма дизосмии	Кондуктив- ная	Перцептив- ная	Смешанная
Длительность заболевания	Острая (до 1 месяца) Подострая (от 1 до 6 месяцев) Хроническая (свыше 6 месяцев)		
Изменение остроты обоняния	Гипосмия (1-й, 2-й, 3-й ст.) Аносмия Гиперосмия		
Нарушение дифференциации запахов	Отсутствует	<ul style="list-style-type: none"> ● Алиосмия ● Какосмия ● Торкосмия ● Паросмия ● Фантосмия 	

- валериана лекарственная;
- розовое масло;
- деготь;
- скрипидар;
- кофе.

Ольфактотригеминальным действием обладают:

- йод;
- ментол;
- ацетон;
- формальдегид.

Ольфактоглоссофарингеальным действием обладают:

- хлороформ;
- уксусная кислота.

Дизосмия (лат. приставка *dis* + греч. *osme* – обоняние) – нарушение обоняния, извращенное восприятие запахов.

Нарушение обоняния до последнего времени не относилось к актуальнейшим проблемам медицины. Однако с появлением *SARS-CoV-2* интерес мировых исследователей и клиницистов к обонятельной дисфункции кратко возрос, приобретя эпидемический характер, что объясняется высочайшим уровнем встречаемости дизосмии при COVID-19 – до 50% от общего числа заболевших [3].

Нарушения обоняния (см. таблицу) подразделяются:

- 1) на количественные – нарушения остроты обоняния:
- гиперосмия – повышенная чувствительность к запахам;

- гипосмия – пониженная восприимчивость к запахам;
- аносмия – полная потеря обоняния;
- обонятельные «скатомы» – выпадение отдельных запахов;

- 2) на качественные – нарушения дифференциации запахов:

- дизосмия – извращенное восприятие запахов;
- паросмия – ощущение запаха при отсутствии стимула;
- какосмия – субъективное ощущение неприятного запаха (обычно он присутствует на самом деле), как правило, вызванное органической патологией.

Существует и иная классификация нарушений дифференциации запахов:

- алиосмия – пахучие вещества воспринимаются как один из запахов окружающей среды, включая какосмию (гнилостный, фекальный запах);
- торкосмия – наличие чувства запаха при отсутствии запаха в окружающей среде;
- паросмия – специфическая трансформация распознавания запахов;
- фантосмия проявляется обонятельными галлюцинациями.

Нарушения дифференциации запахов свидетельствуют о центральном уровне поражения обонятельного анализатора – перцептивная и смешанная (перцептивно-кондуктивная) формы дизосмии – и проявляются по типу алиосмии (пахучие вещества воспринимаются как один из запахов окружающей среды, включая какосмию – гнилостный, фекальный запах); торкосмии – химический, горький запах, запахи гари и металла; паросмии – специфической трансформации узнавания запахов (исключение – объективная какосмия при риносинуситах, протекающих с образованием гнойно-гнилостного отделяемого).

Среди причин дизосмии выделяют:

- травмы обонятельной зоны и слизовидной пластинки;
- воспалительные заболевания околоносовых пазух;
- черепно-мозговую травму;
- лекарственную интоксикацию;
- аллергическую реакцию;
- генетические мутации;
- недостаточность витаминов A и B₁₂;
- нарушение обмена цинка;
- интоксикацию солями тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути);
- вдыхание паров раздражающих веществ (формальдегида);
- вирусные инфекции.

По данным европейских согласительных документов по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), нарушение обоняния наряду с затруднением носового дыхания, патологическими выделениями из носа и головной болью входит в перечень наиболее частых субъективных признаков острого риносинусита. Согласно оценкам экспертов, частота обонятельной дисфункции у таких больных достигает 14-30% [4]. Более 80% больных острой синуситом указывают на сопутствующее расстройство обоняния. Обычно оно восстанавливается в среднем в течение двух недель от начала заболевания [5]. Дизосмия у пациентов данной группы в 60-80% случаев не сопровождается деструкцией обонятельного эпителия, а связана с отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи, что приводит к закрытию просвета узкой обонятельной щели.

Гипосмия при риносинуситах развивается вследствие:

- 1) обтурационного фактора;

- 2) нарушения рН секрета боуменовых желез, являющиеся растворителем пахучих веществ;
- 3) метаплазии эпителия, приводящей к поражению обонятельного рецепторного аппарата.

Кроме того, при синуситах, протекающих с образованием гнойно-гнилостного содержимого, может проявляться объективная какосмия [6].

Механизмы развития дизосмии при риносинуситах определяют лечебную тактику:

- 1) устранение обтурационного фактора (отека) – деконгестанты, муколитики;
- 2) восстановление рН секрета боуменовых желез, являющегося растворителем пахучих веществ, – ирригационная терапия изотоническими растворами, муколитики;
- 3) борьба с метаплазией эпителия, приводящей к поражению обонятельного рецепторного аппарата, – ирригационная терапия [6].

При острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) количественные и качественные ольфакторные расстройства могут возникать изолированно или совместно. Совершенно очевидно, что при различных ОРВИ возможны кондуктивные и перцептивные нарушения обоняния. Так, при биопсии обонятельной зоны слизистой оболочки носа пациентов с ОРВИ и снижением остроты обоняния (вплоть до полного выпадения) выявили признаки дегенеративных изменений, что свидетельствует о поражении периферического отдела обонятельного анализатора [7]. В то же время многие вирусы (в том числе и коронавирусы) проникают через эпителий верхних отделов полости носа к обонятельной луковице и грушевидной коре, что, вероятно, способствует развитию стойких обонятельных нарушений даже при сохранности обонятельного эпителия (так называемая центральная форма вирусной инфекции) [8]. Фактически обонятельный тракт является идеальным мостом между слизистой оболочкой носа и передним мозгом, связывающим их напрямую. Однако существует и иное мнение: возможно, вирус, проникший через слизистую оболочку носа и далее через обонятельный нерв и обонятельную луковицу, может достигать головного мозга через независимые от аксонального транспорта механизмы, вызывая воспалительную и демиелинизирующую реакции примерно через 7 дней после заражения [9]. Следует отметить, что у пациентов данной группы развитие вирусной инфекции сопровождается головными болями, преимущественно в лобной области.

Собственные данные

За период с июня 2020 по декабрь 2021 г. под нашим наблюдением находились 32 пациента в возрасте от 29 до 52 лет (21 мужчина и 11 женщин) без неврологических заболеваний с поствирусной аносмиией. Все 32 человека до момента обращения к нам получали топическую терапию, не давшую заметного эффекта. До начала ОРВИ все пациенты оценивали свою обонятельную функцию как отличную. У всех пациентов отмечалась гнусавость, а при передней риноско-

пии фиксировалась отечность тканей верхних отделов носа. У всех 32 пациентов при проведении компьютерной томографии выявлено тотальное заполнение решетчатой кости мягкотканной структурой. При проведении электроэнцефалографии ни у одного из 32 пациентов нарушений биоэлектрической активности мозга зафиксировано не было. При магнитно-резонансной томографии головного мозга с выведением медиобазальных отделов передней черепной ямки, медиобазальных отделов височной доли и гиппокампа ни у одного из пациентов изменений не выявили. Жалобы на полное отсутствие обоняния, дискомфорт в области корня носа, гнусавость и результаты субъективной ольфактометрии позволили установить диагноз кондуктивной аносмии.

Все пациенты (32 человека) получали Цефексим Экспресс (таблетки диспергируемые) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения бактерицидного действия, угнетающий синтез клеточной мембраны возбудителя (400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней).

Способ применения Цефексим Экспресс: таблетку необходимо проглотить, запивая достаточным количеством воды, или развести в воде и сразу после приготовления выпить полученную супензию с легким фруктовым вкусом. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Кроме того, в курс амбулаторного лечения включались анемизация верхних отделов слизистой оболочки носа и физиотерапия. Лечение все пациенты переносили хорошо, побочных эффектов не было зафиксировано.

По истечении недели все пациенты отмечали улучшение носового дыхания (несмотря на отсутствие данной жалобы при первичном обращении), исчезновение гнусавости, улучшение обоняния (стандартные запахи для оценки обоняния воспринимались «как отдаленные» и распознавались).

Таким образом у пациентов с бактериальными синуситами (фронтилит, этмоидит) на фоне эффективного лечения Цефексим Экспресс и улучшении клинических проявлений риносинусита было отмечено восстановление чувства обоняния.

Следует отметить преимущество антибактериальных препаратов в виде диспергируемых таблеток, связанное не только с удобством применения, но и повышенной биодоступностью, что объясняется увеличением абсорбции препарата в тонкой кишке [13]. Более полное и предсказуемое всасывание действующих веществ приводит к минимизации их остаточной концентрации в кишечнике и уменьшению раздражающего действия на его слизистую оболочку. Таким образом, antimикробные препараты в форме диспергируемых таблеток оказывают минимальное воздействие на микрофлору кишечника и обеспечивают хорошую переносимость лечения. С клинической точки зрения это означает, что лекарственная форма «таблетки диспергируемые» способствует снижению частоты развития и степени выраженности побочных реакций, в частности диареи и диспепсических расстройств [14].

Кроме того, препарат Цефиксим Экспресс в форме диспергируемых таблеток удобен для людей с затрудненным глотанием, в том числе старших возрастных групп и детей.

В последние годы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) при назначении антибактериальных препаратов внутрь рекомендует использовать диспергируемые таблетки, так как данная форма является оптимальной, она повышает безопасность лечения и приверженность пациентов врачебным рекомендациям [15].

В дальнейшем пациентам рекомендовалось в течение 3-4 месяцев самостоятельное проведение обонятельного тренинга: вдыхание по 20-30 секунд поочередно через правую и левую половину носа эфирных масел розы, эвкалипта, лимона, гвоздики, жасмина, апельсина и кофе (3-4 раза в сутки).

Сегодня признано, что обонятельная тренировка дает статистически высокоэффективные результаты и позволяет вернуть утраченное обоняние [10-13] пациентам без поражения периферического отдела обонятельного анализатора (без признаков риносинусита).

Обонятельный тренинг проводится одорантами высокой концентрации регулярно, на протяжении не менее 12-16 недель [16]. Примерно через 3-4 недели следует дополнить набор используемых пахучих веществ новыми. Лучший результат достигается при недавно возникшей аносмии или гипосмии. В любом случае обонятельный тренинг следует продолжать до 12 месяцев, поскольку ряд исследователей утверждают, что достоверный явный положительный эффект фиксируется на 16-56 неделе тренировок [16]. ■■■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Анатомия человека / Под ред. Сапина М. Р. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 2. С. 469.
[Human Anatomy / Pod red. Sapina M. R. M.: GEOTAR-Media, 2015. Т. 2. P. 469.]
- Краев А. В. Анатомия человека. Т. 2. М.: Медицина, 1978. С. 352.
[Krayev A. V. Human anatomy. T. 2. M.: Meditsina, 1978. S. 352.]
- Hannum M. E., Ramirez V. A., Lipson S. J., Herriman R. D., Toskala A. K., Lin C., et al. Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19 – Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis // Chem Senses. 2020; 45 (9): 865-874.
- European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polypsis Rhinology // Rhinology. 2012; 50 (1): 1-12.
- Савватеева Д. М., Лопатин А. С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом // Российская ринология. 2010; 2: 8-11.
[Savvateyeva D. M., Lopatin A. S. Diagnosis and treatment of olfactory dysfunction in patients with acute rhinosinusitis // Rossiyskaya rinologiya. 2010; 2: 8-11.]
- Димов Д. А. Нарушение обоняния при заболеваниях полости носа // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1978; 4: 75-76.
[Dimov D. A. Violation of smell in diseases of the nasal cavity // Zhurn. ushn., nos. i gorl. bol. 1978; 4: 75-76.]
- Seiden A. M. Postviral olfactory loss // Otolaryngologic Clinics of North America. 2004; 6 (37): 1159-1166.
- Doty R. L. Systemic diseases and disorders // Handbook of Clinical Neurology. 2019; 164: 361-387.
- Gu J., Gong E., Zhang B. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // Journal of Experimental Medicine. 2005; 3 (202): 415-424.
- Hummel T., Rissom K., Reden J., et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss // Laryngoscope. 2009; 119 (3): 496-499.
- Konstantinidis I., Tsakiroupolou E., Bekiaridou P., et al. Use of olfactory training in posttraumatic and postinfectious olfactory dysfunction // Laryngoscope. 2013; 123 (12): 85-90.
- Altundag A., Cayonu M., Kayabasoglu G., et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss // Laryngoscope. 2015; 125 (8): 1763-1766.
- Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs / [edited by] M. L. Grayson, S. E. Cosgrove, S. M. Crowe, W. Hope, J. S. McCarthy, J. Mills, J. W. Mouton and D. L. Paterson. Seventh edition. Taylor & Francis Group, 2018. 4891 p.
- Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020.
[Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the effectiveness and safety of antibiotic therapy. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020.]
- ВОЗ. Информационный бюллетень № 331. Ноябрь 2015 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).
[WHO. Newsletter No. 331. Noyabr' 2015 g (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).]
- Konstantinidis I., Tsakiroupolou E., Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post?infectious olfactory loss // Rhinology. 2016; 54 (2): 170-175.

Сведения об авторе:

Зайцева Ольга Владимировна, к.м.н., начальник научно-клинического отдела и заведующая отделением вестибулологии и отоневрологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, к. 2; o.v.zaytseva@yandex.ru

Information about the author:

Olga V. Zaytseva , MD, Head of the Scientific and Clinical Department and Head of the Department of Vestibulology and Otoneurology at the Federal State Budgetary Institution The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 123182, Moscow, Volokolamskoe shosse, 30 b. 2, o.v.zaytseva@yandex.ru

Поступила/Received 29.03.2022

Принята в печать/Accepted 31.03.2022

Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией

И. А. Демина¹, *doctor.demira@gmail.com*

А. Г. Комарова¹, *zambotk@botkinmoscow.ru*

М. В. Ильина¹, *maria467i@yandex.ru*

А. А. Плоскирева^{2, 3}, *Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com*

1 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени

С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

2 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской

национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства

здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

3 Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, За

Резюме. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 по-прежнему остается значимой для современной медицинской науки и практики. В условиях пандемии COVID-19 пациенты с сопутствующей патологией, в частности артериальной гипертензией, требуют особого внимания, так как являются одними из самых уязвимых групп при этой инфекции. Это также диктует необходимость соблюдения оптимизации диагностических и клинических подходов к оказанию помощи пациентам с этой патологией. В этой связи научный и практический интерес представляет изучение течения инфекционного процесса COVID-19 у больных артериальной гипертензией. На базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы находились под наблюдением 145 пациентов, перенесших COVID-19, у 91 из которых коронавирусная инфекция сочеталась с артериальной гипертензией, у 54 больных ее не было. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование и осуществлялось клиническое наблюдение в динамике. Течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией характеризуется развитием более тяжелых пневмоний (у 5,5% пациентов с артериальной гипертензией при компьютерной томографии диагностируются поражения легких более III степени) и более выраженной дыхательной недостаточности у большего числа пациентов (у 8,8% больных с артериальной гипертензией инфекция сопровождалась развитием дыхательной недостаточности II и более степени). У пациентов с артериальной гипертензией отмечались более высокие показатели С-реактивного белка, ферритина и глюкозы, при этом изменения в лейкоцитарной формуле были сопоставимы между группами. Динамика уровня постинфекционных антител класса IgG характеризовалась постепенным снижением их уровня в течение года, при этом у больных, у которых COVID-19 протекал на фоне артериальной гипертензии, отмечались в среднем более высокие показатели постинфекционных антител класса IgG в первые месяцы после перенесенной инфекции. Развитие новой коронавирусной инфекции у пациентов с сопутствующей патологией, в частности артериальной гипертонией, требует от врача особого внимания ввиду риска развития тяжелой формы COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, COVID-19, артериальная гипертония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, клинические особенности COVID-19.

Для цитирования: Демина И. А., Комарова А. Г., Ильина М. В., Плоскирева А. А. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 54-59. DOI:10.51793/OS.2022.25.4.010

Clinical features of coronavirus infection COVID-19 in patients with arterial hypertension

Irina A. Demina¹, *doctor.demira@gmail.com*

Anna G. Komarova¹, *zambotk@botkinmoscow.ru*

Maryya V. Ilyina¹, *maria467i@yandex.ru*

Antonina A. Ploskireva^{2, 3}, *Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com*

1 State Budgetary Healthcare Institution S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 5 2nd Botkin Ave., Moscow, 125284, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia

³ Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

Abstract. The COVID-19 coronavirus pandemic is significant for modern medical science and practice. Patients with concomitant pathology during the COVID-19 pandemic, in particular arterial hypertension, require special attention, as they are among the most vulnerable groups to this infection. This requires optimization of diagnostic and clinical approaches to helping patients with this pathology. In this regard, the study of the course of the infectious process COVID-19 in patients with hypertension is of scientific and practical interest. On the basis of the State Budgetary Healthcare Institution S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health 145 patients with COVID-19 were under observation, 91 of whom had a coronavirus infection combined with arterial hypertension, 54 patients had no arterial hypertension. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination and clinical follow-up in dynamics. The course of COVID-19 coronavirus infection in patients with arterial hypertension is characterized by the development of more severe pneumonia (in 5,5% of patients with hypertension, lung lesions are diagnosed with computed tomography of more than 3 degrees) and more pronounced respiratory failure in a larger number of patients (in 8,8% with hypertension, infection was accompanied by the development of respiratory failure of 2 or more degrees). Patients with hypertension had higher rates of CRP, ferritin and glucose, while changes in the leukocyte formula were comparable between the groups. The dynamics of the level of postinfectious IgG class antibodies was characterized by a gradual decrease in their level during the year, while in patients with COVID-19 occurring against the background of hypertension, higher rates of postinfectious IgG class antibodies were observed on average in the first months after infection. The development of coronavirus infection COVID-19 in patients with particular arterial hypertension requires special attention from the doctor, due to the risk of developing a severe form of infection.

Keywords: *SARS-CoV-2*, coronavirus infection, COVID-19, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, clinical features of COVID-19.

For citation: Demina I. A., Komarova A. G., Ilyina M. V., Ploskireva A. A. Clinical features of coronavirus infection COVID-19 in patients with arterial hypertension // Lechaschi Vrach. 2022; 4 (25): 54-59. DOI:10.51793/OS.2022.25.4.010

Глобальной проблемой мирового здравоохранения является артериальная гипертония (АГ). В общей популяции взрослого населения распространенность АГ составляет 30–45%. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ достигает 47%, среди женщин – 40%. Присоединение инфекционной патологии может влиять на течение АГ, а у больных с данной сопутствующей патологией клиническая картина инфекции может характеризоваться определенными особенностями, что наглядно показала пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19.

Вирус *SARS-CoV-2*, как и другие коронавирусы, пользуется типичными рецепторными механизмами для инвазии в клетку [1]. Связывание вируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) с участием сериновой протеазы – корецептора TMPRSS2, также предполагаемой вирусами гриппа, обуславливает расположенный на поверхности вирусной частицы спайк-белок. Используя этот механизм, вирус успешно проникает в клетку-мишень [2, 3]. Ключевым моментом эффективного заражения и последующего распространения вируса является связывание спайкового энзима с АПФ2-рецептором. Есть мнение, что их высокой аффинностью друг к другу также объясняется исключительная вирулентность *SARS-CoV-2* [4–6]. В свою очередь рецептор АПФ2 является одним из важнейших составляющих ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эта система играет ключевую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса [7, 8].

В научной литературе большое внимание уделяется изучению сопутствующих заболеваний у больных НКИ как дополнительных факторов риска тяжелого течения болезни и развития ее осложнений. Так, имеются данные о том, что при наличии бронхолегочных заболеваний повышается вероятность неблагоприятного течения COVID-19 [9, 10].

Предполагается, что большая концентрация рецепторов АПФ2 в сосудистой стенке, перицитах и миокарде и дисфункция РААС/АПФ2 под воздействием вируса *SARS-CoV-2* имеют важное патогенетическое значение в развитии патологии сердечно-сосудистой системы при COVID-19 [11–13]. О высокой частоте повреждения миокарда у пациентов с тяжелой формой COVID-19 говорят результаты одного из ретроспективных исследований [14].

Описан клинический случай кардиомиопатии такоцубо в остром периоде COVID-19 с типичной электро- и эхокардиографической картиной (ЭКГ и ЭхоКГ), с отсутствием поражения коронарных артерий по данным коронарографии. Случай имел признаки миокардита, подтвержденные по результатам эндомиокардиальной биопсии [15]. Также имеются случаи развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в результате однососудистого и многососудистого тромбоза коронарных артерий у больных COVID-19 [16]. При коронарографии выявлены тромботические массы, окклюзирующие и неокклюзирующие просвет различных коронарных артерий (передней нисходящей артерии и правой коронарной) [17]. Также описан случай многососудистой спонтанной диссекции коронарных артерий у больного на 18-е сутки от начала заболевания COVID-19. Диагностирована диссекция 2А типа нескольких ветвей передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии, что явилось причиной развития неатеросклеротического инфаркта миокарда нижнебоковой и верхушечной стенки левого желудочка [18].

Имеющиеся на настоящий момент данные о течении НКИ у больных с АГ противоречивы. Так, анализ публикаций показывает, что ряд авторов считает, что распространенность тяжелых форм COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и летальность у пациентов с АГ выше, чем у пациентов без нее. На основании этих данных предлагается рассматривать АГ как независимый

фактор риска степени тяжести течения COVID-19 [18-23]. В то же время результаты одного из проведенных французских исследований показали, что наличие АГ не оказывает влияния на тяжесть течения COVID-19 и, следовательно, не требует более частого применения искусственной вентиляции легких во время стационарного лечения такой категории пациентов [24].

Последующие результаты множественного анализа показывают, что возраст ≥ 50 лет, наличие АГ и мужской пол выступают как независимые факторы риска негативного течения и необходимости госпитализации при COVID-19 [25]. Необходимо учитывать, что пациенты с более тяжелыми формами COVID-19 и АГ могут быть более уязвимыми к повреждающему действию *SARS-CoV-2* в силу возрастных особенностей иммунной системы [26]. Следует отметить, что у страдающих АГ часто имеется большее количество сопутствующих заболеваний, также способных влиять на течение инфекционного процесса [27].

Центр по контролю и профилактике заболеваний не включил АГ в список факторов риска, способных повлиять на степень тяжести COVID-19 [28]. Это связано с тем, что в настоящее время нет четких доказательств, подтверждающих роль АГ как независимого фактора риска развития тяжелого течения или смерти от инфекции COVID-19 [29].

В условиях пандемии COVID-19 пациенты с сопутствующей патологией, в частности АГ, требуют особого внимания со стороны врача, так как относятся к одной из самых уязвимых групп, что определяет научный и практический интерес к изучению течения инфекционного процесса COVID-19 у больных с АГ.

В связи с этим целью настоящего наблюдения было установление особенностей клинических и лабораторных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с АГ.

Пациенты и методы исследования

На базе ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина находились под наблюдением 152 пациента, перенесших COVID-19, у 98 из которых НКИ сочеталась с АГ (1-я группа), а у 54 больных АГ не было (2-я группа).

Критерий включения пациентов в 1-ю группу – установленный диагноз коронавирусной инфекции COVID-19; наличие АГ I-II стадии (степень 1-3); возможное наличие сопутствующих заболеваний (нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение не более II степени, а также иные заболевания, не способные изменить течение АГ); подписанное добровольное информированное согласие. Для пациентов 2-й группы критерии включения были те же, за исключением наличия установленного диагноза АГ.

Критерий невключения пациента в наблюдение: наличие факторов, способных изменить течение АГ, в том числе вторичная АГ, бронхобструктивный синдром, ожирение III степени; тиреотоксикоз; клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; участие пациента в клинических исследованиях лекарственных препаратов в течение последних 6 месяцев.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, включая показатели глюкозы и гликозилированного гемоглобина, ферритин, общий и С-реактивный белок (СРБ), исследование гормонов щитовидной железы

(ТТГ) и коагулограммы, включая D-димер). Оценку динамики постинфекционного иммунитета проводили в течение 12 месяцев после COVID-19 методом иммуноферментного анализа с определением титра IgG к *SARS-CoV-2* в ед/мл с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Mindray (производство – Китай) и инструментальных методов обследования (ЭКГ, суточный мониторинг АД) с оценкой клинической картины COVID-19 и течения АГ

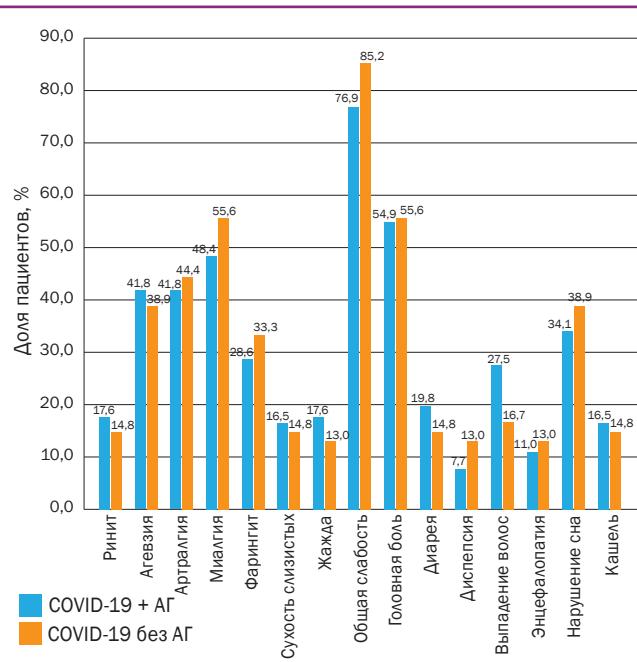


Рис. 1. Сравнительный анализ клинических данных в группах пациентов, перенесших COVID-19 – клинические проявления коронавирусной инфекции [составлено авторами] / Comparative analysis of clinical data in groups of patients who underwent COVID-19 – clinical manifestations of coronavirus infection [compiled by the authors]

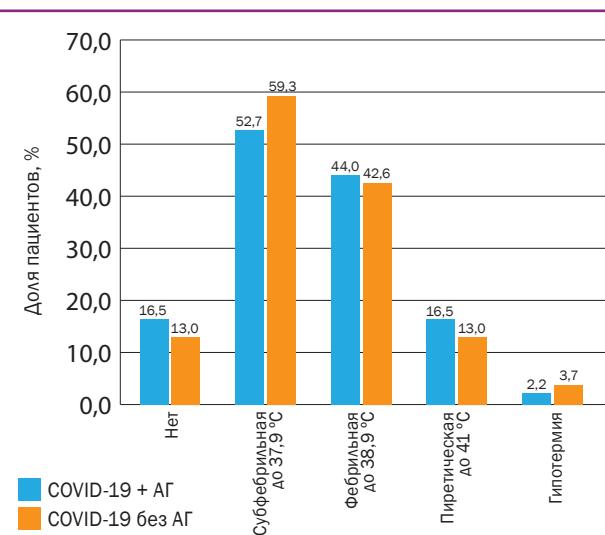


Рис. 2. Сравнительный анализ клинических данных в группах пациентов, перенесших COVID-19 – характеристика лихорадочной реакции [составлено авторами] / Comparative analysis of clinical data in groups of patients who underwent COVID-19 – characteristics of a febrile reaction [compiled by the authors]

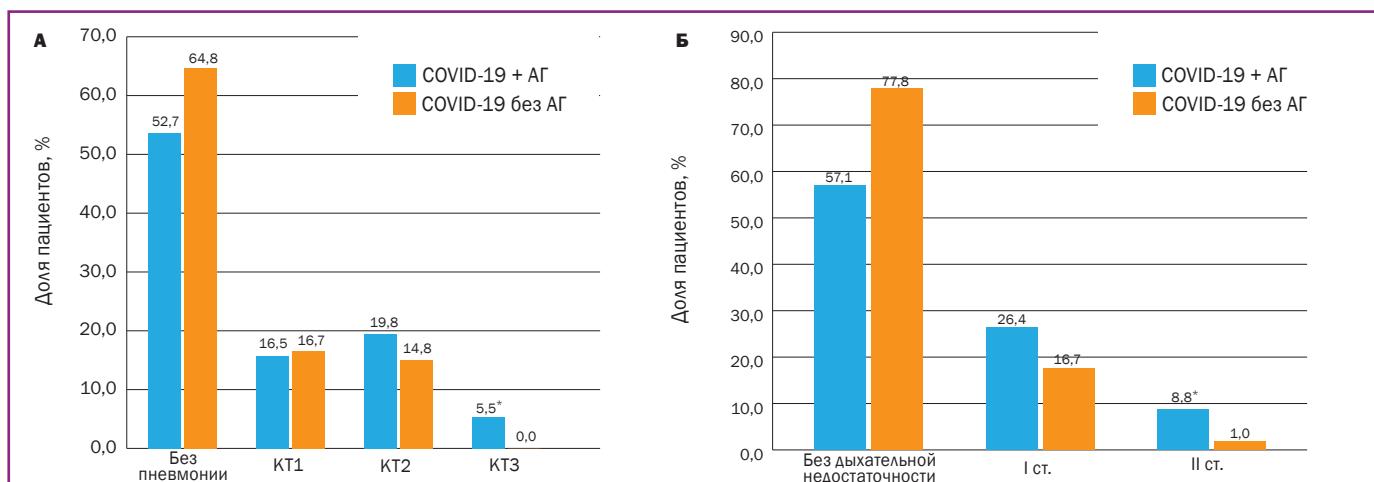


Рис. 3. Характеристика поражений нижних дыхательных путей (А) и дыхательной недостаточности (Б) (* $p < 0,05$) [составлено авторами] / Characteristics of lower respiratory tract lesions (A) and respiratory failure (B) (* $p < 0,05$) [compiled by the authors]

в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции НКИ.

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21-96 с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал оценку количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me), 95% доверительного интервала (ДИ). Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критерию для связанных и несвязанных выборок или по непараметрическим критериям. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [30].

Результаты собственных исследований

Тяжелая форма коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще наблюдалась у пациентов с отягощенным АГ преморбидным фоном (32 человека – 32,7%) по сравнению с группой пациентов, у которых АГ не было (10 человек – 18,5%) ($p < 0,05$).

Вирус *SARS-CoV-2* преимущественно распространяется аэрогенно, поэтому дыхательные пути (области носа, носоглотки или ротоглотки) являются входными воротами инфекции, поражение данных органов отмечается в дебюте инфекции [31]. Сравнительный анализ клинических симптомов, характерных для интоксикационного синдрома, в том числе лихорадочной реакции, а также поражения верхних дыхательных путей и органов желудочно-кишечного тракта, в группах сравнения показал отсутствие значимой разницы (рис. 1, 2).

Частота развития такой клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19, как пневмония, в группах сравнения достоверно не различалась: у пациентов с АГ она составила 44,9% (44 человека), без АГ – 35,2% (19 человек) ($p > 0,05$). Однако в ходе проведенного наблюдения обнаружилось, что у пациентов с АГ достоверно чаще развиваются

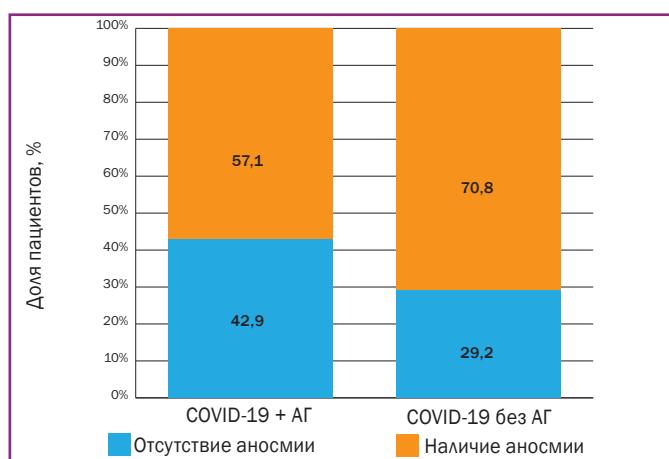


Рис. 4. Сравнительный анализ клинических данных в группах пациентов, перенесших COVID-19, – наличие аносмии (* $p < 0,05$) [составлено авторами] / Comparative analysis of clinical data in groups of patients who underwent COVID-19 – the presence of anosmia (* $p < 0,05$) [compiled by the authors]

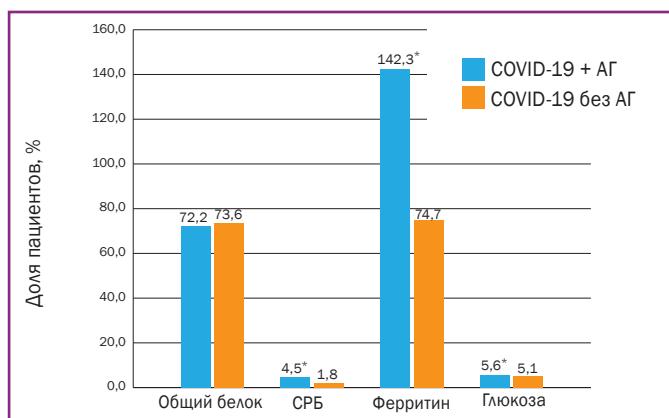


Рис. 5. Сравнительный анализ лабораторных данных в группах пациентов, перенесших COVID-19 (* $p < 0,05$) [составлено авторами] / Comparative analysis of laboratory data in groups of patients who underwent COVID-19 (* $p < 0,05$) [compiled by the authors]

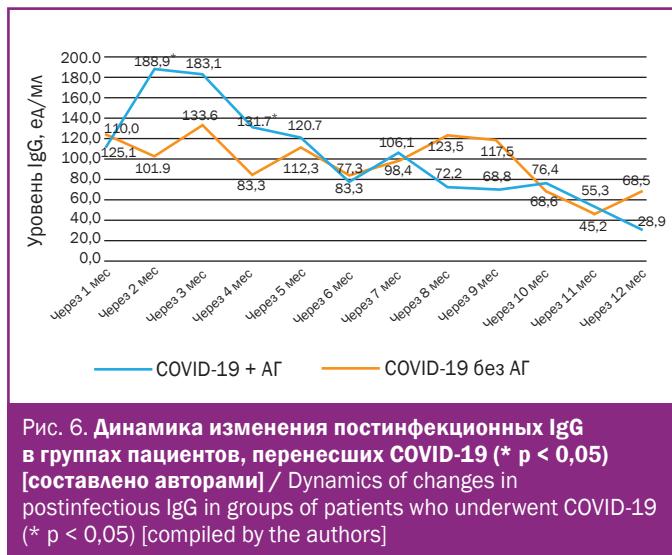


Рис. 6. Динамика изменения постинфекционных IgG в группах пациентов, перенесших COVID-19 (* p < 0,05) [составлено авторами] / Dynamics of changes in postinfectious IgG in groups of patients who underwent COVID-19 (* p < 0,05) [compiled by the authors]

более тяжелые формы пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ). Также в этой группе пациентов достоверно чаще развивалась более высокая степень дыхательной недостаточности (рис. 3).

Одной из отличительных особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 является развитие аносмии, клинические проявления которой принципиально отличаются от наблюдаемых симптомов снижения обонятельной функции при других острых респираторных инфекциях. В настоящем наблюдении такой симптом, как аносмия, достоверно чаще встречался в группе пациентов, у которых преморбидный фон не был отягощен АГ (рис. 4).

Проведенный анализ данных лабораторного обследования показал, что показатели гемограммы в группах достоверно не отличались. В то же время показатели уровня СРБ, ферритина и глюкозы были выше в группе пациентов с АГ и отличались достоверно (рис. 5).

Динамика изменения уровня постинфекционного иммуноглобулина G к *SARS-CoV-2*, проводившаяся методом иммуноферментного анализа, характеризовалась постепенным снижением их уровня в течение года, при этом у больных, у которых COVID-19 протекал на фоне АГ, отмечались в среднем более высокие показатели постинфекционных антител класса IgG в первые месяцы после перенесенной инфекции (рис. 6).

При динамическом наблюдении пациентов в период реконвалесценции НКИ было установлено, что в 54,1% случаев (53 человека) течение АГ после перенесенной инфекции не менялось, у 14,3% пациентов (14 человек) отмечалось снижение АД, у 4 больных этой группы даже стало возможным снижение доз антигипертензивных препаратов. У 31,6% пациентов (31 человек) течение АГ приобрело прогрессирующий характер, что потребовало коррекции терапии АГ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что НКИ у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией не сопровождается повышенным риском развития поражения нижних дыхательных путей, однако в случае развития пневмонии она характеризуется развитием более тяжелых форм по степени поражения легочной ткани и более выраженной дыхательной недостаточностью. В периоде реконвалесценции COVID-19 пациенты с АГ требуют динамического наблюдения, так как у трети больных отмечается прогрессирование данного заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Li W., Moore M., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003; 426: 450-454. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
- Lan J., Ge J., Yu J., et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // Nature. 2020; 581: 215-220. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
- Walls A. C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // Cell. 2020; 181: 281-292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
- Li F., Li W., Farzan M., Harrison S. C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // Science. 2005; 309: 1864-1868. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1116480>.
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // Cell. 2020; 181 (4): 894-904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- Lei C., Qian K., Li T., Zhang S., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig // Nat Commun. 2020; 11 (1): 2070. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16048-4>.
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // Circ Res. 2000; 87: E1-9. DOI: [10.1161/01.res.87.5.e1](https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1).
- Santos R. A. S., Sampaio W. O., Alzamora A. C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) // Physiological Reviews. 2018; 98 (1): 505-553. DOI: [10.1152/physrev.00023.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016).
- Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алексин М. Н., Ключников И. В. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020; 12 (25): 121-133. [Golukhova Ye. Z., Slivneva I. V., Rybka M. M., Mamalyga M. L., Alekhin M. N., Klyuchnikov I. V. i dr. Pulmonary hypertension as a risk factor for adverse outcomes in patients with COVID -19 // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2020. T. 25, № 12. P. 121-133.]
- Самсонова М. В., Михалева Л. М., Зайратьянц О. В., Варясин В. В., Быканова А. В., Мишинев О. Д. и др. Патология легких при COVID-19 в Москве // Архив патологии. 2020; 4 (82): 32-40. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>. [Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Zayrat'yants O. V., Varyasin V. V., Bykanova A. V., Mishnev O. D. i dr. Pulmonary pathology in COVID-19 in Moscow // Arkhiv patologii. 2020. T. 82, № 4. P. 32-40.]
- Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury // Virologica Sinica. 2020; 35 (3): 256-258. DOI: [10.1007/s12250-020-00205-6](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6).
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M., Lely A., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // The Journal of Pathology. 2004; 203 (2): 631-637. DOI: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570).
- Alcocer-Díaz-Barreiro L., Cossío-Aranda J., Verdejo-Paris J., Odinde-Los-Ríos M., Galván-Oseguera H., Álvarez-López H. et al. COVID-19 and the renin, angiotensin, aldosterone system. A complex relationship // Arch. Cardiol. Mex. 2020. Vol. 90, suppl. P. 19-25. DOI: <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000063>.
- Shi S., Qin M., Cai Y., Liu T., Shen B., Yang F. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 // European Heart Journal. 2020; 41 (22): 2070-2079. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa408](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408).

15. *Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., Villatore A., Vignale D.* et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // European Heart Journal. 2020; 41 (19): 1861-1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286.
16. *Ueki Y., Otsuka T., Windecker S., Räber L.* ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // European Heart Journal. 2020; 41 (22): 2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399.
17. *Dominguez-Erquicia P., Dobarro D., Raposeiras-Roubín S., Bastos Fernandez G., Iñiguez-Romo A.* Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia // European Heart Journal. 2020; 41 (22): 2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa393.
18. *Fernandez Gasso L., Maneiro Melon N. M., Sarnago Cebada F., Solis J., Garcia Tejada J.* Multivessel spontaneous coronary artery dissection presenting in a patient with severe acute SARS-CoV-2 respiratory infection // European Heart Journal. 2020; 41 (32): 3100-3101. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa400.
19. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z.* et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // The Lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
20. *Dong E., Du H., Gardner L.* An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time // The Lancet Infectious Diseases. 2020; 20 (5): 533-534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
21. *Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J. M., Masoumi A.* et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease // Circulation. 2020; 141 (20): 1648-1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.04694.
22. *Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y.* et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020; 146 (1): 110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
23. *Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q.* et al. Obesity and CO-VID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China // Diabetes Care. 2020; 43 (7): 1392-1398. DOI: 10.2337/dc20-0576.
24. *Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A.* et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // Obesity. 2020; 28 (7): 1195-1199. DOI: 10.1002/oby.22831.
25. *Shi Y., Yu X., Zhao H., Wang H., Zhao R., Sheng J.* Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan // Critical Care. 2020; 24 (1): 108. DOI: 10.1186/s13054-020-2833-7.
26. *Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S.* et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // JAMA Internal Medicine. 2020; 180 (7): 934-43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
27. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 10 June 2020. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> (дата обращения: 18.02.2022).
28. Centers for Disease Control and Prevention. People at Increased Risk for Severe Illness. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html> (дата обращения: 18.02.2022).
29. *Shibata S., Arima H., Asayama K., Hoshide S., Ichihara A., Ishimitsu T.* et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19 // Hypertension Research. 2020; 43 (10): 1028-1046. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0.
30. *Petri A., Сэбин К.* Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. 169 с.
- [A. Petri, K. Sebin. Visual medical statistics. M.: GEOTAR-MED, 2010. P. 16.]
31. *Al-Swiahb J. N., Motiwala M. A.* Upper respiratory tract and otolaryngological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systemic review // SAGE Open Med. 2021 May 20; 9: 20503121211016965. DOI: 10.1177/20503121211016965. PMID: 34094558; PMCID: PMC8141987.

Сведения об авторах:

Демина Ирина Алексеевна, врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; doctor.demira@gmail.com

Комарова Анна Григорьевна, заместитель главного врача по медицинской части (по Региональному сосудистому центру) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; zambotk@botkinmoscow.ru

Ильина Мария Валерьевна, врач функциональной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; maria467i@yandex.ru

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antonina@ploskireva.com

Information about the authors:

Irina A. Demina, Doctor of the State Budgetary Healthcare Institution S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 5 2nd Botkin Ave., Moscow, 125284, Russia; doctor.demira@gmail.com

Anna G. Komarova, Deputy Chief Medical Officer (Regional Vascular Center) at the State Budgetary Healthcare Institution

S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 5 2nd Botkin Ave., Moscow, 125284, Russia; zambotk@botkinmoscow.ru

Maria V. Ilina, Doctor of functional diagnostics of the State Budgetary Healthcare Institution S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 5 2nd Botkin Ave., Moscow, 125284, Russia; maria467i@yandex.ru

Antonina A. Ploskireva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics with infectious diseases in children of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russia; Deputy Director for Clinical Work of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antonina@ploskireva.com

Поступила/Received 24.03.2022

Принята в печать/Accepted 28.03.2022

Экономические аспекты реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами при помощи эпитезов (эктопротезов)

А. А. Халапян¹⁻³, ORCID: 0000-0001-5414-7217, halapyan_amaliya@mail.ru

¹ Общество с ограниченной ответственностью Клиника профессора Николаенко; 660127, Россия, Красноярск, ул. Мате Залки, 19

² Медико-производственный центр «Эпитетика»; 660127, Россия, Красноярск, ул. Мате Залки, 7

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме. Целью настоящего исследования явилось рассмотрение экономических аспектов реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами, осуществляемой на базе Клиники профессора Николаенко, Медико-производственного центра «Эпитетика», г. Красноярск, и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского, при поддержке Красноярского краевого фонда науки. Челюстно-лицевые дефекты могут быть вызваны травмами или быть врожденными, однако до 80% лицевых дефектов являются последствиями новообразований в области головы и шеи и их хирургического удаления. Для восстановительной терапии сорока двух пациентов, страдающих дефектами челюстно-лицевой области, были изготовлены эпитезы различной конструкции. В качестве материала использовались силиконовые эластомеры с применением CAD/CAM-технологий. Фиксация эпитеза осуществлялась с использованием специальных адгезивных материалов и магнитных аттачментов. Возраст пациентов варьировал от 11 до 77 лет, из них 27 мужчин (64,3%) и 15 (35,7%) женщин. Проведенные исследования показали хорошие результаты восстановления челюстно-лицевых дефектов с эстетической и функциональной точки зрения. С учетом индивидуального подхода для каждого изготовленного эпитеза, а также из-за высокой стоимости используемых материалов (титановые имплантаты, мезоструктура, медицинский силикон и прочее) стоимость одной реабилитации пациента может составлять более 1500 тыс. руб. в зависимости от типа эпитеза и метода фиксации. Специалистами Медико-производственного центра «Эпитетика» разработана и запатентована универсальная система фиксации эпитеза отечественного производства с полным импортозамещением материалов и работ. Данный подход позволяет снизить себестоимость систем реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами с помощью эпитезов более чем на 30%, при этом стоимость не зависит от курса валют, западных санкций и политической обстановки в мире. Оптимальным вариантом является включение полного комплекса реабилитации в перечень услуг фонда обязательного медицинского страхования России.

Ключевые слова: эпитетика, челюстно-лицевые дефекты, реабилитация, высокотехнологичная помощь, адгезивная фиксация, магнитная фиксация, универсальная система фиксации эпитезов, экономическая составляющая реабилитации, импортозамещение, медицинский силикон.

Для цитирования: Халапян А. А. Экономические аспекты реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами при помощи эпитезов (эктопротезов) // Лечебный Врач. 2022; 4 (25): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.011

Economic aspects of rehabilitation of patients with maxillofacial defects using epithesis (ectoprostheses)

Amalya A. Khalapyan¹⁻³, ORCID: 0000-0001-5414-7217, halapyan_amaliya@mail.ru

¹ Clinic of Professor Nikolayenko, Limited Liability Company; 19 Mate Zalki str., Krasnoyarsk, 660127, Russia

² Medical Production Center Epitetika; 7 Mate Zalki str., Krasnoyarsk, 660127, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The purpose of this study was to consider the economic aspects of the rehabilitation of patients with maxillofacial defects carried out on the basis of the Clinic of Professor Nikolaenko, the Medical and Production Center Epitetika, Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after. A. I. Kryzhanovsky, with the support of the Krasnoyarsk regional science fund. Maxillofacial defects can be caused by trauma or be congenital, but up to 80% of facial defects are the consequences of neoplasms in the head and neck and their surgical removal. For the rehabilitation therapy of forty-two patients suffering from defects in the maxillofacial region, epitheses of various designs were made. Silicone elastomers were used as a material using CAD/CAM technologies. Epithesis was fixed using special adhesive materials and magnetic attachments. The age of the patients ranged from 11 to 77 years, including

27 men (64,3%) and 15 (35,7%) women. The conducted studies have shown good results in the restoration of maxillofacial defects from an aesthetic and functional point of view. Taking into account the individual approach for each manufactured epiphysis, as well as due to the high cost of the materials used (titanium implants, mesostructure, medical silicone, etc.), the cost of one patient's rehabilitation can be more than 1,500 thousand rubles. depending on the type of epiphysis and method of fixation. Specialists of the Medical and Production Center Epithetika developed and patented a universal system for fixing the epiphysis of domestic production with full import substitution of materials and works. This approach allows to reduce the cost of rehabilitation systems for patients with maxillofacial defects using epiphyses by more than 30%. At the same time, the cost does not depend on the exchange rate, Western sanctions and the political situation in the world. The best option is to include a full range of rehabilitation in the list of services provided by the Russian Compulsory Medical Insurance Fund.

Keywords: epiphysis, maxillofacial defects, rehabilitation, high-tech assistance, adhesive fixation, magnetic fixation, universal epiphysis fixation system, economic component of rehabilitation, import substitution, medical silicone.

For citation: Khalapyan A. A. Economic aspects of rehabilitation of patients with maxillofacial defects using epiphysis (ectoprostheses) // Lechashi Vrach. 2022; 4 (25): 60-63. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.011

Челюстно-лицевые дефекты (ЧЛД) могут быть вызваны травмами или быть врожденными, однако до 80% таких дефектов являются последствиями новообразований в области головы и шеи и их хирургического удаления [1-3]. Опухоли, как правило, обнаруживаются на ранней стадии во время стандартных исследований и с помощью современных методов визуализации. При резекции опухолей поврежденную полость часто можно закрыть и восстановить за один сеанс. Однако рецидив не является чем-то необычным. После нескольких последующих резекций конечным результатом является обширный дефект, который не всегда можно удовлетворительно и эстетически скрыть при помощи пластической хирургии. В этих случаях лицевой протез, как правило, выполненный из гибкого силикона, служит съемной перспективной временной мерой [4-7]. Это позволяет наблюдать дефектную область с прямой визуализацией в течение контрольного периода от 3 до 5 лет. Такой контрольный период представляется целесообразным, поскольку восстановление с помощью пластической хирургии после возможного рецидива бывает более продолжительным и не всегда дает желаемый результат, так как в процессе лечения онкологических заболеваний часто прибегают к химио- и лучевой терапии, что сильно снижает регенеративные свойства ткани, из-за чего шансы на нормальное заживание после пластической операции сильно снижаются [8]. В таких случаях реабилитация при помощи эпитезов может быть применена как временное решение, пока пациент ждет восстановления регенеративных функций, стоит на очереди на пластическую операцию (или ожидает достижения совершеннолетнего возраста), либо в случаях, когда пластическая операция не дала желаемого результата или не представляется возможной. Кроме того, функция эпитеза заключается в воссоздании нормальной внешности. Благодаря эстетическому восстановлению имеющихся дефектов лица пациент может вернуть себе снизившуюся в результате заболевания самооценку и чувство собственного достоинства [9-11].

Для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по реабилитации пациентов с врожденными и приобретенными ЧЛД необходимо создание единой, базирующейся на принципах преемственности, системы оказания лечебно-профилактической и реабилитационной помощи больным. Одной из проблем является высокая стоимость реабилитации при слабом развитии механизма и практики финансирования экзопротезирования за счет средств фондов обязательного медицинского страхования (ФОМС) и социального страхования (ФСС), важной составляющей которой является дефицит отечественных систем реабилитации и материалов.

Целью настоящего исследования явилось рассмотрение экономических аспектов реабилитации пациентов с ЧЛД, осуществляющейся на базе Клиники профессора Николаенко, Медико-

производственного центра «Эпитетика», г. Красноярск (далее МПЦ «Эпитетика») и Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А. И. Крыжановского.

Материалы и методы исследования

За 4 года специалистами МПЦ «Эпитетика» при поддержке Красноярского краевого фонда науки были изготовлены эпитезы различной конструкции для восстановительной терапии 42 пациентов с дефектами челюстно-лицевой области различной протяженности. Возраст пациентов варьировал от 11 до 77 лет, среди них было 27 мужчин (64,3%) и 15 (35,7%) женщин.

Изготовление эпитезов является сложным процессом, в котором можно выделить 4 основных этапа:

- 1) снятие слепков и создание 3D-модели места дефекта;
- 2) создание черновых восковых моделей, индивидуализация, первая примерка;

3) отливка эпитеза из силикона, первоначальная косметическая обработка;

4) последующие примерки, косметическая доводка, фиксация.

В качестве материала использовались силиконовые эластомеры с применением CAD/CAM-технологий [12]. Фиксация эпитеза осуществлялась с использованием специальных адгезивных материалов и магнитных аттачментов.

Специалистами МПЦ «Эпитетика» разработана и запатентована универсальная система фиксации эпитеза (рис. 1), которая состоит из:

- мезоструктуры;
- костных фиксаторов;



Рис. 1. Набор универсальной системы фиксации эпитеза МПЦ «Эпитетика» [предоставлено автором] / A set of a universal epiphysis fixation system of the MPC Epithetika [provided by the author]

Актуальная тема

- грибовидных аттачментов;
- магнитных аттачментов.

Универсальная система фиксации эпитеза включает промежуточный элемент, выполненный в форме решетчатой пластины (мезоструктура) с отверстиями с унифицированной резьбой для крепления к костной ткани черепа, а также для установки магнитного и грибовидного аттачментов. Магнитный аттачмент выполнен с неодимовым магнитом и заключен в титановый корпус с граненой внешней поверхностью. На внутренней части лицевого эпитеза выполнены ответные части для магнитных аттачментов с установленным в каждой из них неодимовым магнитом, а также выемки грибовидной формы, соответствующие грибовидным аттачментам. Для изготовления аттачментов, производство которых локализовано на базе АО НПП Радиосвязь ГК РОСТЕХ, применялся распространенный в медицине титановый сплав ВТ1-0.

Результаты

Проведенные исследования показали хорошие результаты восстановления ЧЛД с эстетической и функциональной точки зрения. Клинические случаи протезирования ушной раковины и глазницы показаны на рис. 2 и 3.

Качество интеграции и срок службы эктопротезов челюстно-лицевой области связаны с топографией дефекта, методом фиксации и применяемыми материалами. Наибольшее количество – 10 (62%) эпитезов с магнитной фиксацией – было установлено для устранения тотального дефекта уха и носа (рис. 4).

С учетом индивидуального подхода для каждого изготовленного эпитеза, а также из-за высокой стоимости используемых материалов (титановые имплантаты, мезоструктура, медицинский силикон и прочее), цена одной реабилитации пациента может составлять более 1,5 млн руб. в зависимости от типа эпитеза и метода фиксации.

Фиксация эпитеза может быть реализована двумя методами: адгезивным и мезоструктурным. Стоимость адгезивного метода складывается из ежедневно обновляемого слоя адгезивного материала, расход которого зависит от размера эпитеза и области

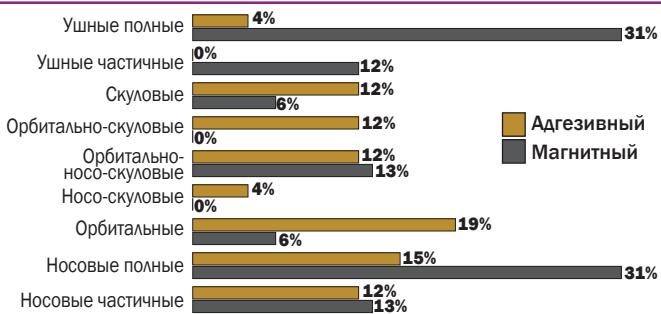


Рис. 4. Распределение пациентов по зонам установки и способу крепления эпитезов [данные получены автором] / Distribution of patients by placement area and method of epithesis attachment [data obtained by the author]

ЧЛД пациента и может составлять от одного флакона в 2 года до трех флаконов в год (масса адгезива в одном флаконе – 30 г).

Мезоструктурные элементы представляют собой решетки, костные фиксаторы и аттачменты из медицинского титана. Стоимость складывается из стоимости материала, его обработки, а также стоимости операции по установке имплантатов и постоперационной реабилитации. По статистическим данным общая стоимость данного метода фиксации может составлять 500 тыс. руб. и более без учета стоимости эпитеза.

Высокая стоимость комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий в сумме со сравнительно небольшим количеством потенциальных пациентов приводит к дефициту предложений на рынке. В табл. указаны стоимость реабилитации с установкой эпитеза с помощью систем VistaFix в сравнении с Универсальной системой фиксации эпитезов МПЦ «Эпитетика».

В ходе проведенной работы была разработана система фиксации эпитеза отечественного производства с полным импортозамещением материалов и работ. Данный подход позволяет снизить себестоимость систем реабилитации пациентов с ЧЛД с помощью эпитезов более чем на 30%, при этом стоимость не зависит от курса валют, западных санкций и политической обстановки в мире. Однако, несмотря на вышеперечисленные плюсы, стоимость производства системы реабилитации остается достаточно высокой, что сказывается на конечной стоимости продукта. Целевая группа пациентов не может самостоятельно оплачивать дорогостоящие операции, а сбор средств с помощью благотворительных фондов и частных инвесторов приводит к образованию долгих очередей на проведение реабилитационных процедур. В случаях сложного комбинированного протезирования часто требуется комплекс мероприятий, таких как стоматологическая санация, изготовление внутриротовых конструкций, услуги разных специалистов, которые не включены в программу реабилитации.

На первый взгляд, комплексный подход, включающий помимо восстановления дефекта сопутствующие медицинские услуги (стоматологическая санация, консультации ЛОР-врача, психолога, дерматолога и других специалистов), еще больше увеличивает конечную стоимость реабилитации одного пациента, однако делает ее более привлекательной для большего числа клинических центров, занимающихся областью головы и шеи. Оптимальным вариантом является включение полного комплекса реабилитации в перечень услуг ФОМС РФ. Данный шаг не только позволит целевой группе пациентов быстрее добиться возможности включения в программу реабилитации, но и даст толчок к более интенсивному развитию данных технологий в России, поскольку на сегодняшний день ограничивающими факторами являются стоимость и затянутость бюрократических процедур.



Рис. 2. Комбинированный эпитез глазницы на адгезивной фиксации [предоставлено автором] / Combined eye socket epithesis on adhesive fixation [provided by the author]



Рис. 3. Эпитез уха на магнитной системе фиксации МПЦ «Эпитетика» [предоставлено автором] / Epithesis of the ear on the magnetic fixation system of the MPC Epithetika [provided by the author]

Таблица

Сравнение стоимости хирургического протетического этапа реабилитации пациентов с ЧЛД [данные получены автором] / Comparison of the cost of the surgical prosthetic stage of rehabilitation of patients with MFD [data obtained by the author]

Вид конструкции	Аттачменты	Стоимость, тыс. руб.					
		VistaFix			Система МПЦ «Эпитетика»		
		Хирургический этап	Протетика	Итого	Хирургический этап	Протетика	Итого
Носовой	2 магнитных	500	350	850	400	350	750
Ушной	2 магнитных	500	270	770	400	270	670
Окологлазничной области	3 магнитных	650	420	1070	470	420	890
Комбинированный	4 магнитных	800	500	1300	500	500	1000

Заключение

Таким образом, для распространения методов реабилитации пациентов с ЧЛД с помощью эпитезов важным является экономический фактор, а именно:

- снижение себестоимости эпитезов и мезоструктурных титановых элементов за счет импортозамещения;
- финансовая поддержка организаций, реализующих данные методы, со стороны государственных органов управления, а также частных и институциональных инвесторов;
- включение в программу ФОМС хирургического этапа реабилитации по установке мезоструктур пациенту и сопутствующих медицинских услуг;
- распространение информации о возможности прохождения реабилитации с помощью эпитезов среди пациентов с ЧЛД и медицинских центров разных форм собственности с соответствующей специализацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Козлов В. А., Матчин А. А. Проблема реабилитации больных раком органов полости рта // Институт стоматологии. 2014; 1 (62): 34-37. [Kozlov V. A., Matchin A. A. Issues of Rehabilitation for Oral Cavity Cancer // Institute of Dentistry. 2014; 1 (62): 34-37. (In Russ.)]
2. Пустовая И. В., Енгабарян М. А., Светицкий П. В. и др. Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией // Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (2): 22-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-3>. [Pustovaya I. V., Engabaryan M. A., Svetitskij P. V. et al. Orthopedic treatment in cancer patients with maxillofacial pathology // South Russian Journal of Cancer. 2021; 2 (2): 22-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-3> (In Russ.)]
3. Черезова Н. И. Сложности выбора остеофиксации эпитеза при тотальном дефекте челюстно-лицевой области // Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021; 3 (51): 98-101. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.DENT.4>. [Tcherezova N. I. Choice of osteofixation of epithesis in total defect of the maxillofacial region // Bulletin of the Medical Institute Reaviz. Rehabilitation, Doctor and Health. 2021; 3 (51): 98-101. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.DENT.4> (In Russ.)]
4. Антонова И. Н., Калакуцкий Н. В., Веселова К. А. и др. Характеристика протетических материалов для протезов лица (обзор) // Институт стоматологии. 2019; 1 (82): 94-97. [Antonova I. N., Kalakutsky N. V., Veselova K. A. et al. Properties of materials for craniofacial prostheses // Institute of Dentistry. 2019; 1 (82): 94-97. (In Russ.)]
5. Farook T. H., Jamayet N. B., Abdullah J. Y. et al. A systematic review of computerized tools and digital techniques used to fabricate nasal, auricular, orbital, and ocular prostheses for facial defect rehabilitation // J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2020; 121 (3): 268-277. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.10.003.
6. Unkovskiy A., Spintzyk S., Brom J., et al. Direct 3D printing of silicone facial prostheses: A preliminary experience in digital workflow // J Prosthet Dent. 2018; 120 (2): 303-308. DOI: 10.1016/j.jprostdent.2017.11.007.
7. Powell S. K., Cruz R. L. J., Ross M. T. et al. Past, present, and future of softtissue prosthetics: advanced polymers and advanced manufacturing // Adv. Mater. 2020; 32: 2001-2122. DOI: 10.1002/adma.202001122.
8. Арутюнов С. Д., Леонтьев В. К., Цимбалистов А. В. и др. Профессиональные риски хирургического и ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами лица и челюстей (обзор литературы) // Актуальные проблемы медицины. 2020; 43 (2): 285-303. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-2-285-303. [Arutyunov S. D., Leontiev V. K., Tsimbaliostov A. V. et al. Occupational risks in the rehabilitation of patients with acquired defects of the face and jaw (review of literature) // Challenges in Modern Medicine. 2020; 43 (2): 285-303. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-2-285-303. (In Russ.)]
9. Dings J. P. J., Merkx M. A. W., de Clonie MacLennan-Naphausen M. T. P. et al. Maxillofacial prosthetic rehabilitation: A survey on the quality of life // J. Prosthet. Dent. 2018; 120: 780-786. DOI: 10.1016/j.jprosdent.2018.03.032.
10. Wondergem M., Lieben G., Bouman S. et al. Patients' satisfaction with facial prostheses // British J. Oral Maxillofacial. Surgery. 2016; 54: 394-399. DOI: 10.1016/j.bjoms.2015.09.011.
11. Арутюнов С. Д., Поляков Д. И., Муслов С. А. и др. Исследование качества жизни с помощью специфического опросника QL PAER пациентов после протетической реконструкции ушной раковины // Клиническая стоматология. 2021; 1 (97): 160-164. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_160. [Arutyunov S. D., Polyakov D. I., Muslov S. A. et al. Study of the quality of life of patients using the QL PAER specific questionnaire after prosthetic auricular reconstruction // Clinical Dentistry (Russia). 2021; 1 (97): 160-164. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_160. (In Russ.)]
12. Николаенко С. А., Зубарев А. И., Шапиро Л. А. и др. Протетическая реабилитация пациентов с приобретенными челюстно-лицевыми дефектами адгезивно-фиксированными эпитезами // Клиническая стоматология. 2016; 4 (80): 42-45. [Nikolaenko S. A., Zubarev A. I., Shapiro L. A. et al. Prosthetic rehabilitation of patients with acquired maxillofacial defects with adhesive-fixed epitheses // Clinical Dentistry. 2016; 4 (80): 42-45. (In Russ.)]

Сведения об авторе:

Халапян Амалия Арамовна, врач-стоматолог Общества с ограниченной ответственностью Клиника профессора Николаенко; 660127, Россия, Красноярск, ул. Мате Залки, 19; специалист по эпитетике Медико-производственного центра «Эпитетика»; 660127, Россия, Красноярск, ул. Мате Залки, 7; соискатель кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; halapyan_amaliya@mail.ru

Information about the author:

Amalya A. Khalapyan, dentist of the Clinic of Professor Nikolayenko, Limited Liability Company; 19 Mate Zalki str., Krasnoyarsk, 660127, Russia; specialist in epithetics of the Medical Production Center Epithetika; 7 Mate Zalki str., Krasnoyarsk, 660127, PhD student of the Department of Orthopedic Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; halapyan_amaliya@mail.ru

Поступила/Received 10.02.2022

Принята в печать/Accepted 14.02.2022

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Болезни кишечника	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «гастроэнтерология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «педиатрия», «терапия»	23.05-27.05	1 нед
Алгоритмы предупреждения врачебных ошибок: медицинские аспекты и новые статьи Уголовного Кодекса	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики	16.05-18.05	1 нед
Дermатологические проявления COVID-19	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «дерматовенерология», «акушерство и гинекология», «аллергология и иммунология», «анестезиология-реаниматология», «гастроэнтерология», «гематология», «детская кардиология», «онкология», «эндокринология», «клиническая лабораторная диагностика», «неврология», «нефрология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «организация здравоохранения и общественное здоровье», «оториноларингология», «пульмонология», «рентгенология»	23.05-27.05	1 нед
Основы клинической аддиктологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Врачи специальностей: «психиатрия-наркология», «психиатрия», «психотерапия», «судебно-психиатрическая экспертиза»	16.05-20.05	1 нед
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	23.05-20.06	1 мес
Особенности клинической лабораторной диагностики в условиях пандемии COVID-19	МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей и врачи специальности «клиническая лабораторная диагностика», биологи	04.05-12.05	1 нед
Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля АПУ, эндокринологи	16.05-20.05	1 нед
Клиника и современные методы терапии алкоголизма и наркоманий	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	16.05-10.06	1 мес
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Аллергологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейной медицины), педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, дерматовенерологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи функциональной диагностики, врачи скорой медицинской помощи, офтальмологи, ревматологи, гериатры, гастроэнтерологи	10.05-06.06	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии и терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	11.05-07.06	1 мес
Нутритивная поддержка в педиатрической практике	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, педиатры, гастроэнтерологи, детские онкологи, детские хирурги, неврологи, неонатологи, врачи общей врачебной практики (семейной медицины), анестезиологи-реаниматологи, нейрохирурги, гематологи	16.05-21.05	1 нед
Дermатовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дermатовенерологи	16.05-11.06	1 мес
Общая врачебная практика	МГМУ, кафедра общей врачебной практики ИПО, Москва	Врачи общей практики (семейные врачи)	26.05-23.06	1 мес
Акушерство и гинекология	МГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ИКМ, Москва	Акушеры-гинекологи	16.05-10.06	1 мес
Оториноларингология	МГМУ, кафедра болезней уха, горла и носа ИКМ, Москва	Оториноларингологи	16.05-10.06	1 мес
Нефрология	МГМУ, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ, Москва	Нефрологи	23.05-20.06	1 мес

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>



ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия
Уронефрология

02 Кардиология
Ангиология
Гастроэнтерология
Гепатология

03 Эндокринология
Гинекология

04 Аллергология
Ревматология

05 Психоневрология
Дерматовенерология

06 Педиатрия
Нутрициология

07 Кардиология
Ангиология
Ревматология

08 Гастроэнтерология
Гепатология

09 Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

10 Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

11 Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология
Эндокринология



Реклама 16+

Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru

ПОКАЗАНИЯ¹:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- синуситы
- острый средний отит
- стрептококковый тонзиллит и фарингит
- обострение хронического бронхита
- острый бронхит
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- неосложненная гонорея
- шигеллез

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ¹:



Проглотить, запивая
достаточным количеством воды

ИЛИ



Растворить
таблетку в воде



Добро
пожаловать на
proantibiotiki.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению Цефиксим Экспресс. 2. С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии».

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Реклама

ЦЕФИКСИМ ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться пациентам с затрудненным глотанием
- Риска на таблетке для получения детской дозировки
- Приятный фруктовый вкус и аромат¹
- Можно принимать независимо от приема пищи¹



Тщательно размешать
перед употреблением



Принять сразу
после приготовления



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Меньше побочных реакций со стороны ЖКТ²
- Снижен риск ошибок дозирования по сравнению с готовыми суспензиями

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



¹ Инструкция по медицинскому применению Цефиксим Экспресс. 2. С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии».

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Реклама