

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

1
2021



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2021_1_1

УДК 616-092

Паршина А.А., Цыбиков Н.Н., Караваева Т.М.

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-8
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЛИТИЧЕСКОГО НЕТОЗА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Исследование ассоциации литического нетоза с изменением плазменного уровня ИЛ-8 в эксперименте.

Материалы и методы. Использовали экспериментальные *in vitro* модели покоящихся и предварительно активированных к литическому нетозу нейтрофилов, взвешенных в 1 мл аутоплазмы. Все образцы инкубировали четыре часа при 37°C, далее центрифугировали для осаждения клеток, плазму отбирали для измерения содержания ИЛ-8 методом проточной цитометрии.

Результаты. В плазме, инкубированной с индуцированными к нетозу клетками, концентрация ИЛ-8 в три раза выше, чем в образцах с покоящимися нейтрофилами.

Заключение. Гибель нейтрофильных гранулоцитов путем литического нетоза ассоциирована с полным высвобождением внутриклеточных запасов ИЛ-8, что сопровождается резким увеличением его концентрации в зоне формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек и может способствовать хемотаксису циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов и последующей их активации в данном участке с развитием дополнительного протеолитического и свободнорадикального повреждения тканей.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, ИЛ-8, воспаление, нейтрофилы

Parshina A.A., Tsybikov N.N., Karavaeva T.M.

VARIATIONS OF IL-8 LEVEL IN EXPERIMENTAL MODEL OF LYTIC NETOSIS

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To verify whether netosis is associated with variation of IL-8 plasma level *in vitro*.

Materials and methods. We used experimental *in vitro* models of isolated from whole blood non-stimulated and PMA-activated (100 nm) neutrophils suspended in 1 ml of platelets poor plasma. All samples were incubated for four hours and then were centrifuged at 1500 r.p.m. for 10 min. 50 µl of plasma from each sample were transferred into separate tubes to quantify IL-8 using flow cytometry method.

Results. A threefold increase in concentration of IL-8 was revealed in plasma containing PMA-stimulated cells when comparing with non-stimulated samples.

Conclusion. Lytic netosis is followed by release of intracellular store of IL-8, its extracellular level substantial increase and, thus, contributes to circulating neutrophils recruitment and activation in the sites of NETs formation, that promotes additional proteolytic and free radical damage.

Key words: neutrophil extracellular traps, netosis, IL-8, neutrophils, inflammation.

Формирование внеклеточных ловушек (НВЛ) является одним из защитных механизмов нейтрофильных гранулоцитов (НГ) наряду с фагоцитарной активностью, а также продукцией протеаз, микробицидных белков и активных форм кислорода (АФК), что позволяет данному виду лейкоцитов принимать участие в реализации воспалительного ответа независимо от его этиологии. Однако, в отличие от классических протективных стратегий, литический нетоз ассоциирован с фундаментальной реорганизацией клеточной структуры и следующим за ней полным разрушением цитолеммы, ведущей к выходу во внеклеточное пространство не только ДНК-сети, но и всего комплекса цитоплазматических компонентов, в том числе предсинтезированных цитокинов, которые обеспечивают формирование как местного, так и системного воспалительного ответа [1, 2, 3, 4], организуя таким образом, кооперацию работы клеточных и гуморальных участников иммунных реакций.

Различный цитокиновый профиль способствует праймированию соответствующих чувствительных элементов, а также отражает их гуморальную активность в условиях воздействия конкретного патогенного фактора (бактерии, вирусы, паразиты, аллергены, атипичные клетки, DAMPs и т.п.). НГ, являясь продуцентами широкого спектра провоспалительных цитокинов и факторов роста, одновременно чувствительны к ним. Известно, что ИЛ-8 (CXCL-8) является наиболее сильным хемоаттрактантом для нейтрофилов, способствуя накоплению и активации, в том числе по аутокринному механизму, преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом, в местах формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек можно ожидать локальное изменение уровня ИЛ-8, как наиболее типичного для нейтрофилов хемокина и провоспалительного цитокина. Указанное явление может вести к формированию зоны повреждения и/или расширению участка вторичной альтерации, что определяет его роль в механизмах инициации острого и поддержания хронического воспаления.

В связи с вышесказанным, **целью** данной работы явилось выявление взаимосвязи гибели нейтрофилов путем литического нетоза с локальным изменением уровня ИЛ-8.

Материалы и методы. Для проверки гипотезы была использована экспериментальная *in vitro* модель литического нетоза в бедной тромбоцитами плазме крови (БТП), разработанная и описанная нами ранее [5]. В исследовании приняли участие 30 добровольцев среднего возраста (15 мужчин, 15 женщин). Критериями исключения явились: врожденная патология гемостаза, прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов, острые воспалительные процессы любой этиологии, онкопатология (в том числе в анамнезе), сахарный диабет, перенесенные в последние 6 месяцев операции, травмы, обострения ИБС. Перед включением в исследование каждому добровольцу дополнительно выполняли термометрию и общий анализ крови и исключали кандидата при: температуре тела $\geq 37^\circ\text{C}$, уровне гемоглобина ≤ 120 г/л, эритроцитов $< 4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов $\geq 8,5 \times 10^9/\text{л}$. Использовали цельную венозную кровь, забранную в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в качестве антикоагулянта. Экспериментальный образец представлял собой 1 мл БТП, содержащей $4,5\text{-}6 \times 10^6/\text{мл}$ нейтрофилов, предварительно активированных к нетозу с использованием 5 мкл (100 нмоль) индуктора – 12-форбол-13-миристинат ацетата (ФМА). В качестве контроля использовали 1 мл БТП того же донора, содержащей аналогичное количество не стимулированных НГ. Оба образца инкубировали в течение четырех часов при 37°C , после этого центрифугировали на скорости 1500 оборотов/минуту в течение 10 минут, 50 мкл плазмы отбирали для дальнейшего исследования. Измерение уровня ИЛ-8 выполняли методом проточной цитометрии на аппарате CytoFlex (Beckman Coulter, США) с использованием панели для мультиплексного анализа Human Thrombosis Panel (Bio Legend, США).

Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Все данные представлены как медиана и 25 и 75 перцентили – Me [Q0,25; Q0,75]. Для сравнения результатов использован тест Уилкоксона для зависимых совокупностей. Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено трехкратное увеличение уровня ИЛ-8 в плазме крови, инкубированной с активированными клетками в сравнении с покоящимися (Таблица 1).

Таблица 1

Концентрация ИЛ-8 в исследованных образцах плазмы

Показатель	Образец	Значение показателя	P
ИЛ-8 пг/мл	Покоящиеся нейтрофилы	2422 [880,8; 4852,5]	0,007
	Активированные нейтрофилы	7836,25 [5422,5; 10786,5]	

$p < 0,05$ – значимые отличия

Полученные результаты свидетельствуют о возможности локального, ассоциированного с образованием НВЛ, повышения концентрации провоспалительного

цитокина и хемокина ИЛ-8, что позволяет экстраполировать данные в *in vivo* и предположить участие подобного механизма в инициации, развитии и поддержании воспалительного ответа различной локализации и этиологии. Так, гибель НГ путем литического нетоза и связанное с ним местное нарастание содержания ИЛ-8 может способствовать хемотаксису нейтрофилов из циркуляции и их активации, сопровождающейся не только образованием НВЛ, но и массивному высвобождению ферментов и АФК, что обеспечивает формирование обширной зоны повреждения.

При персистирующем течении воспаления можно ожидать постепенного роста плазменного уровня ИЛ-8 и активации гранулоцитопоза [6, 7, 8]. Принимая во внимание полученные данные, в контексте данного исследования, есть основания рассматривать механизм порочного круга, где иницирующий фактор активирует НГ и индуцирует нетоз, в результате чего увеличивается концентрация ИЛ-8, ведущая к накоплению и активации новых НГ, и ситуация повторяется [9].

Ряд работ служит подтверждением данного предположения. Так, в работе S.T. Abrams с соавторами (2020 год) продемонстрирована прямая связь между уровнем формирования НВЛ, концентрацией ИЛ-8, а также эффективностью применения антител против ИЛ-8 и/или, участвующих во внутриклеточном проведении сигнала от рецептора ИЛ-8, в отношении профилактики развития ДВС-синдрома при септических состояниях [3, 4, 7]. Важность наличия провоспалительного цитокинового фона как фактора, способствующего усиленному формированию ДНК-ловушек, показана и в экспериментальной работе J.J.R. Richardson и соавторов (2017 год) в группе пациентов с колоректальным раком, где проведено сравнение различных естественных и искусственных индукторов нетоза и выявлена большая степень продукции НВЛ клетками пациентов при использовании провоспалительных цитокинов и ЛПС бактерий в сравнении с группой контроля [10]. Кроме того, в оригинальной работе первооткрывателя нетоза [4] использовали ИЛ-8 в качестве одного из активаторов и зафиксировали формирование НВЛ. Таким образом, полученные результаты вкупе с данными прочих клинических и экспериментальных исследований позволяют считать гибель нейтрофилов путем литического нетоза одной из основных причин увеличения концентрации и усиления эффектов ИЛ-8.

Выводы. Гибель нейтрофильных гранулоцитов путем литического нетоза ассоциирована с увеличением концентрации ИЛ-8 в связи с высвобождением его цитоплазматических запасов, что может сопровождаться нарастанием его эффектов в зоне формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек и прямо зависит от внутриклеточного количества данного цитокина. Данный процесс может способствовать хемотаксису резидентных и циркулирующих лейкоцитов и последующей их активации в данном участке с развитием дополнительного протеолитического и свободнорадикального повреждения тканей.

Список литературы:

1. Abrams S., Morton B., Alhamdi Y., Cheng Z., Lane S., Welters I., Wang G., Toh C.-H. A novel assay of neutrophil extracellular trap (NET) formation identifies anti-IL-8 therapies to reduce disseminated intravascular coagulation and mortality in the intensive care unit. *Clinical Medicine*. 2020. Suppl 2. s114–s115. DOI 10.7861/clinmed.20-2-s114
2. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular Mechanisms of NETosis. *Rev. Cell Dev. Biol.* 2020. 36. 191–218. DOI 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
3. Czaikoski P.G., Mota J.M.S.C., Nascimento D.C., Sonogo F., Castanheira F.V. e S., Melo P.H., Scortegagna G.T., Silva R.L., Barroso-Sousa R., Souto F.O., Pazin-Filho A., Figueiredo F., Alves-Filho J.C., Cunha F.Q. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PLoS ONE*. 2016. 11(2). e148142. DOI 10.1371/journal.pone.0148142.
4. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria *Science*. 2004. 303(5663).1532–1535. DOI 10.1126/science.1092385.

5. Паршина А.А., Цыбиков Н.Н. Влияние нейтрофильных внеклеточных ловушек на коагуляционный гемостаз и фибринолиз у пациентов со злокачественными новообразованиями толстого кишечника. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. 4. 90-96.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб. Фолиант. 2018. ISBN 978-5-93929-283-2.
7. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y., Alsabani M., Lane S., Welters I.D., Wang G., Toh C.-H. A Novel Assay for Neutrophil Extracellular Trap Formation Independently Predicts Disseminated Intravascular Coagulation and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. 200 (7). 869–880. DOI 10.1164/rccm.201811-2111OC.
8. Hasler P., Giaglis S., Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease. *Swiss Med Wkly*. 2016. 146. w14352. DOI 10.4414/smw.2016.14352.
9. Jenne C.N., Wong C.H.Y., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A., McFadden G., Kubes P. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular trap. *Cell Host Microbe*. 2013. 13.169–180. DOI 10.1016/j.chom.2013.01.005.
10. Richardson J.J.R., Hendrickse C., Gao-Smith F., Thickett D.R. Neutrophil Extracellular Trap Production in Patients with Colorectal Cancer In Vitro. *International Journal of Inflammation*. 2017. 2017. 4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.

References:

1. Abrams S., Morton B., Alhamdi Y., Cheng Z., Lane S., Welters I., Wang G., Toh C.-H. A novel assay of neutrophil extracellular trap (NET) formation identifies anti-IL-8 therapies to reduce disseminated intravascular coagulation and mortality in the intensive care unit. *Clinical Medicine*. 2020. Suppl 2. s114–s115. DOI 10.7861/clinmed.20-2-s114.
2. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular Mechanisms of NETosis. *Rev. Cell Dev. Biol*. 2020. 36. 191–218. DOI 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
3. Czaikoski P.G., Mota J.M.S.C., Nascimento D.C., Sonogo F., Castanheira F.V. e S., Melo P.H., Scortegagna G.T., Silva R.L., Barroso-Sousa R., Souto F.O., Pazin-Filho A., Figueiredo F., Alves-Filho J.C., Cunha F.Q. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PLoS ONE*. 2016.11 (2). e148142. DOI 10.1371/journal.pone.0148142.
4. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria *Science*. 2004. 303 (5663).1532–1535. DOI 10.1126/science.1092385.
5. Parshina A.A., Tsybikov N.N. Neutrophil extracellular traps impact oncoagulation and fibrinolysis in colon cancer patients. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2019. 4. 90-96. in Russian.
6. Simbirtsev A.S. Cytokines in pathogenesis and treatment of human diseases. SPb. Foliant. 2018. ISBN 978-5-93929-283-2. in Russian.
7. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y., Alsabani M., Lane S., Welters I.D., Wang G., Toh C.-H. A Novel Assay for Neutrophil Extracellular Trap Formation Independently Predicts Disseminated Intravascular Coagulation and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. 200 (7). 869–880. DOI 10.1164/rccm.201811-2111OC.
8. Hasler P., Giaglis S., Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease. *Swiss Med Wkly*. 2016. 146. w14352. DOI 10.4414/smw.2016.14352.
9. Jenne C.N., Wong C.H.Y., Zemp F.J., McDonald B., Rahman M.M., Forsyth P.A., McFadden G., Kubes P. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular trap. *Cell Host Microbe*. 2013. 13.169–180. DOI 10.1016/j.chom.2013.01.005.
10. Richardson J.J.R., Hendrickse C., Gao-Smith F., Thickett D.R. Neutrophil Extracellular Trap Production in Patients with Colorectal Cancer In Vitro. *International Journal of Inflammation*. 2017. 2017. 4915062. <https://doi.org/10.1155/2017/4915062>.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_5

УДК 616.379 – 008.64

Евсеев А.В., Гирш А.О., Степанов С.С., Стуканов М.М., Еселевич Р.В., Чумаков П.А.

ПОДЛИННОСТЬ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ГЕТЕРОГЕННОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ВОЛЕМИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА ЭКСПОНЕНТЫ ГЕМОСТАЗА, ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТАВА КРОВИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Цель исследования. Изыскание конструкции спорадических связей между суверенно меняющимися экспонентами гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава крови больных в зависимости от осуществления гетерогенной периоперационной волемической коррекции для детерминирования ее наиболее благоприятной вариации.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов, распределенных на две группы. В I группе жидкостное обеспечение осуществлялось раствором Рингера, а у группы II - стерофундином. Определяли: дефицит/избыток оснований во внеклеточной жидкости, а также в венозной крови и ее рН, содержание калия, натрия, хлора, кальция ионизированного и магния, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение и фибриноген. Исследования проводили до начала жидкостного обеспечения, а также через 12, 24 и 48 часов после операции. Статистическое исследование включало одномерное и многомерное сравнение, канонический, кластерный анализ и многомерное шкалирование.

Результаты. У больных групп I и II исходно зарегистрированы внутренние пространственные связи независимых переменных (признаков), имеющие персональные отличия и особенности. Распределение изучаемых признаков у пациентов II группы, в отличие от больных I группы, после 12 часов практически не изменялось, по сравнению с предыдущим сроком. Распределение исследуемых показателей у больных II группы через 24 часа, по сравнению с пациентами I группы, имело динамику минимизацию взаимосвязей, что предполагало мизерную инспирацию стерофундина на исследуемые параметры. Через 48 часов у больных I группы, в отличие от пациентов II группы, видоизменялись и дополнялись связи, предполагающие порицательную интерференцию раствора Рингера на исследуемые показатели.

Заключение. Применение раствора Рингера реформирует внутренние связи экспонентов гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава, что свидетельствует о его неблагоприятном влиянии на них. Использование стерофундина не изменяет внутривнутрипространственные связи изучаемых экспонентов и не вызывает их порицательной кинетики.

Ключевые слова: Периоперационная волемическая коррекция, статистический анализ.

Evseev A.V., Girsh A.O., Stepanov S.S., Stukanov M.M., Eseevich R.V., Chumakov P.A.
AUTHENTICITY INTERFERENCE OF HETEROGENEOUS PERIOPERATIVE VOLEMIC CORRECTION FOR EXPONENTS OF HEMOSTASIS, ELECTROLYTE AND ACID-BASE BLOOD COMPOSITION

Omsk State Medical University, 12 Leninastr., Omsk, Russia, 644099

The aim of the research. Finding the design of sporadic connections between the sovereign changing exponents of hemostasis, electrolyte and acid-base blood composition of patients depending on the implementation of heterogeneous perioperative volemic correction to determine its most favorable variation.

Materials and methods. The study had 80 patients divided into two groups. In group I, liquid supply was carried out with a Ringer solution, and in group II with sterofundin. The following was determined: deficiency/excess of bases in extracellular fluid, as well as in venous blood and its pH, content of potassium, sodium, chlorine, calcium ionized and magnesium, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio and fibrinogen. Studies were carried out before the start of the fluid supply, as well as 12, 24 and 48 hours after the operation. The statistical study included univariate and multivariate comparison, canonical, cluster analysis, and multivariate scaling.

Results. In patients of groups I and II, internal spatial connections of independent variables (features) with personal differences and features were initially recorded. The distribution of the studied signs in patients of

group II, unlike patients of group I, after 12 hours practically did not change, compared to the previous term. Distribution of the test indices in patients of group II after 24 hours, compared to patients of group I, had dynamics of minimization of relationships, which suggested minuscule inspiration of sterofundin on the test parameters. After 48 hours, in patients of group I, unlike patients of group II, the connections suggesting negative interference of the Ringer solution on the test indicators were modified and supplemented.

Conclusion. The use of the Ringer solution reforms the internal bonds of exponents of hemostasis, electrolyte and acid-base composition, which indicates its adverse effect on them. The use of sterofundine does not alter the internal spatial relationships of the studied exponents and does not cause their negative kinetics.

Keywords: Perioperative volemic correction, statistical analysis.

Современная периоперационная инфузионная терапия должна решать значительное количество задач, направленных на улучшение регулирования гомеостаза у больных [1, 2], что будет оказывать благоприятное интерферирование на исходы [3]. В свою очередь, используемые в клинической практике, в частности, в программе периоперационной инфузионной терапии, кристаллоидные растворы оказывают, в связи с наличием разных качественных составов, разнонаправленное влияние на гомеостаз, в том числе на показатели, характеризующие состояние гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава крови пациентов [1, 2]. Немаловажным является и то, что в отечественной и зарубежной литературе при детально изученных наружных контекстах между экспонентами, характеризующими состояние гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава крови у больных в плановой хирургии при интерференции гетерогенной периоперационной жидкостной коррекции с помощью кристаллоидных растворов [1, 2], практически отсутствуют сведения о направленности, характере, наличии или отсутствии внутренних множественных связей. Именно появление значительной и разнонаправленной динамики внутренних связей, по сравнению с исходно имеющимися, между экспонентами гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава в процессе проведения периоперационной инфузионной терапии будет свидетельствовать о ее негативном влиянии на гомеостаз больных. В этой связи рациональным представляется изучение воздействия вариантов кристаллоидной периоперационной инфузионной терапии, с позиций динамики актуального изменения внутренних связей, выше указанных переменных, для определения наиболее благоприятной ее вариации, которая не инспирирует порицательных изменений гомеостаза.

Цель исследования. Изыскание конструкции спорадических связей между суверенно меняющимися экспонентами гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава крови больных в зависимости от осуществления гетерогенной периоперационной волемической коррекции для детерминирования ее наиболее благоприятной вариации.

Материалы и методы. В открытое проспективное когортное рандомизированное (методом конвертов) клиническое исследование было включено 80 пациентов (средний возраст 66,6 (53; 79) лет), которым проводилось плановое оперативное лечение для тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Критериями включения в исследование были: 1) плановая госпитализация; 2) возраст пациентов от 40 до 80 лет; 3) коксартроз с болевым синдромом, не купируемым консервативной терапией, в анамнезе болезни, приводящий к функциональной недостаточности III степени; 4) наличие абсолютных показаний к оперативному лечению; 5) отсутствие показаний к предоперационной волемической коррекции, 6) анестезиологический риск не более III класса по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Критериями исключения из исследования являлись: 1) возраст младше 40 и старше 80 лет; 2) лечение гормональными препаратами; 3) онкологические заболевания с отсутствием или наличием лучевой и химиотерапии в анамнезе; 4) компенсированный или декомпенсированный сахарный диабет 1 или 2 типа; 5) масса тела более 100 кг; 6) отказ от участия в исследовании либо участие в другом исследовании; 7) наличие противопоказаний для проведения спинально-эпидуральной анестезии; 8) имеющиеся показания для трансфузии компонентов крови в интра- и послеоперационном периодах.

Все пациенты были распределены на две группы, в зависимости от проводимой схемы периоперационного жидкостного обеспечения, которая у группы I (40 человек) осуществлялась раствором Рингера, а у группы II (40 человек) – стерофундином изотоническим. Масса тела пациентов в I группе была 88 (45; 100) кг, а во II – 85 (53; 100) кг. У всех наблюдаемых пациентов имелась сопутствующая хроническая патология, поэтому анестезиологический риск соответствовал II и III классу по шкале ASA. До оперативного лечения всем пациентам осуществляли антибиотикопрофилактику цефалоспоридами I поколения в дозе 1,5 (1; 2) грамма однократно. До начала оперативного лечения инфузионная терапия всем пациентам групп I и II не проводилась. Объем (9 мл/кг/час) интраоперационного волемического обеспечения рассчитывался на основании данных, рекомендованных для оперативных вмешательств большого объема и значительной травматичности [1]. В связи с этим объем интраоперационного волемического обеспечения в I группе составил 1445 (1400; 1500) мл, во II – 1439 (1300; 1500) мл. Волемическое обеспечение у всех пациентов происходило через катетер вазофикс церто (B. Braun, Германия) диаметром 16 или 18 G, установленный в периферической вене в операционной, непосредственно перед выполнением спинально-эпидуральной анестезии, которая выполнялась с помощью набора эспокан (B. Braun, Германия).

В качестве анестетика использовали раствор ропивакаина (Fresenius Kabi, Германия) в дозе 13,8 (10;17,5) мг. Уровень сенсорной блокады после введения анестетика в спинномозговой канал достигал 10-12 грудного позвонка. Выраженность сенсорной блокады оценивали с помощью теста «pinprick» и холодной пробы. У всех пациентов отмечалось отсутствие каких-либо ощущений при покалывании кожи иглой, и на том же уровне пропадала чувствительность к холоду. Моторная блокада у всех пациентов соответствовала 3 баллам по шкале Bromage (полный моторный блок, движения в тазобедренном, коленном, голеностопном суставах отсутствуют), что позволяло считать ее абсолютно полной.

Наличие и выраженность болевого синдрома в интраоперационном и постоперационном периодах проводили по визуально-аналоговой и вербально-рейтинговой шкалам. Выраженность боли в течение всего периода наблюдения у пациентов I и II групп составила 0-2 балла по вербальной рейтинговой шкале, а по визуальной аналоговой шкале отмечалось ее полное отсутствие. После наступления анестезии проводилось оперативное лечение, длительность которого в I группе составила 65,3 (55; 90) минуты, а во II – 64,7 (57; 89) минуты.

Общий объем интраоперационной кровопотери определялся на основании клинических симптомов, данных лабораторного мониторинга, центральной гемодинамики и объема наружной кровопотери и у пациентов I группы составил 520 (450; 650) мл, у пациентов II группы – 530 (450; 670) мл.

После окончания операции все пациенты поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где им продолжали жидкостное возмещение и назначали симптоматическую терапию. Обезболивание осуществляли с помощью продленного эпидурального введения раствора ропивакаина (Fresenius Kabi, Германия) посредством шприцевого насоса «Space» (B. Braun, Германия) со скоростью 4 (2; 6) мл/час в сочетании с внутримышечным введением ненаркотических анальгетиков. Объем жидкостного обеспечения в ОРИТ у пациентов I группы составил 1850 (1500; 2000) мл, а у II группы – 1900 (1500, 2500) мл. Диурез за время пребывания в ОРИТ у пациентов I группы составил 1400 (1300; 1500) мл, а у II – 1450 (1300; 1600) мл. Общий объем постоперационной кровопотери у пациентов I группы составил 200 (150; 300) мл, а у пациентов II – 250 (200; 350) мл. Ни у кого из исследуемых пациентов групп I и II в периоперационном периоде не было показаний для трансфузии компонентов крови. Длительность лечения пациентов I группы в ОРИТ составила 16,3 (14; 18) часа, а II – 16,2 (14; 18) часа, после чего они были переведены в профильное ортопедическое отделение, где была продолжена симптоматическая терапия, а также назначено сочетанное (внутривенное и пероральное) потребление жидкости. Объем внутривенного жидкостного обеспечения, на вторые сутки постоперационного периода у

пациентов I группы составил 1400 (1000; 2000) мл, а у II – 1500 (1000, 2000) мл. В это же время диурез у пациентов I группы - 1200 (1000; 1300) мл, а у II – 1250 (1100; 1300) мл.

Начиная с третьих суток послеоперационного периода всем пациентам прекращена волевическая коррекция и назначено только пероральное потребление жидкости. Газоанализатором «Easy Blood Gas» (Medicacorporation, США) определяли дефицит/избыток оснований во внеклеточной жидкости (BE esf., ммоль/л), а также дефицит/избыток оснований (BEb, ммоль/л) в венозной крови и ее pH (v). Фотометром «StatFax 3300» (Awareness Technology, США) определяли содержание в плазме венозной крови калия (K^+ , ммоль/л), натрия (Na^+ , ммоль/л), хлора (Cl^- , ммоль/л), кальция ионизированного (Ca^{2+} , ммоль/л) и магния (Mg^{2+} , ммоль/л). Коагулометром «SysmexCA – 560» (Sysmex, Япония) оценивали показатели коагуляционного гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), международное нормализованное отношение (МНО) и фибриноген (г/л). Исследования проводили до начала жидкостного обеспечения и планового оперативного лечения, а также через 12, 24 и 48 часов после операции.

Статистический анализ результатов исследований проведен с использованием программы «Statistica-8». Для проверки статистических гипотез о виде распределения применяли критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Признаки вариационных рядов не соответствовали закону нормального распределения, не было равенства дисперсий. Поэтому для последующего анализа использовали методы непараметрической статистики. Для представления количественных данных использовали показатель центральной тенденции в виде медианы (Me), нижний и верхний квартили (QL ; QU). Для парного сравнения изучаемых групп пациентов и в динамике использовались критерии Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые выборки), дисперсионный анализ (ANOVA) Краскела-Уоллеса и Фридмана. Парный корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Для объективного сравнения корреляционных матриц и внутренних связей множества независимых переменных в пространстве применяли методы многомерной статистики: канонический дискриминантный, кластерный анализ (включая метод k средних) и многомерное шкалирование (ММШ) для каждой группы. Это позволило выявить в корреляционной матрице расстояний наиболее близко расположенные друг к другу переменные (признаки). Различия этого пространственного расположения независимых переменных свидетельствовали об изменении их внутренних связей при проведении разных схем периоперационного жидкостного обеспечения. Соответствие модели реальным взаимоотношениям независимых переменных оценивали с помощью диаграммы Шепарда. Во всех случаях большая часть точек графика была в зоне ступенчатой линии, что свидетельствовало о адекватности модели. Нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Мощность исследований была на уровне 0,8, это свидетельствовало о достоверности полученных результатов [4].

Исследование проводилось с разрешения локального биоэтического комитета БУЗОО клинического медико-хирургического центра, а также всех его участников (на основании добровольного информированного согласия) и соответствовало этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Результаты и их обсуждение. По основным статистическим показателям (центральные тенденции и разброс) пациенты группы I и II до начала жидкостного обеспечения и планового оперативного лечения относились к одной генеральной совокупности. Об этом свидетельствовало отсутствие между группами фактических ($p > 0,05$) различий при парном сравнении значений исследуемых независимых переменных, что позволяло считать их равнозначными и сравнимыми. Однако, у больных групп I и II, несмотря на их равнозначность, еще до начала инфузионной терапии и планового

оперативного лечения, по результатам ММШ регистрировались множественные внутренние связи имеющие персональные отличия и особенности, которые заключались в наличии у пациентов I группы контекста Na^+ с Cl^- и Веб, а у больных II группы синапса рН (v) с Mg^{2+} и фибриногеном (рис. 1).

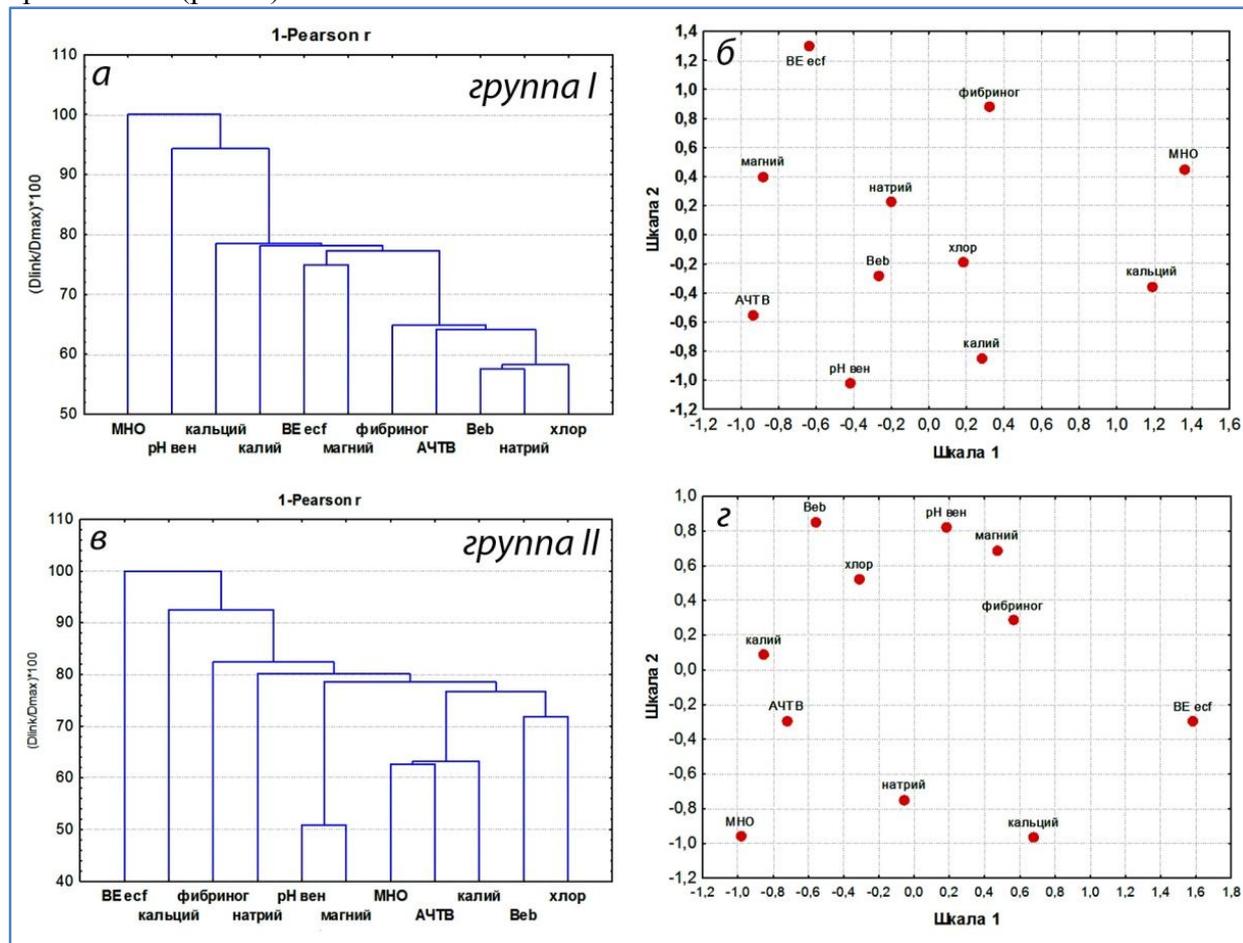


Рис. 1. Графические результаты иерархического кластерного анализа и ММШ множества независимых переменных, характеризующих гемостаз, электролитный и кислотно-щелочной состав крови пациентов групп I и II до операции и жидкостного обеспечения.

Это позволяло также предполагать существование персональных особенностей (внутренних факторов) у пациентов с исходно нормальным и одинаковым типом распределения влияющих на исходы [4]. Более того, существование персональных особенностей подтвердил и кластерный анализ, который продемонстрировал наличие у больных различных кластеров (рис. 1). Так у пациентов I группы обнаруживались следующие кластерные переменные между K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , МНО, фибриногеном и рН (v), а также ВЕ еcf. и ВЕб (рис. 1). В свою очередь, у больных II группы отмечалось кластеры между K^+ , фибриногеном и рН (v), а также Ca^{2+} , Mg^{2+} , МНО, ВЕ еcf. и ВЕб (рис. 1). В то же время, как и на протяжении всего периода наблюдения, у пациентов групп I и II фиксировались кластеры Na^+ и Cl^- . Также на предоперационном этапе исследования по данным канонического анализа у больных групп I и II очень схожими были связи при множественном корреляционном сравнении переменных электролитного состава и гемостаза, а также гемостаза и кислотно-щелочного состояния (табл. 1). В тоже время, канонический анализ выявил у пациентов групп I и II фактические отличия переменных электролитного состава и кислотно-щелочного состояния (табл. 1).

Таблица 1

Канонический анализ между множествами переменных, характеризующих гемостаз, электролитный и кислотно-щелочной состав пациентов групп I и II до и после операции

Время исследования	Пары сравниваемых множеств переменных		
	Электролиты / Гемостаз	Электролиты / кислотно-щелочное состояние	Гемостаз / кислотно-щелочное состояние
Группа I (n=40)			
До операции	R: 0,75 $\chi^2(12)=14,8; p=0,24$	R: 0,85 $\chi^2(15)=26,4; p=0,03^*$	R: 0,73 $\chi^2(9)=16,2; p=0,06$
12 ч	R: 0,82 $\chi^2(12)=20,4; p=0,049^*$	R: 0,80 $\chi^2(12)=16,7; p=0,15$	R: 0,57 $\chi^2(9)=6,5; p=0,68$
24 ч	R: 0,88 $\chi^2(12)=27,2; p=0,007^*$	R: 0,71 $\chi^2(12)=14,8; p=0,24$	R: 0,55 $\chi^2(9)=7,4; p=0,59$
48 ч	R: 0,52 $\chi^2(12)=10,0; p=0,61$	R: 0,82 $\chi^2(12)=21,5; p=0,11$	R: 0,48 $\chi^2(9)=7,0; p=0,62$
Группа II (n=40)			
До	R: 0,59 $\chi^2(12)=10,5; p=0,56$	R: 0,67 $\chi^2(12)=18,0; p=0,11$	R: 0,58 $\chi^2(9)=11,4; p=0,24$
12 ч	R: 0,53 $\chi^2(12)=9,1; p=0,68$	R: 0,72 $\chi^2(12)=16,2; p=0,18$	R: 0,58 $\chi^2(9)=8,3; p=0,49$
24 ч	R: 0,64 $\chi^2(12)=11,1; p=0,51$	R: 0,53 $\chi^2(12)=8,0; p=0,78$	R: 0,50 $\chi^2(9)=5,8; p=0,75$
48 ч	R: 0,61 $\chi^2(12)=9,2; p=0,68$	R: 0,59 $\chi^2(12)=9,8; p=0,62$	R: 0,55 $\chi^2(9)=8,2; p=0,51$

Примечание. R – канонический коэффициент. * – множественные статистически значимые связи между изученными переменными групп I и II.

Вышеуказанная фактичность констатирует, что в периоперационной волемической коррекции уместно оперировать кристаллоидными растворами, которые наиболее полно, по своему качественному и количественному аппарету, соответствуют составу плазмы крови здорового человека [5]. Примечательным было то, что распределение изучаемых признаков в каноническом пространстве у пациентов II группы после 12 часов (рис. 2) практически не изменялось, по сравнению с предыдущей исследовательской точкой (рис. 1), за исключением уменьшения расстояния между АЧТВ и фибриногеном, а также K^+ и Cl^- . Совершенно другая картина распределения показателей, по сравнению с пациентами II группы (рис. 2) и предыдущей исследовательской точкой (рис. 1), отмечалась у больных I группы (рис. 2). В частности, у пациентов группы I фиксировался контекст K^+ и Web , а также Mg^{2+} и АЧТВ, позволяющий предполагать возникновение связей указанных параметров с проведением инфузионной терапии. Это подтверждал проведенный сравнительный анализ, который, в это же время, выявил устойчивую аподиктичность между Cl^- и Web у больных групп I и II (табл. 2).

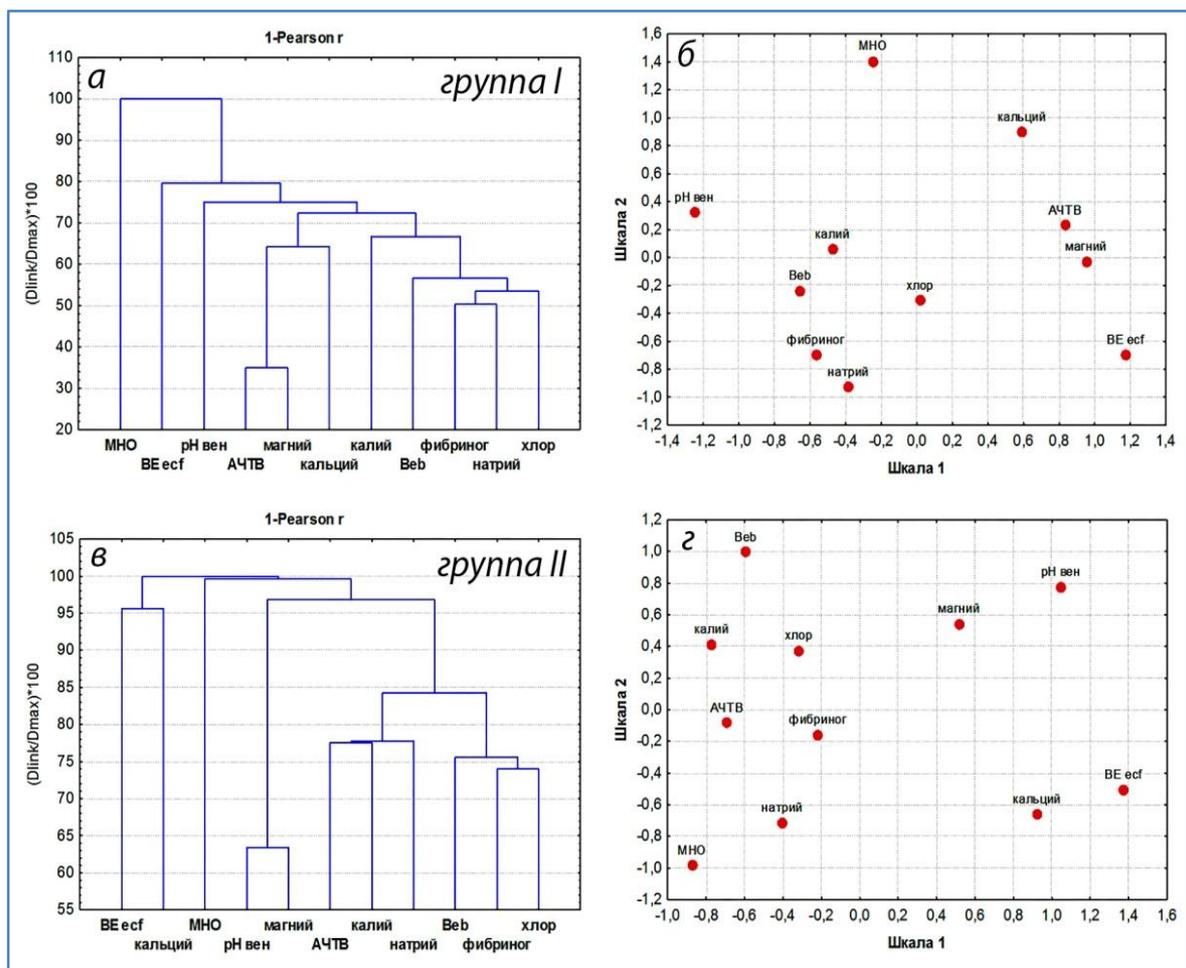


Рис. 2. Графические результаты иерархического кластерного анализа и ММШ множества независимых переменных, характеризующих гемостаз, электролитный и кислотно-щелочной состав крови пациентов групп I и II через 12 часов после операции.

В связи с этим правомочно было говорить о том, что проводимая у пациентов I группы жидкостная нагрузка интерферировала неблагоприятную кинетику электролитного и кислотно-основного состава крови. Инициация нарушений метаболизма и электролитного состава крови, была связана с качественным составом применяемого раствора Рингера [6]. Действительно, в растворе Рингера содержится значительно больше, чем в стерофундине изотоническом, ионов Cl^- [7], которые инициируют избыток кислот в плазме крови [7], с последующей инспирацией изменения обмена веществ и закисления крови [8]. Проведенный кластерный анализ зафиксировал у пациентов I и II группы прежние переменные (рис. 1 и 2). Также, как и предыдущей исследовательской точке, у пациентов групп I и II регистрировались идентичные кластеры Na^+ и Cl^- (рис. 1 и 2). Распределение исследуемых показателей в каноническом пространстве у больных II группы через 24 часа имело динамику расширения и минимизацию внутренних взаимосвязей (рис. 3), что предполагало мизерную инспирацию периоперационной жидкостной нагрузки на них.

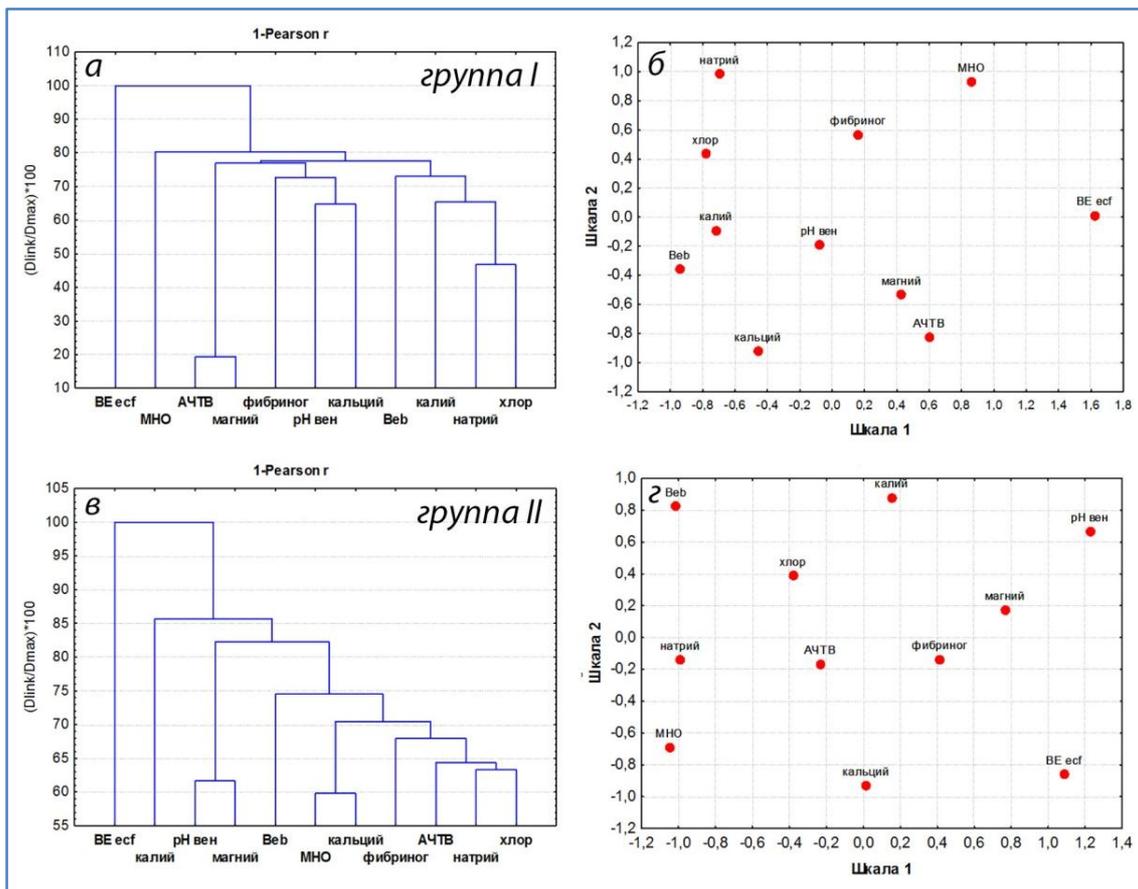


Рис. 3. Графические результаты иерархического кластерного анализа и ММШ множества независимых переменных, характеризующих гемостаза, электролитный и кислотно-щелочной состав крови пациентов групп I и II через 24 часа после операции.

Именно использование в программе инфузионной терапии сбалансированных растворов позволяет избежать неблагоприятной кинетики электролитного и кислотно-щелочного составов крови [9]. Об этом свидетельствовал и проведенный сравнительный анализ, который зафиксировал подлинные различия между исследуемыми параметрами гомеостаза, за исключением K^+ и Na^+ у пациентов групп I и II (табл. 2). У больных I группы несмотря на динамику расширения исследуемых показателей имело место сохранение контекста Cl^- , K^+ и Веб, а также Mg^{2+} и АЧТВ (рис. 3). Также у пациентов групп I и II сохранялись прежние кластеры (рис. 3). Также через 12 и 24 часа после начала волемиической поддержки в группе I, в отличие от группы II, появились множественные связи между экспонентами электролитного состава и гемостаза (табл. 1). Это, в очередной раз, констатировало преимущества жидкостного обеспечения, генерируемого у пациентов II группы, по сравнению с волемиической нагрузкой, реализуемой у больных I группы

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа показателей гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава венозной крови пациентов I и II групп, $Me (QL; QU)$ – медиана (нижний и верхний квартили)

Показатели	Периоды наблюдения					
	Через 12 часов после операции		Через 24 часа после операции		Через 48 часов после операции	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
АЧТВ, сек	33,8 (35; 39)	36 (34; 38) $p < 0,0001^*$	30 (28; 32)	34,9 (33; 37) $p < 0,0001^*$	27,1 (25; 30)	34,9 (33; 37) $p < 0,0001^*$

МНО, у.е.	1,17 (1,1; 1,3)	1,19 (1; 1,3)	0,85 (0,7; 1)	1,04 (0,9; 1,2) p<0,0001*	0,66 (0,5; 0,8)	1,16 (1; 1,3) p<0,0001*
Фибриноген, г/л	3,2 (2,7; 3,6)	3,3 (2,6; 3,8)	3,5 (3,1; 3,9)	3,5 (2,8; 4)	3,9 (3,5; 4,4)	3,3 (2,6; 3,7) p<0,01*
K ⁺ , ммоль/л	4,2 (3,6; 4,9)	4,2 (3,7; 4,6)	4,2 (3,6; 4,9)	4,2 (3,7; 4,6)	4,2 (3,6; 4,9)	4,2 (3,7; 4,6)
Na ⁺ , ммоль/л	141,1 (138; 145)	142,8 (140; 145) p<0,013*	142,3 (139; 145)	142,6 (141; 144)	141,5 (138; 144) p<0,024*	142,6 (141; 144) *
Cl ⁻ , ммоль/л	98,8 (93; 105)	97,2 (93; 103)	105,8 (98; 114)	99,4 (95; 106) p<0,0001*	107,7 (100; 113)	98,5 (94; 104) p<0,0001*
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,89 (0,7; 1,1)	0,89 (0,7; 1,1)	0,74 (0,6; 0,9)	0,89 (0,7; 1,1) p<0,0001*	0,61 (0,5; 0,8)	0,89 (0,7; 1,1) p<0,0001*
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,32 (1,1; 1,6)	1,19 (1,1; 1,3) p<0,0001*	1,58 (1,4; 1,7)	1,19 (1,1; 1,3) p<0,0001*	1,48 (1,3; 1,6)	1,15 (1,1; 1,3) p<0,0001*
BEb (v), мЭКВ/л	-2,81 (-3,2; -2,4)	-2,22 (-2,5; -1,9) p<0,0001*	-4,26 (-5,1; -3,8)	-1,45 (-1,9; -1,1) p<0,0001*	-3,98 (-4,8; -3,5)	-1,62 (-2,; -1,63) p<0,0001*
BE ecf. (v), мЭКВ/л	-4,18 (-4,4; -3,7)	-3,54 (-3,9; -3,1) p<0,0001*	-4,8 (-5,2; -4,1)	-2,96 (-3,3; -2,6) p<0,0001*	-4,58 (-4,9; -4)	-3,22 (-3,5; -2,8) p<0,0001*
pH (v), у.е.	7,34 (7,34; 7,35)	7,35 (7,34; 7,36) p<0,001*	7,34 (7,33; 7,34)	7,37 (7,36; 7,37) p<0,001*	7,34 (7,34; 7,34)	7,37 (7,36; 7,37) p<0,001*

Примечание. Здесь в таблице – *сравнение между группами (критерий Манна-Уитни).

Через 48 часов после операции у больных I группы не утрачивался, но видоизменялся и дополнялся, вхождением в него Mg²⁺, контекст Cl⁻, K⁺ и Веb, а также возникла новая внутренняя связь фибриногена с МНО (рис. 4).

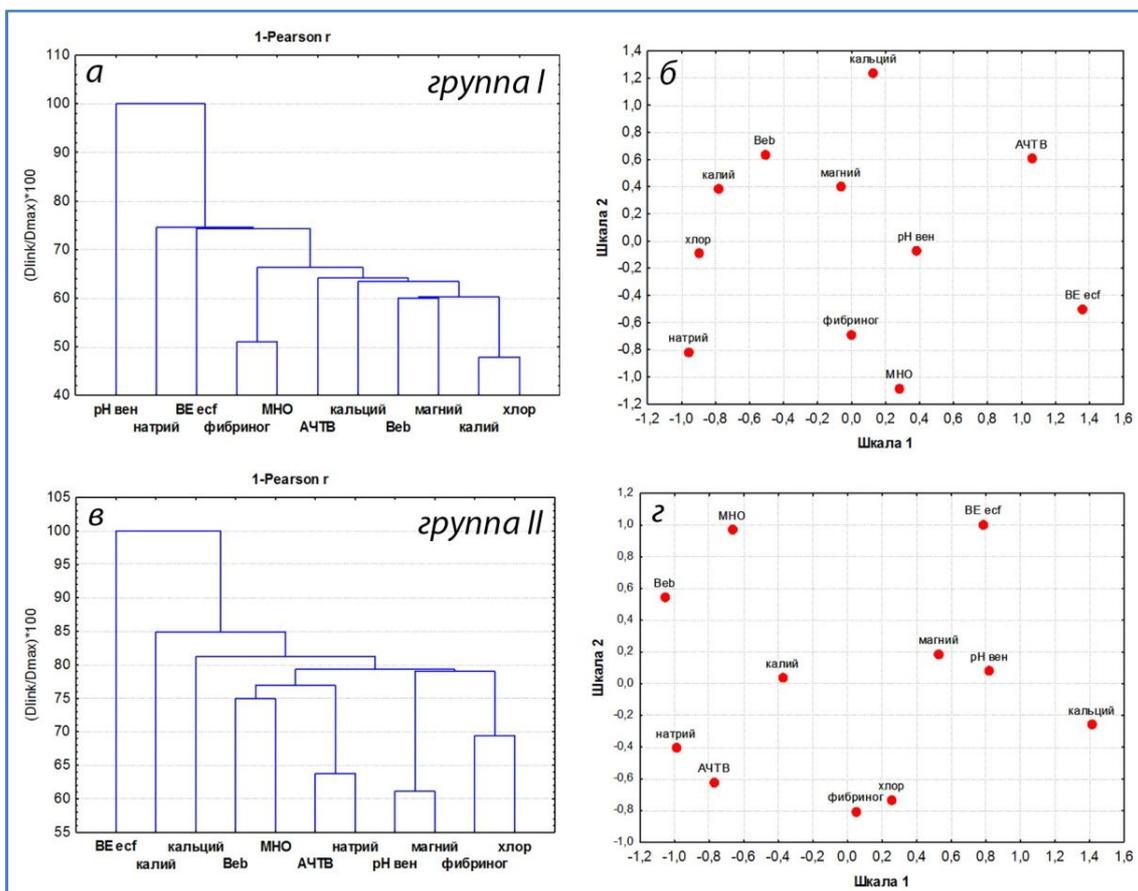


Рис. 4. Графические результаты иерархического кластерного анализа и ММШ множества независимых переменных, характеризующих гемостаз, электролитный и кислотно-щелочной состав крови пациентов групп I и II через 48 часов после операции.

Однородность и одинаковую направленность внутренних связей у пациентов I группы подтверждал и кластерный анализ, который выявил кластеризацию K^+ , фибриногена и pH, а также Ca^{2+} , Mg^{2+} , MNO, Веб и BEecf. Более того, осуществленный в эти же сроки сравнительный анализ обнаружил фактические отличия Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , АЧТВ, MNO, фибриногена, pH, Веб и BEecf у пациентов I группы по отношению к идентичным показателям больных группы II. Все это свидетельствовало о порицательной интерференции проводимого жидкостного обеспечения на показатели гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава плазмы крови у пациентов I группы. Особенность порицательной интерференции раствора Рингера на показатели гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного состава плазмы крови у пациентов группы I была обусловлена отсутствием в нем Mg^{2+} , а также избыточным содержанием Cl^- и Ca^{2+} [5]. В частности, увеличение в плазме Ca^{2+} , который участвует во всех стадиях свертывания крови, значительно повышает ее гемостатический потенциал [6, 9]. Совершенно иная ситуация фиксировалась у больных II группы через 48 часов, в сравнении с предыдущей исследовательской точкой и аналогичным сроком пациентов группы I, по распределению исследуемых показателей в каноническом пространстве (рис. 4). Действительно, были обнаружены новые контексты Na^+ и АЧТВ, Cl^- и фибриноген, Mg^{2+} и pH (рис. 4), которые позволяли предполагать взаимосвязь электролитного состава плазмы с гемостазом и кислотно-основным состоянием. Это подтверждалось и наличием профильной кластеризации: K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , MNO, фибриноген и pH (v) (рис. 4). Также у больных II группы был выявлен кластер Веб и BEecf. (метод k-средних), который свидетельствовал о внутренних связях дефицита/избытка оснований во внеклеточной жидкости и плазме. Учитывая, что показатель pH, являющийся интегральным критерием кислотно-основного состояния [7, 8], был связан с параметрами электролитного состава и гемостаза, можно предполагать и связи Веб и BEecf. с вышеуказанными данными

гомеостаза. Эту фактичность подчеркивал и сравнительный анализ, который выявил у больных II группы, по отношению к пациентам I группы, положительную заслуживающую доверия разницу между показателями гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава (табл. 2), что, в свою очередь, удостоверяло комплиментарную инспирацию периоперационного жидкостного обеспечения на гомеостаз.

Выводы. 1. До начала инфузионной терапии и планового оперативного лечения у пациентов уже существуют внутренние связи, имеющие персональные отличия и особенности, между экспонентами гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава, что предполагает использование в программе периоперационного жидкостного обеспечения кристаллоидного раствора, по своему качественному составу максимально приближенного к плазме крови пациента. 2. Гетерогенная периоперационная волемическая коррекция инициирует не только диаметрально кинетические изменения непосредственно экспонентов гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава крови больных, но и направленность их внутренних связей. 3. Применение раствора Рингера в программе периоперационной инфузионной терапии способствует динамически подлинному реформированию внутренних связей изученных переменных, что свидетельствует о его неблагоприятном влиянии на экспоненты гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава крови больных, которое, в свою очередь, подтверждается данными сравнительного анализа. 4. Использование стерофундина изотонического в периоперационной волемической коррекции является наиболее благоприятной ее вариацией, не приводящей к актуальным изменениям внутренних связей изученных переменных, что практически не вызывает порицательной кинетики экспонентов гемостаза, электролитного и кислотно-основного состава крови больных.

Список литературы:

1. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D., Fries D., Haas T., Jacob M., D Lancé M., Pitarch J., Mallett S., Meier J., Molnar Z., Rahe-Meyer N., Samama C., Stensballe J., Van der Linden F., Wikkelso A., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017. 34(6). 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630
2. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O., Maxime Cannesson M., Della Rocca G., Gan T., Kinsky M., Magder S., Miller T., Mythen M., Perel A., Reuter D. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative medicine.* 2015. 4(1). 133-138. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z
3. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Intravascular volume therapy in adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2016. 33(10). 1-34. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000447
4. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М. Горячая линия-Телеком. 2013.
5. Лихванцев В.В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016. 5. 21-24. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73
6. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей. Санкт-Петербург. «Изд-во Н-Л». 2010.
7. Krajewski M.L., Raghunathan K., Paluszkiwicz S.M., Schermer C. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015. 102(16). 24-36. DOI: 10.1002/bjs.9651
8. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., Ehrenfeld J., Wang L., Byrne D., Stollings J., Kumar A. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine.* 2018. 378(9). 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584
9. Киров М.Ю., Горобец Е.С., Бобовник С.В., Заболотских И.Б., Кохно В.Н., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Мороз Г.Б., Мусаева Т.С., Неймарк М.И., Щеголев А.В.

Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов. Анестезиология и реаниматология. 2018. 6. 82-103. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806182

References:

1. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., Faraoni D., Filipescu D., Fries D., Haas T., Jacob M., D Lancé M., Pitarch J., Mallett S., Meier J., Molnar Z., Rahe-Meyer N., Samama C., Stensballe J., Van der Linden F., Wikkelso A., Wouters P., Wyffels P., Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34 (6): 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630
2. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O., Maxime Cannesson M., Della Rocca G., Gan T., Kinsky M., Magder S., Miller T., Mythen M., Perel A., Reuter D. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O., Maxime Cannesson M., Della Rocca G., Gan T., Kinsky M., Magder S., Miller T., Mythen M., Perel A., Reuter D. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative medicine.* 2015; 4 (1): 133-138. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z
3. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Marx G., Schindler A.W., Mosch C., Albers J., Bauer M., Gnass I., Hobohm C., Janssens U., Kluge S., Kranke P., Maurer T. Intravascular volume therapy in adults. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (10): 1-34. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000447
4. Borovikov V.P. A popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system. M. Goryachaya liniya-Telekom. 2013. in Russian.
5. Lihvancev V.V. Infuzionnaya terapiya v perioperacionnom periode. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016. 5. 21-24. in Russian. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-66-73
6. Baryshev B.A. Blood substitutes. Blood components: handbook for doctors St. Petersburg.: «Publishing house N-L», 2010. in Russian.
7. Krajewski M.L., Raghunathan K., Paluszkiwicz S.M., Schermer C. Meta-analysis of high-versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (16): 24-36. DOI: 10.1002/bjs.9651
8. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P., Ehrenfeld J., Wang L., Byrne D., Stollings J., Kumar A. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *New England Journal of Medicine.* 2018; 378 (9): 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584
9. Kirov M.Y., Gorobec E.S., Bobovnik S.V., Zabolotskiy I.B., Kochno V.N., Lebedinskiy K.M., Lomivorotov V.V., Lubnin A.Y., Moroz G.B, Musaeva T.S., Neymark M.I., Shegolev A.V. Principy perioperacionnoï infuzionnoï terapii vzroslyh pacientov. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2018. 6. 82-103. in Russian. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806182

doi : 10.52485/19986173_2021_1_17

УДК: 575.174.015.3: 616-092.11

Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА-3
У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А(Н3N2) И ГРИППОМ В*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а***Цель исследования:** изучить генетический полиморфизм TLR3 (*Leu412Phe*) у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В.**Материалы и методы.** В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3N2) (89 человек) и гриппом В (80 человек) в возрасте от 15 до 82 лет (средний возраст 49,0±14,0 лет). Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров. Генотипирование для выявления полиморфизма проводилось методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией.**Результаты.** Показано, что частота аллели -412Leu гена TLR3 у больных гриппом выше, чем у здоровых респондентов (частота встречаемости у больных гриппом А(Н3N2) – 0,433, гриппом В – 0,325, среди здоровых – 0,249; $p < 0,05$), с возрастанием относительного риска развития данной патологии равно: для гриппа А(Н3N2) у носителей генотипа *Leu412Leu* гена TLR3 – OR=2,39 [CI95%: 1,04-3,61], для гриппа В – у лиц-носителей гетерозиготного варианта *Leu412Phe* гена TLR3 – OR=2,41 [CI95%: 1,29-4,43].**Заключение.** Аллель -412Leu гена Toll-подобного рецептора-3 предрасполагает к развитию гриппа А(Н3N2) и В.**Ключевые слова:** грипп, SNP, Toll-подобные рецепторы, генетический полиморфизм, TLR3 (*Leu412Phe*).*Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Vitkovsky Yu.A.*TOLL-LIKE RECEPTOR-3 GENETIC POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH INFLUENZA
A(H3N2) AND INFLUENZA B*Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000***Aim** was to study the genetic TLR3 (*Leu412Phe*) polymorphism in patients with influenza A(H3N2) and influenza B.**Methods.** The study was performed in 89 patients with influenza A(H3N2) and 80 patients with influenza B aged 15 to 82 years (the average age was 49.0±14.0 years) and 96 healthy residents. The TLR3 gene polymorphism was detected by PCR method.**Results.** It was shown that the frequency of the allele -412Leu of the TLR3 gene was significantly higher than among healthy respondents (frequency in patients with influenza A(H3N2) - 0.433, influenza B - 0.325, among healthy people - 0.249; $p < 0.05$) an increase in the relative risk of the development of this pathology equal to: in patient with influenza A(H3N2) in carriers of the *Leu412Leu* gene TLR3 – OR=2,39 [CI95%: 1,04-3,61], in patient with influenza B in carriers of the *Leu412Phe* gene TLR3 – OR=2,41 [CI95%: 1,29-4,43].**Conclusion.** The -412Leu allele of the Toll-like receptor-3 gene predisposes to the development of influenza A (H3N2) and B.**Key words.** Influenza, SNP, Toll-like receptors, genetic polymorphism, TLR3 (*Leu412Phe*).

Среди всех циркулирующих у людей инфекций только ОРВИ и грипп вызывают массовые вспышки заболеваний, которые почти ежегодно принимают характер эпидемий. Генетическая изменчивость вируса гриппа обуславливает появление новых штаммов, по отношению к которым имеющийся популяционный иммунитет оказывается несостоятельным [1, 2].

Дыхательная система является мишенью для целого ряда бактериальных и вирусных патогенов. Первоначальной мишенью вируса гриппа, равно как и других респираторных вирусов, является эпителий респираторного тракта [1, 3]. В идентификации молекулярных

образов патогена (PRR) принимают участие Toll-подобные рецепторы (TLR) [1, 3-5]. Среди них TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают двухцепочечную одноцепочечную РНК, CpG-содержащую ДНК, обеспечивая, таким образом, распознавание всех видов вирусов и последующую индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и интерферонов [1, 3, 4].

Имеются сведения об участии TLR3 в распознавании двухцепочечных молекул вирусной РНК реовирусов, репликативных форм двухцепочечной РНК пикорнавирусов и вируса гриппа А [1, 3, 4].

Учитывая тот факт, что генетический фон и изменения иммунологического статуса играют существенную роль в прогрессировании воспаления, определение генетических маркеров, ассоциированных с развитием гриппа и его осложнений, является актуальной научно-практической задачей.

Целью исследования явилось изучение генетического полиморфизма *TLR3* (*Leu412Phe*) у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В.

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3N2) (89 человек) и гриппом В (80 человек) в возрасте от 15 до 82 лет (средний возраст $49,0 \pm 14,0$ лет) эпидемических сезонов 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг.

Диагноз установлен на основании клинико-anamnestических и лабораторных данных (мазок из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Доминирующими симптомами гриппа А(Н3N2) и В являлись лихорадка, интоксикация и катаральный синдром. При этом в оба эпидемических сезона начальные проявления и при гриппе А(Н3N2), и при гриппе В характеризовались преимущественно острым началом заболевания (повышение температуры тела, головные боли, умеренно выраженные катаральные проявления у большинства пациентов). Однако с большей частотой по сравнению с гриппом А(Н3N2) катаральные проявления как первый симптом заболевания обнаруживались при гриппе В. В оба сезона при том и другом гриппе отмечалось развитие трахеита или ларинготрахеита, при этом выраженные проявления трахеита с более упорным и продолжительным кашлем регистрировались при гриппе В. Установлено, что в эпидемические сезоны 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг. и при гриппе А(Н3N2), и при гриппе В преобладали среднетяжелые формы заболевания. Осложнения гриппа в оба сезона проявлялись развитием отита, бронхита или пневмонии. При этом частота пневмоний и в сезон 2016-2017 гг., и в сезон 2017-2018 гг. была выше при гриппе А(Н3N2) по сравнению с гриппом В.

Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров, не имеющих острых и хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Все обследованные – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Критерии исключения – наличие тяжелой сопутствующей патологии, наличие любого иного инфекционного заболевания, наличие в анамнезе системного заболевания, отказ пациента от участия в исследовании.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ (от 19.06.2003 г., № 266).

Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *TLR3* проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Степень риска развития событий оценивали

по величине отношения шансов (oddratio (OR)) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI95%).

Результаты и обсуждение. В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением эквилибриуму Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Выявлено, что среди больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов *TLR3* (*Leu412Phe*) существенно отличались от контрольной группы. Среди больных гриппом А(Н3N2) в 1,7 раза чаще регистрировалась аллель *-412Leu* (с частотой 0,433), среди больных гриппом В – в 1,3 раза чаще (с частотой 0,325), тогда как среди здоровых ее встречаемость оказалась 0,249 ($p < 0,05$) (табл.1). У пациентов с гриппом А(Н3N2) в 1,3 раза реже выявлялась аллель *-412Phe* с частотой 0,567 ($\chi^2=9,45$; $p=0,009$), среди пациентов с гриппом В – 1,1 раза реже (с частотой 0,675; $\chi^2=10,87$; $p=0,004$) по сравнению с группой здоровых лиц (0,751; $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость SNP *TLR3* (*Leu412Phe*) у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В

Генотипы (%) Аллели (P)	Группы			χ^2 (p) ¹	χ^2 (p) ²	χ^2 (p) ³
	Здоровые (n=96)	Больные гриппом А(Н3N2) ¹ (n=89)	Больные гриппом В ² (n=80)			
<i>TLR3</i> (<i>Leu412Phe</i>)						
<i>Leu412Leu</i>	9,4%	22,5%	7,5%	11,68 p=0,003	13,44 p=0,03	10,57 p=0,005
<i>Leu412Phe</i>	31,3%	41,6%	50,0%			
<i>Phe412Phe</i>	59,3%	35,9%	42,5%			
<i>-412Leu</i>	0,249	0,433	0,325	9,45 p=0,009	10,87 p=0,004	7,98 p=0,03
<i>-412Phe</i>	0,751	0,567	0,675			

Примечание: p¹, p² – значимость различий по сравнению со здоровыми; p³ – значимость различий распределения частот генотипов и аллелей групп больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В.

Распределение генотипов среди пациентов также значительно отличалось от здоровых лиц. Установлено, что среди больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В преобладали гетерозиготные варианты *Leu412Phe* в 41,6% и 50,0% случаев соответственно. При этом в группе пациентов с гриппом А(Н3N2) в 3 раза чаще регистрировались гомозиготные варианты *Leu412Leu* ($\chi^2=10,57$; $p=0,005$). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *Leu412Leu* – 9,4%, *Leu412Phe* – 31,3%, *Phe412Phe* – 59,3% (табл. 1).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития вирусного заболевания повышается у носителей аллели *-412Leu* гена *TLR3*: для гриппа А(Н3N2) в 2,61 раза [CI95%: 1,44-4,72], для гриппа В – в 1,98 раза [CI95%: 4,18-19,54]. Вероятность развития гриппа А(Н3N2) выше у обладателей гомозиготного варианта *Leu412Leu* гена *TLR3* (OR=2,39 [CI95%: 1,04-3,61]), а гриппа В – у лиц-носителей гетерозиготного варианта *Leu412Phe* гена *TLR3* (OR=2,41 [CI95%: 1,29-4,43]).

Наличие однонуклеотидной замены в гене Toll-like рецепторов обуславливает аминокислотную замену транслируемого белка, вовлеченного в иммунный ответ.

В дыхательных путях человека присутствует целый ряд факторов защиты от патогенов [1, 3]. При этом ключевая роль в их распознавании и элиминации отводится эпителию респираторного тракта, который после заражения или стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов (TLR) увеличивает продукцию противомикробных пептидов [1, 3]. Адаптерные молекулы MyD88, TIRAP, TRIF, TIRP принимают участие в TLR-ассоциированной передаче сигнала, обуславливая дифференцированную активацию внутриклеточных сигнальных каскадов [1, 3-5].

После фиксации вируса гриппа на цитоплазматической мембране происходит его инвагинация, завершающаяся процессом эндоцитоза вируса с последующим формированием

эндосомы [1]. В эндосоме происходит переваривание оболочки вириона, высвобождая ssRNA (односпиральную РНК) и активируя RdRp (РНК-зависимая РНК-полимераза), с помощью которой ssRNA строит позитивную цепь, превращаясь в dsRNA (двуспиральная РНК), которая высвобождается в цитоплазму и мигрирует в ядро [1]. Двуспиральная RNA активирует IRF и NF-κB, передающие сигналы в ядро клетки: IRF вызывает экспрессию генов и синтез IFN-α/β, NF-κB инициирует продукцию провоспалительных цитокинов [1, 6].

Так, например, по мнению ряда авторов, передача сигналов TLR3 через адаптерный белок TRIF обеспечивает наиболее эффективные внутренние противовирусные защитные реакции клетки-хозяина в ответ на внедрение вируса SARS-CoV, в то время как удаление любой ветви передачи сигналов TLR вызывает летальный исход [7].

При этом функциональный полиморфизм генов TLR снижает способность к распознаванию соответствующих лигандов, либо к проведению внутриклеточных сигналов, изменяя развитие защитных противовирусных реакций [6, 8].

В работах китайских авторов показано, что наследование рецессивных генетических вариантов SNP генов *IFITM3*, *TLR3* ассоциированы с более высоким риском смерти у пациентов с гриппом H7N9 / H1N1pdm09 [9].

Показано, что полиморфизм *TLR3 rs5743313* ассоциирован с пандемическим вирусом гриппа A/H1N1/2009, а его гетерозиготный вариант *CT* – с повышенным риском пневмонии [10].

По результатам исследований Приimenко Н.О. и соавт. установлена взаимосвязь полиморфных вариантов гена *TLR3* с увеличением риска развития вирусных заболеваний респираторного тракта [11].

Вышеприведенные примеры отражают роль отдельных SNP гена *TLR3* в развитии иммунологической защиты при вирусных инфекциях. Следовательно, можно предположить, что дефекты на уровне рецепторов, а также факторов, регулирующих их функцию, определяют разное сродство с антигеном вируса, что сказывается на результатах активации клеток [1, 3, 4].

Таким образом, полиморфизм гена *TLR3* определяет как чувствительность к вирусу, так и эффекторные функции иммунокомпетентных клеток в процессе реализации иммунного ответа и воспалительного процесса при гриппе.

Выводы.

1. Аллель *-412Leu* гена Toll-подобного рецептора-3 предрасполагает к развитию гриппа А (H3N2) и В.
2. Гомозиготный вариант *Leu412Leu* гена TLR3 увеличивает вероятность развития гриппа А (H3N2), гетерозиготный вариант *Leu412Phe* – вероятность развития гриппа В.

Список литературы:

1. Смирнов В.С., Петленко С.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение). Санкт-Петербург : Гиппократ, 2019. 248.
2. Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С. и соавт. Клинико-лабораторная характеристика гриппа в Забайкальском крае на современном этапе. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. 3. 104-110.
3. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций. Медицинская иммунология. 2019. 3(21). 397-406. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406.
4. Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы – подъем по тревоге. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2. 1-16. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SAZ-2016-2.pdf>. (дата обращения 2.12.2020).
5. Емельянов А.С., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора-4 у больных рожей. Молекулярная медицина. 2017. 5(15). 54-57.

6. Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2016. 2(6). 109-116.
7. L Totura A., Whitmore A., Agnihothram S. et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio*. 2015. 6(3):e00638-15. DOI: 10.1128/mBio.00638-15.
8. Molteni, M. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation / M. Molteni, S. Gemma, C. Rossetti // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – P. 6978936
9. Lee N., Cao B., Ke C. et al. IFITM3, TLR3, and CD55 Gene SNPs and Cumulative Genetic Risks for Severe Outcomes in Chinese Patients With H7N9/H1N1pdm09 Influenza. *J Infect Dis*. 2017. 216(1). 97-104. DOI: 10.1093/infdis/jix235.
10. Esposito S., Molteni C.G., Giliani S. et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virology*. 2012. 9. 270. DOI: 10.1186/1743-422X-9-270.
11. Pryimenko N.O., Kotelevska T.M., Dubynska H.M. et al. Single nucleotide polymorphisms of TLR-2, TLR-3, TLR-4 and susceptibility to inflammatory diseases of the respiratory tract. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. 5(110). 640-645.

References:

1. Smirnov V.S., Petlenko S.V. Influenza and acute respiratory viral infections (characteristics, pathogenesis, prevention and treatment). St. Petersburg : Gippokrat, 2019. 248. in Russian.
2. Chuprova G.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S. et al. Clinical and laboratory characteristics of influenza in the Trans-Baikal Territory at the present stage. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennyj medicinskij*. 2018. 3. 104-110. in Russian.
3. Nikonova A.A., Haitov M.R., Haitov R.M. Prospects for the use of agonists and antagonists of Toll-like receptors for the prevention and treatment of viral infections. *Medicinskaya immunologiya*. 2019. 3(21). 397-406. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-397-406. in Russian.
4. Zamorina S.A. Raev M.B. Toll-like receptors – alarm rise. *Byulleten' Orenburg skogonauchnogo centra UrO RAN*. 2016. 2. 1-16. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SAZ-2016-2.pdf>. (дата обращения 2.12.2020). in Russian.
5. Emelyanov A.S., Emelyanova A.N., Vitkovskiy Yu.A. Toll-like receptor-4 genetic polymorphism in erysipelas patients. *Molekulyarnayamedicina*. 2017. 5(15). 54-57. in Russian.
6. Korovkina E.S., Kazharova S.V. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis. *Infektsiyaiimmunitet*. 2016. 2(6). 109-116. in Russian.
7. L Totura A., Whitmore A., Agnihothram S. et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio*. 2015. 6(3):e00638-15. DOI: 10.1128/mBio.00638-15.
8. Molteni, M. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation / M. Molteni, S. Gemma, C. Rossetti // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – P. 6978936
9. Lee N., Cao B., Ke C. et al. IFITM3, TLR3, and CD55 Gene SNPs and Cumulative Genetic Risks for Severe Outcomes in Chinese Patients With H7N9/H1N1pdm09 Influenza. *J Infect Dis*. 2017. 216(1). 97-104. DOI: 10.1093/infdis/jix235.
10. Esposito S., Molteni C.G., Giliani S. et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children. *Virology*. 2012. 9. 270. DOI: 10.1186/1743-422X-9-270.
11. Pryimenko N.O., Kotelevska T.M., Dubynska H.M. et al. Single nucleotide polymorphisms of TLR-2, TLR-3, TLR-4 and susceptibility to inflammatory diseases of the respiratory tract. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2018. 5(110). 640-645.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_22
УДК 616.36-003.826-036.22(1-22)

¹Михайлова Н.В., ²Петрунько И.Л.

МОНИТОРИНГ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ НА СЕЛЬСКОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

¹Областное Государственное учреждение здравоохранения «Усольская городская больница», 665459, г. Усолье-Сибирское, ул. Куйбышева, 4, Россия;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Россия

Цель исследования. Провести мониторинг комплаентности у пациентов с жировым гепатозом разной этиологии.

Материалы и методы. Согласились участвовать в исследовании 1152 человек из 1568 жителей сельского терапевтического участка. Обследование включало: субъективные данные, в том числе алкогольный анамнез, объективный осмотр. Исследовались биохимические показатели крови: аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий белок, альбумин, протромбиновый индекс. Выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Приверженность к терапии оценивалась через 6 месяцев после назначения лечения и консультирования по поводу образа жизни.

Результаты. Жировой гепатоз в рамках алкогольной болезни печени (АБП) был у 167 (14,5%) человек, в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) - у 225 (19,5%) ($p > 0,05$). Курящих среди больных стеатозом печени при НАЖБП было 43 человека (19,1%), тогда как при АБП - 145 чел. (86,8%) ($p < 0,001$). Среди больных жировым гепатозом при АБП выполняли врачебные рекомендации 11 (6,6%), при НАЖБП - 45 (20,0%) ($p < 0,05$). Гендерных различий среди них не выявлено ($p > 0,05$). Из 124 пациентов с алкогольным жировым гепатозом в возрасте 18-59 лет соблюдали рекомендации 11 (8,9%) человек, из 43 пациентов 60 лет и старше - никто ($p > 0,05$), тогда как из 108 пациентов с неалкогольным стеатозом - 29 (26,9%) и 16 (13,7%) ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Комплаенс был лучше у больных неалкогольным жировым гепатозом (20,0%), чем алкогольным (6,6%) ($p < 0,05$). Гендерные различия не влияли на комплаенс ($p > 0,05$). Среди больных неалкогольным гепатозом комплаенс был более выражен у лиц трудоспособного возраста ($p < 0,05$). Среди больных стеатозом печени при АБП курящих было 86,8%, при НАЖБП - 19,1% ($p < 0,001$). Курение - дополнительный фактор риска развития АБП. При первом контакте с врачом только 13% больных алкогольным жировым гепатозом признаётся в злоупотреблении алкоголем.

Ключевые слова: гепатоз, стеатоз печени, комплаентность, сельское население

¹Mikhailova N.V., ²Petrunko I.I.

COMPLIANCE MONITORING IN PATIENTS WITH FATTY HEPATOSIS AT A RURAL THERAPEUTIC SITE.

¹ Regional State budgetary institution health Usolskaja hospital, physician district,
4 Kuibysheva str., Usolye-sibirskoye, Russia, 665459;

² Irkutsk State Medical Academy of postgraduate education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of health of the Russian Federation,
100 Yubileyniy, Irkutsk, Russia, 664049

The aim of the research. To monitor compliance in patients with fatty hepatitis of various etiologies.

Materials and methods. 1152 people out of 1568 residents of the rural therapeutic site agreed to participate in the study. The survey included: subjective data, including alcohol history, physical examination. The biochemical parameters of blood were studied: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, prothrombin index. An ultrasound examination of the abdominal organs was performed. Adherence to therapy was assessed 6 months after treatment and lifestyle counseling.

Results. Fatty hepatosis within the framework of alcoholic liver disease (ALD) was in 167 (14.5%) people, within the framework of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - in 225 (19.5%) ($p > 0.05$). There were 43 smokers among patients with liver steatosis with NAFLD (19.1%), while those with ALD - 145 people (86.8%) ($p < 0.001$). Among patients with fatty hepatosis with ALD, medical recommendations were followed in 11 (6.6%), with NAFLD - 45 (20.0%) ($p < 0.05$). There were no gender differences among them ($p > 0.05$). Of 124 patients with alcoholic fatty hepatosis at the age of 18-59 years, 11 (8.9%) people followed the recommendations, out of 43 patients 60 years and older - none ($p > 0.05$), while of 108 patients with non-alcoholic steatosis - 29 (26.9%) and 16 (13.7%) ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion. Compliance was better in patients with non-alcoholic fatty hepatosis (20.0%), than alcoholic (6.6%) ($p < 0.05$). Gender differences did not affect compliance ($p > 0.05$). Among patients with non-alcoholic hepatosis, compliance was more pronounced in people of working age ($p < 0.05$). Among patients with liver steatosis with ALD, there were 86.8% smokers, with NAFLD - 19.1% ($p < 0.001$). Smoking is an additional risk factor for the development of ALD. At the first contact with a doctor, only 13% of patients with alcoholic fatty hepatosis admit to alcohol abuse.

Key words: hepatosis, liver steatosis, compliance, rural population

Жировой гепатоз развивается при воздействии множества этиологических факторов. При этом патогенез заболевания всегда один – последовательные, хорошо известные стадии сменяют друг друга: в дебюте патологии развивается стеатоз печени, затем стеатогепатит, в терминальной стадии – фиброз и цирроз печени [1].

Жировой гепатоз – патологический процесс, связанный с накоплением жиров и триглицеридов в клетках печени не зависимо от причины этого. Неалкогольный стеатоз печени представляет собой гетерогенную группу заболеваний, значительно различающихся по этиологическим факторам, времени развития и прогноза для жизни. Жировой гепатоз – единственная обратимая стадия развития жирового поражения печени с относительно благоприятным прогнозом с точки зрения состояния печени. Гепатоз у пациентов в основном остается в течение всей жизни, но у некоторых неуклонно прогрессирует до развития цирроза печени, а в ряде случаев – даже гепатоцеллюлярной карциномы.

Несмотря на доброкачественность течения жирового гепатоза, его лечение требует длительного соблюдения целого ряда врачебных рекомендаций. По данным Всемирной организации здравоохранения проблема недостаточной приверженности терапии является одной из самых насущных проблем современной медицины, особенно при хронических и длительно персистирующих процессах. Основные задачи в профилактике и лечении хронических болезней остаются недостижимыми из-за низкой приверженности пациентов к назначенной терапии, особенно к немедикаментозным методам (диета, режим, уровень физических нагрузок и т.д.) [2].

Цель исследования: провести мониторинг комплаентности у пациентов с жировым гепатозом разной этиологии, проживающих на сельском терапевтическом участке, в условиях реальной практики участкового терапевта.

Материалы и методы. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (Протокол заседания № 3 от 28 марта 2019 г.). Работа проводилась на сельском терапевтическом участке п. Тельма Усольского района численностью 1568 человек. Все жители участка были проинформированы о характере проводимого исследования, письменное согласие на участие дали 1152 человека. Исследование проводилось в реальных условиях повседневной практики участкового терапевта и в соответствии с руководящими принципами клинической практики и Российским законодательством.

Пациенты для исследования набирались как по обращаемости, так и методом подворовых обходов, посещались на дому. При общении с жителями участка в кругу родственников и соседей, в домашней обстановке проводился тщательный анализ образа жизни, оценка наличия и выраженности вредных привычек. При такой организации исследования, в тесном контакте с населением мы смогли максимально точно распределить больных на группы в зависимости от этиологии гепатоза. А при работе участковым

терапевтом была возможность длительно и подробно собирать информацию, обследовать, наблюдать, лечить и оценивать комплаентность пациентов.

Обследование, проведённое участникам исследования, включало: субъективные данные, в том числе алкогольный анамнез (под злоупотреблением алкоголя понимали употребление более 20 мл этанола для женщин и более 40 мл для мужчин в сутки и/или более 140 мл для женщин и 210 мл для мужчин в неделю (в прошлом и/или настоящем). Использовались опросники для выявления алкогольной зависимости («Я не алкоголик», Тест AUDIT, CAGE-опросник). В соответствии с полученными данными были выделены 2 группы пациентов со стеатозом печени: в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП). Проводили анализ медицинской документации, объективный осмотр. Исследовались маркёры вирусных гепатитов В и С, биохимические показатели крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, протромбин. Выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Пациенты с положительными маркерами вирусных гепатитов В и С (29 человек) в данный анализ не включались.

Дифференциация между стеатозом печени и стеатогепатитом или фиброзом, циррозом печени проводилась на основании ультразвукового обследования, функциональных тестов печени и эластографии печени методом сдвиговой волны с применением низкочастотных датчиков – количественное исследование.

Приверженность к терапии оценивалась через 1, 3 и 6 месяцев после назначения лечения и консультирования по поводу образа жизни. Больным стеатозом печени было рекомендовано полностью отказаться от употребления алкоголя, копчёной, жареной, жирной, солёной пищи. Абстиненция от алкоголя была главной рекомендацией для больных АБП, проводилась мотивационная беседа о безалкогольном образе жизни, рассказывалось о последствиях употребления алкоголя. Пациентам с избыточной массой тела с целью ее нормализации предлагалось гипокалорийное питание 4 – 5 раз в день небольшими порциями, увеличение в рационе рыбы, овощей, несладких фруктов. Кроме того, рекомендовались прогулки в умеренном темпе и/или аэробные физические нагрузки по 30 - 40 минут в день 5 раз в неделю. Медикаментозное лечение включало эссенциальные фосфолипиды 600 мг 3 раза в день во время еды, курсами по 3 месяца 2 раза в год - препараты, хорошо зарекомендовавшие себя при лечении ЖБП различной этиологии [3]. Пациентам с гиперлипидемией также назначался Аторвастатин 20 мг 1 раз в день.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия хи-квадратпакета программ «Microsoft Office Excel 2007» и «STATISTICA». Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты исследования. При обследовании 1152 человек жировой гепатоз в рамках АБП был выявлен у 167(14,5%) человек, их средний возраст был $50,3 \pm 11,1$ лет, курящих - 145 человек (86,8%), при этом мужчин – 96(57,5%), женщин – 71(42,5%) ($p > 0,05$). Жировой гепатоз в рамках НАЖБП выявлен у 225 (19,5%) ($p > 0,05$), их средний возраст был - $59,7 \pm 11,0$ лет ($p > 0,05$). Но курящих среди больных неалкогольным жировым гепатозом было статистически значимо меньше – 43 человека (19,1%) ($p < 0,001$), чем среди лиц с жировым гепатозом на фоне АБП (Рис. 1).

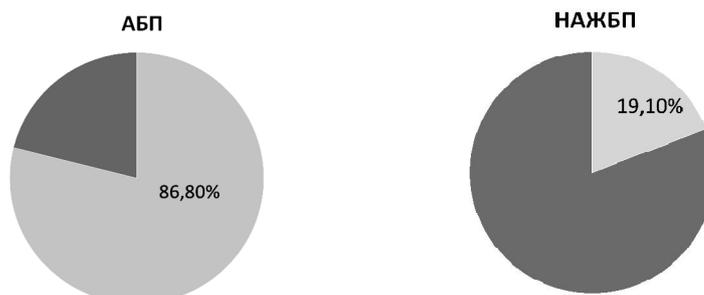


Рис. 1. Распространённость курения среди больных стеатозом печени при АБП и НАЖБП в %

Гендерный состав больных жировым гепатозом при НАЖБП был следующий: мужчин 45(20,0%), а женщин больше – 180(80,0%)($p<0,001$).

При проведении подворовых обходов и общении с обследуемыми мы выяснили особенности выявления злоупотребления алкоголем, весьма полезные для врачебной практики. Из 167 человек, имеющих жировой гепатоз алкогольной этиологии, на вопросы о злоупотреблении алкоголем давали отрицательные ответы 102 (61,1%) из них, а 43 (25,7%) пациента признавали факт употребления алкоголя, но «как все». И только деликатный, кропотливый и тщательный расспрос о видах алкогольных напитков и их дозах, проводимый в течение нескольких визитов, работа с родственниками, знакомыми и соседями, в том числе на дому, позволили правильно оценить степень пристрастия к спиртному. Таким образом, только 22 (13,2%) больных жировым гепатозом алкогольной этиологии признавали злоупотребление при обычном расспросе.

В ходе работы мы также столкнулись с тем, что использование рекомендованных опросников для выявления алкогольной зависимости («Я не алкоголик», Тест AUDIT, CAGE-опросник) малоэффективно на обычном врачебном приёме – большинство людей настораживается и отказывается отвечать на подробные вопросы об алкогольном поведении: «я пришёл не за этим», «зачем это». При раздаче анкет добиться их корректного заполнения и возврата также было сложно. Так, на сельском терапевтическом участке, даже среди больных неалкогольным жировым гепатозом не стали заполнять опросники 142 человека (63,1%), а среди больных алкогольным гепатозом – 122 (73,1%) ($p>0,05$) (Рис. 2).

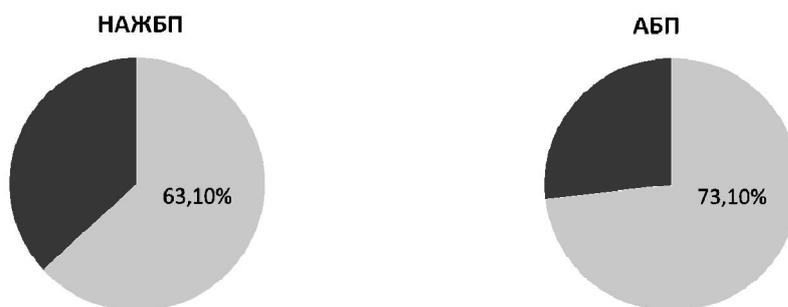


Рис. 2. Доля пациентов стеатозом печени, не желавших заполнять опросники по употреблению алкоголя в %

Дали корректные ответы на все пункты опросника без особых уговоров из числа не злоупотребляющих алкоголем 16 (7,1%) человек, из злоупотребляющих – 5 (3%) ($p>0,05$).

После проведения обследования всем, у кого был выявлен жировой гепатоз, назначалось лечение в зависимости от его этиологии. Мониторинг приверженности к терапии проводили только у тех пациентов, которые выполняли все врачебные рекомендации, так как не было пациентов, соблюдавших только не медикаментозные мероприятия. Обратиться за помощью к наркологу отказались все больные с жировым гепатозом алкогольной этиологии. Из 167 больных с алкогольным жировым гепатозом выполняли врачебные рекомендации в течение 6 месяцев наблюдения 11(6,6%) человек, а среди 225 больных неалкогольным жировым стеатозом печени 45 (20,0%) ($p<0,05$) (Рис. 3).

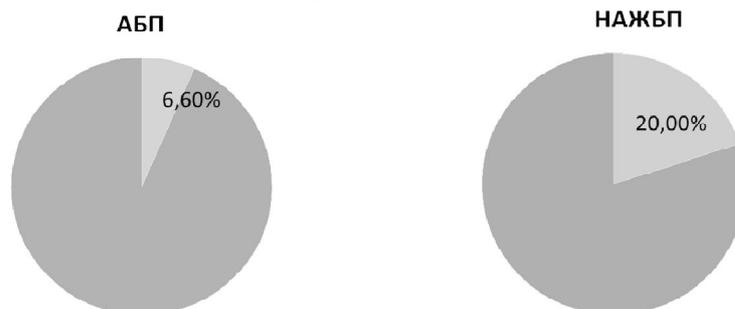


Рис. 3. Доля выполнявших врачебные рекомендации среди больных стеатозом печени при АБП и НАЖБП в %

При этом среди больных с жировым гепатозом неалкогольной этиологии отказались лечиться «сейчас» 149 (66,2%) человека, а среди больных жировым гепатозом алкогольной этиологии – 137 (82,0%) ($p>0,05$). Если анализировать только тех пациентов, кто первоначально хотел лечиться, получим следующие данные: из 76 с неалкогольным стеатозом печени соблюдали рекомендации в течение 6 месяцев – 45 (59,2%) больных, а из 30 алкогольным стеатозом печени – 11 (36,7%), но разница статистически не значима ($p>0,05$).

При проведении гендерного анализа среди соблюдающих врачебные рекомендации различий выявлено не было. Из 96 мужчин, больных жировым гепатозом алкогольной этиологии, выполняли рекомендации врача 6 (6,3%), а из 71 женщины - 5 (7,0%) ($p>0,05$). Из 45 мужчин больных жировым гепатозом неалкогольной этиологии, выполняли врачебные рекомендации 9 (20,0%), а из 180 женщин - 36 (20,0%) ($p>0,05$).

Также был проведён мониторинг возрастных различий среди выполняющих врачебные рекомендации. Группы были сформированы следующим образом: первая группа - молодой и средний возраст по критериям ВОЗ - до 59 лет включительно и вторая группа - лица пожилого и старческого возраста - от 60 лет и старше. Из 124 пациентов с алкогольным жировым гепатозом в возрасте 59 лет и моложе соблюдали рекомендации врача 11 (8,9%) человек, а из 43 пациентов 60 лет и старше – ни один, но разница оказалась статистически не значима ($p>0,05$). Среди 108 пациентов с жировым гепатозом неалкогольной этиологии в течение 6 месяцев выполняли врачебные рекомендации в возрасте 59 лет и моложе 29 человек (26,9%), а среди тех, кому было 60 лет и старше – 16 (13,7%) ($p<0,05$).

Обсуждение результатов. Наше исследование показало, что на сельском терапевтическом участке больные жировым гепатозом не алкогольной этиологии были старше ($59,7\pm 11,0$ лет), чем больные алкогольным гепатозом ($50,3\pm 11,1$), но разница была статистически не значима ($p>0,05$). По данным исследования DIREG 1, DIREG 01903 и DIREG 2, чаще всего НАЖБП выявляли в возрасте 50–59 лет (31,1%) [4] – что согласуется и с нашими результатами.

Что касается более молодого возраста больных алкогольным жировым гепатозом, можно полагать, что это заболевание формируется в более раннем возрасте и страдающие алкоголизмом чаще умирают в молодом возрасте. Об этом говорят следующие факты: АБП является одной из главных причин смерти в возрастной группе от 45 до 64 лет (не старых людей) от гепатита, цирроза печени и их осложнений в США [5]. По данным официальной статистики Российской Федерации 35% больных алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет) [6], в результате чего уменьшается количество лиц пожилого и старческого возраста. Эти данные и объясняют более молодой возраст больных стеатозом печени алкогольной этиологии.

Современных исследований, касающихся жирового гепатоза алкогольной этиологии, в том числе возраста этих пациентов, в отечественных источниках мы не нашли. Вероятно, это следствие сложности такой работы, налаживания контакта с таким контингентом. Многие отказываются беседовать о своих вредных привычках, особенно подробно, так как это, по их мнению, оскорбляет честь и достоинство. Всё чаще врачи воздерживаются задавать пациентам «не удобные» вопросы и данная проблема практически не обсуждается в литературе [7]. В ходе нашего исследования на врачебном участке была возможность долго и дипломатично беседовать с пациентами и их близкими, наблюдать за ними при разных обстоятельствах, а при подворовых обходах многое удалось выяснить и увидеть.

На изучаемом сельском врачебном участке среди больных жировым гепатозом неалкогольной этиологии преобладали женщины ($p<0,001$). Но по литературным данным дополнительным фактором, увеличивающим риск развития жировой дегенерации печени, является мужской пол [8]. Вероятно, такое различие связано с особенностями дизайна нашего исследования.

Курили среди пациентов сельского врачебного участка с жировым гепатозом алкогольной этиологии большее количество больных, чем при жировом гепатозе неалкогольной этиологии ($p<0,001$). По данным литературы дополнительным фактором

прогрессирования АБП служит курение. Есть данные, показывающие, что курение, являясь независимым фактором развития окислительного стресса, ускоряет развитие фиброза у пациентов с АБП [9].

Наше исследование показало, что пациенты очень редко признаются в злоупотреблении алкоголем: только 13,2% злоупотребляющих сознались в этом при первой беседе. То, что алкоголики склонны скрывать свою проблему вследствие известных причин (моральных, юридических, медицинских), – давно известный факт [10]. На сельском терапевтическом участке старались скрыть злоупотребление алкоголем среди больных стеатозом печени алкогольной этиологии 102 (61,1%) человека и ещё 43 (25,7%) называли употребляемые ими дозы алкоголя нормальными. М.В. Маевская (2016) указала, что среди пациентов гастроэнтерологического профиля, злоупотребляющих алкоголем, только 16,5% обратились бы к лечащему врачу и 10,4% — к наркологу, 8,5% не считают потребление ими спиртных напитков проблемным, а 64,4% полагают, что могут справиться со своей проблемой самостоятельно [11]. Дизайн указанного исследования отличался от нашего – больные проходили стационарное лечение в связи с нарушением здоровья, поэтому были вынуждены быть более откровенны. Наши же пациенты находились дома, а стеатоз печени у них никак не проявлялся.

На самом деле выяснить точную распространённость злоупотребления алкоголем практически невозможно. Косвенно об этом можно судить по потреблению алкоголя на душу населения. По данным ВОЗ, потребление алкоголя среди взрослых (определяется как годовой объем продаж чистого алкоголя в литрах на человека в возрасте 15 лет и старше) в 2019 году в России составило 11,1 литров абсолютного алкоголя на душу населения [12]. Но это только официальные продажи, тогда как объёмы теневого производства неизвестны. Количество тех, кто пьет тайком, чтобы сохранить свою зависимость в секрете, намного превосходит явных завсегдатаев питейных заведений. На сельском врачебном участке многие употребляют самогон и суррогаты алкоголя.

Полученные нами данные показали, что шестерым из семи больных алкогольным стеатозом печени при первом осмотре можно поставить неверный диагноз. Зачастую граждане тщательно скрывают факт злоупотребления алкоголем. В 2005–2006 гг. было проведено исследование в одном из многопрофильных стационаров г. Москвы, показавшее, что у 44% больных различного пола и возраста, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения, диагностирована алкогольная поливисцеропатия [13]. Таким образом, в г. Москве почти половина стационарных больных не профильных отделений имели патологию алкогольной этиологии. Данный факт убедительно говорит о распространённости и сложности выявления злоупотребления алкоголем, а значит и диагностики хронической алкогольной интоксикации. Статистика удельного веса такой «замаскированной» алкогольной патологии не ведётся и имеет место гипердиагностика других соматических заболеваний.

При нашем исследовании многие граждане не хотели в деталях обсуждать, как часто и какие алкогольные напитки они употребляют. Интересно, что лица, не страдающие злоупотреблением алкоголя, тоже не хотели подробно обсуждать эту тему. Использование специализированных опросников также оказалось проблематично – мало кто возвращал их заполненными. Рассказали о своём стиле употребления спиртных напитков только 16 (7,1%) человек среди не злоупотребляющих алкоголем и 5 (3%) среди злоупотребляющих ($p > 0,05$). Данных в литературе на эту тему нам найти не удалось. Сбор анамнеза у пациентов с АБП следует осуществлять с учётом склонности больных к неадекватной оценке своего состояния и частому стремлению к сокрытию злоупотребления спиртными напитками [14].

Наше исследование предлагает новый взгляд на изучение комплаентности. Обычно она изучается у больных, проходящих лечение по поводу какого-либо заболевания. Мы же выявили всех больных на обслуживаемой территории и всем предложили помощь. Выяснилось, что если заболевание не беспокоит человека, он не мотивирован на лечение. На сельском терапевтическом участке 66,2% больных стеатозом печени в рамках НАЖБП и

82,0% больных стеатозом печени в рамках АБП ($p>0,05$) сразу воздержались от выполнения терапевтических рекомендаций. Считается, что главные трудности развития комплаенса лежат в сфере общения врача и пациента, что врач недостаточно убедителен, не так объясняет [15]. Большая часть наших обследуемых, проживающих на сельском врачебном участке, решили отложить лечение «на потом», поясняя это отсутствием сейчас времени и/или средств. Мы полагаем, что такое отношение к болезни связано с тем, что она не доставляла проблем. Обратиться за помощью к наркологу отказались 100% злоупотребляющих алкоголем.

Выяснилось, что больные с неалкогольным жировым гепатозом соблюдали врачебные рекомендации в течение 6 месяцев мониторинга чаще, чем больные алкогольным жировым гепатозом: из 225 – 45 (20,0%) и из 167 больных – 11 (6,6%) соответственно ($p<0,05$). Мониторинг комплаентности среди пациентов, согласившихся на лечение, показал следующее: из 76 больных жировым гепатозом неалкогольной этиологии выполняли 6 месяцев врачебные рекомендации 45(59,2%), а из 30 больных жировым гепатозом алкогольной этиологии – 11 (36,7%) ($p>0,05$). Проблема приверженности пациентов к терапии возникает, прежде всего, в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика заболевания [16]. По оценкам специалистов долгосрочная приверженность к любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50% [17, 18]. Исследований по приверженности к терапии больных, злоупотребляющих алкоголем, проживающих на сельском врачебном участке, мы не нашли. В литературе упоминаются особенности образа жизни среди факторов, негативно влияющих на соблюдение рекомендаций, в том числе избыточное употребление алкоголя [19].

Гендерных различий комплаенса наш мониторинг не выявил, не зависимо от наличия злоупотребления алкоголем ($p>0,05$), в обеих группах сравнения. Литературные данные исследований приверженности к терапии в зависимости от пола разнятся. По данным одних авторов, женщины менее привержены к терапии (Митрофанова И.С., 2008), по данным других – женщины более дисциплинированы в выполнении врачебных назначений, чем мужчины [19]. Возможно, эти данные могут меняться в зависимости от дизайна исследования.

По данным проведённого нами мониторинга, пациенты с гепатозом неалкогольной этиологии до 59 лет включительно статистически значимо чаще (29-26,9%) соблюдали врачебные рекомендации, чем те, кому было 60 лет и более (16 человек - 13,7%) ($p<0,05$). Данные литературы о приверженности к терапии в зависимости от возраста также противоречивы. Одни исследования показывают, что лица старше 60 лет выполняют врачебные рекомендации более четко, чем более молодые [18]. В других же среди факторов, ухудшающих приверженность к терапии, упоминается как молодой (менее 35 лет) возраст, так и пожилой (более 65 лет) [20]. Однако нельзя не учитывать тот факт, что дизайн нашего исследования отличался от всех других. Мы не отбирали искусственные группы пациентов по каким-либо критериям. В наше исследование вошли все согласившиеся на него жители отдельной территории – сельского терапевтического участка, на котором жили обычные люди с реальным соотношением мужчин и женщин, злоупотребляющие алкоголем и нет, имеющие работу и достаток и нет, посещающие поликлинику и выполняющие назначения врача в условиях обычной жизни.

Выводы:

1. Комплаенс в течение 6 месяцев был выражен лучше у больных неалкогольным жировым гепатозом (20,0%), чем у больных алкогольным (6,6%) ($p<0,05$).
2. Больные алкогольным жировым гепатозом отказываются от лечения несколько чаще (82,0%), чем больные неалкогольным (66,2%), но отличия статистически незначимы ($p>0,05$).
3. На комплаенс гендерные различия не влияли, независимо от этиологии жирового гепатоза ($p>0,05$ в обоих случаях).

4. Среди больных жировым гепатозом неалкогольной этиологии комплаенс был более выражен у лиц трудоспособного возраста ($p < 0,05$), тогда как при жировом гепатозе алкогольной этиологии различий в зависимости от возраста выявлено не было ($p > 0,05$).
5. Курящих больше среди больных алкогольным жировым гепатозом – 86,8%, чем среди больных неалкогольным жировым гепатозом – 19,1% ($p < 0,001$). Дополнительным фактором риска развития АБП можно считать курение.
6. При первом контакте с пациентом только 13% больных алкогольным жировым гепатозом признаётся в злоупотреблении алкоголем.

Список литературы:

1. Дорофеева А.Э., Руденко Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. Гастроэнтерология. 2015. 527. 17-20.
2. Adherencetolong-termtherapies: evidenceforaction.Geneva: WHO. 2003. Accessed: May 15, 2020 https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
3. Махов В.М., Володина Т.В., Панферов А.С. Жировая болезнь печени – современный патогенетический подход к терапии. Медицинский совет. 2016. 9. 76-82. doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-76-82.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. 6. 31-41.
5. Menon K.V., Gores G.J., Shah V.H. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. Mayo Clin Proc. 2001. 76(10). 1021-1029.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. 27(6)
7. Вёрткин А.Л., Комаровский А.Н., Скотников А.С. Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре. Лечащий врач. 2011. 11(11). Accessed 17.04.2020. <https://www.lvrach.ru/2011/09/10433432/>
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. 26(2). 24-42.
9. Corrao G., Lepore A.R., Torchio P. et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol. 1994. 10 (6). 657-664.
10. Востриков В.В., Зеленцов К.Е., Майорова О.В. и соавт. Методы диагностики алкогольной зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. 6(4). 26-52.
11. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А. и соавт. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. 26(4). 24-35.
12. Всемирная организация здравоохранения. Европейская информационная система. Активна на 19.04.2020. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics>
13. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. ГЭОТАР-Медиа. 2008.
14. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации. МЗ РФ. Утверждены научным обществом гастроэнтерологов России, Российским научным медицинским обществом терапевтов. 2019. Активна на 16.05.2020. <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/>

15. Фомина Н.В., Фомин И.В., Федосеева Т.В. Отношение врачей и пациентов к лечению болезни как социально-психологическая проблема (на примере лечения Артериальной гипертензии). Вестник Мининского университета. 2016. 2(15). 28.
16. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики. РМЖ. 2009. 8. 1086. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Priverghennosty_k_terapii_statinami_
17. Cramer J.A., Amonkar M.M., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005. 21(9). 1453-1460
18. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005. 353(5). 487-497.
19. Kim M.T., Han H.R., Hill M.N., et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive blackmen. *Ann Behav Med.* 2003. 26(1). 4-31.
20. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008. 4(1). 269-286.

References:

1. Dorofeeva A. E., Rudenko N. N. Non-Alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2015. 527. 17-20. in Russian.
2. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva. WHO. 2003. Accessed May 15, 2020 https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
3. Makhov V.M., Volodina T.V., Panferov A.S. Fatty liver disease. Modern pathogenetic approach to therapy. *Medical Council.* 2016. 9. 76-82. doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-76-82. in Russian.
4. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I. In. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient practice patients in the Russian Federation: results of the DIREG 2. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2015. 6. 31-41. in Russian.
5. Menon K.V., Gores G.J., Shah V.H. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc.* 2001. 76(10). 1021-1029.
6. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2017. 27(6). in Russian.
7. Vertkin A.L., Komarovskiy A.N., Skotnikov A.S. Alcohol-associated conditions in a multidisciplinary hospital. *Attending physician.* 2011. 11(11). Accessed 17.04.2020. <https://www.lvrach.ru/2011/09/10433432/> in Russian.
8. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov CH.S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian society for the study of the liver and the Russian gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2016. 26(2). 24-42. in Russian.
9. Corrao G., Lepore A.R., Torchio P. et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. *Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol.* 1994. 10 (6). 657-664.
10. Vostrikov V.V., Zelentsov K.E., Maiorova O.V. et al. Methods of Diagnostics of Alcoholism. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy.* 2008. 6(4). 26-52. in Russian.
11. Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A. et al. Alcohol abuse in gastroenterological patients. *Russian journal of gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology.* 2016. 26(4). 24-35. in Russian.
12. The world health organization. The European Information System. Accessed 15.05.2020 <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics>.
13. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk E.I. Final diagnosis. *GEOTAR-Media.* 2008. in Russian.
14. Alcoholic liver disease. National Guidelines. Approved by the scientific society of gastroenterologists of Russia, the Russian scientific medical society of therapists. 2019. Accessed 16.05.2020. <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/>

15. Fomina N.V., Fomin I.V., Fedoseeva T.E. Relation of doctors and patients to treatment of the illness as social and psychological problem (on the example of treatment of an arterial hypertension). Bulletin of Minin University. 2016. 2(15). 28. in Russian.
16. Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Iedyayeva A.A. Adherence to statin therapy and the possibility of its improvement in real clinical practice. RMJ. 2009. 8. 1086 Accessed 16.05.2020. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Priverghennosty_k_terapii_statinami. in Russian.
17. Cramer J.A., Amonkar M.M., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2005.21(9). 1453-1460.
18. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005. 353(5). 487-497.
19. Kim M.T., Han H.R., Hill M.N., et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive blackmen. Ann Behav Med. 2003.26(1). 24-31.
20. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S., et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag. 2008. 4(1). 269-286.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_32

УДК 616.895.87-07-08

^{1,2} Озорнин А.С., ³ Говорин Н.В., ¹ Сахаров А.В., ¹ Дутова А.А., ¹ Емельянов А.С.**НЕКОТОРЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*² *Государственное казенное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского», 672000, г. Чита, Окружной проезд, 3;*³ *Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, 103265, г. Москва, ул. Охотный ряд, 1***Цель исследования:** изучение полиморфных вариантов генов rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOBR3500Q) у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края.**Материал и методы.** Было обследовано 212 пациентов с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (Шифр по МКБ 10 F 20.09)». Все обследованные – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Средний возраст больных составил 27±6 лет. Для формирования контрольной группы было обследовано 152 человека, которые по возрасту, полу, социальной принадлежности были сопоставимы с группой больных. Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови. Изучение rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOBR3500Q) проводили методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени.**Результаты.** Обнаружено, что у больных с первым эпизодом шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края, в 1,3 чаще раза встречался генотип G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) и в 1,6 раз чаще регистрировались носители гетерозиготного генотипа C/G APOC3 C323G (rs5128). При этом шанс развития шизофрении у носителей генотипа G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) составил 1,80, а у носителей генотипа C/G APOC3 C323G (rs5128) – 2,05. Гетерозиготный генотип Leu/Pro SNP APOE (Leu28Pro, rs769425) у больных шизофренией встречался в 3,8 раза реже, а частота регистрации минорного аллеля – в 4,6 раза реже по сравнению с группой контроля. При изучении SNPrs5742904 (APOBR3500Q) у больных шизофренией и в контрольной группе были обнаружены только носители нормальной гомозиготы G/G.**Заключение.** У больных шизофренией, проживающих на территории Забайкальского края, частота встречаемости генотипов генов аполипопротеинов отличается от здоровых людей. Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов аполипопротеинов с метаболическими нарушениями у пациентов с шизофренией необходимы дальнейшие исследования.**Ключевые слова:** шизофрения, первый эпизод, генетический полиморфизм, rs670, rs5128, rs769452.^{1,2} Ozornin A.S., ³ Govorin N.V., ¹ Sakharov A.V., ¹ Dutova A.A., ¹ Emelyanov A.S.**SOME POLYMORPHIC VARIANTS OF APOLIPOPROTEIN GENES IN PATIENTS WITH THE FIRST EPISODE OF PARANOID SCHIZOPHRENIA**¹ *Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;*² *V. Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital, 3 Okružnoi proezd, Chita, Russia, 672000;*³ *State Duma Of The Federal Assembly Of The Russian Federation, 1 Okhotny ryad, Moscow, Russia, 103265***Research objective:** to study polymorphic variants of the rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) genes in patients with the first episode of paranoid schizophrenia living in the Trans-Baikal Territory.**Material and methods.** 212 patients with the diagnosis «Paranoid schizophrenia, follow-up period less than a year (ICD code 10 F 20.09)» were examined. The patients were Caucasian race and lived in the Trans-Baikal Territory. The average age of patients was 27±6 years. To form a control group, 152 people were examined, who were comparable in age, gender, and social affiliation with the group of patients. Human genomic DNA

was isolated from whole blood leukocytes. rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) were studied by real-time polymerase chain reaction.

Results. It was found that patients with the first episode of schizophrenia living in the territory of the Trans-Baikal Territory were 1,3 times more likely to have the genotype G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) and 1,6 times more likely to have carriers of the heterozygous genotype C/G APOC3 C323G (rs5128). At the same time, the chance of developing schizophrenia in carriers of the G/G SNP rs670 genotype (APOA1-75 G/A) was 1,80, and in carriers of the C/G APOC3 C323G genotype (rs5128) – 2,05. The heterozygous genotype of Leu/Pro SNP APOE (Leu28Pro, rs769425) in patients with schizophrenia was 3,8 times less common, and the frequency of registration of the minor allele was 4,6 times less frequent than in the control group. In the study of SNP rs5742904 (APOB R3500Q) in patients with schizophrenia and in the control group, only carriers of the normal G/G homozygote were found.

Conclusion. In patients with schizophrenia living in the Trans-Baikal Territory, the frequency of occurrence of apolipoprotein gene genotypes differs from healthy people. To study the association of polymorphic variants of apolipoprotein genes with metabolic disorders in patients with schizophrenia, further studies are needed.

Keywords: schizophrenia, first episode, genetic polymorphism, rs670, rs5128, rs769452.

Метаболический синдром, который диагностируется у больных шизофренией почти в 40% случаев, не только негативно сказывается на качестве жизни, но и сокращает ее продолжительность [1]. При этом одной из главных причин развития метаболического синдрома является антипсихотическая терапия, проводимая, главным образом антипсихотиками второго поколения [2]. Однако, известно, что изменения в углеводном и липидном обменах диагностируются у больных, впервые заболевших шизофренией, еще до начала использования нейролептиков [3]. В настоящее время предполагаются общие пути наследования шизофрении и возникающих при этом заболевании метаболических нарушений. Так Н. Liu et al. (2020) выделили некоторые гены-кандидаты, которые являются ответственными за кардиометаболические расстройства у больных шизофренией [4].

В последние десятилетия проводились исследования, касающиеся патофизиологической роли аполипопротеинов при шизофрении. Аполипопротеины – белковые составляющие липопротеинов, которые отвечают за транспорт липидов крови. При этом установлены неоднозначные изменения в содержании аполипопротеинов в крови у больных шизофренией: так, одни исследователи сообщили о повышении аполипопротеина Е, а другие – о его снижении. Также были получены противоречивые результаты в отношении величины аполипопротеина А у пациентов с диагнозом шизофрения [5]. Считается, что изменения количества и соотношения аполипопротеинов в плазме крови отрицательно сказывается на транспорте холестерина, который, являясь важным компонентом клеточных плазматических мембран, не только определяет их текучесть и проницаемость, но и создает условия для нормальной нейрональной передачи.

Учитывая выше изложенное, мы предприняли попытку изучить некоторые полиморфизмы генов аполипопротеинов у пациентов с шизофренией: SNPrs670 (APOA1-75 G/A) и rs5128 (APOC3 C3238G), расположенные в 11 хромосоме; rs769452 (APOE Leu28Pro) и rs5742904 (APOB R3500Q) – в 19 и 2 хромосомах соответственно. Указанные полиморфные варианты генов ассоциированы с содержанием в крови холестерина, липопротеидов высокой, низкой, очень низкой плотности, развитием атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. У больных шизофренией эти полиморфизмы генов либо не исследовались, либо изучены недостаточно.

Цель исследования: изучение полиморфных вариантов генов rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» с 2016 по 2020 годы. Были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации»,

утвержденные Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года. Перед началом исследования было получено одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 76 от 22.01.2016). Все обследованные лица дали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Было обследовано 212 пациентов (110 мужчин и 112 женщин, средний возраст 27 ± 6 лет), находившихся на лечении в клинике первого психотического эпизода с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (Шифр по МКБ 10 F 20.09)». Все пациенты – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.

Для формирования контрольной группы было обследовано 152 человека, которые по возрасту, полу, социальной принадлежности были сопоставимы с группой больных.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» по инструкции производителя. Генетические полиморфизмы изучали методом полимеразно-цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора «ДТ 96». Для анализа SNPrs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro) применяли реагенты НПФ «Литех» (г. Москва), а для SNPrs5742904 (APOBR3500Q) – реагенты ООО «ТестГен» (г. Ульяновск).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для определения популяционного равновесия частот исследуемых генотипов применяли закон Харди-Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение. При проведении молекулярно-генетического исследования в группах больных и контроля были получены генотипы в гомо- и гетерозиготных состояниях для SNPrs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro). При изучении SNPrs5742904 (APOBR3500Q) у больных шизофренией и в контрольной группе были обнаружены только генотипы G/G, в связи с чем дальнейший анализ этого генетического полиморфизма не осуществлялся.

Установлено, что у пациентов и представителей контрольной группы распределение наблюдаемых и ожидаемых частот для rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие генотипов SNPDBH (rs1611115), HTR2A(rs7997012), APOA1-75 G/A (rs670), C323G в гене APOC 3 (rs5128), Leu28Pro в гене APOErs769425 равновесию Харди-Вайнберга

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
APOA1-75 G/A (rs670)					
F 20.09, n = 212	G/G	0,637	0,627	0,022	0,883
	G/A	0,311	0,330		
	A/A	0,052	0,043		
Контроль, n = 152	G/G	0,507	0,50	0,145	0,703
	G/A	0,401	0,414		
	A/A	0,092	0,086		
C323G в гене APOC 3 (rs5128)					
F 20.09, n = 212	C/C	0,598	0,601	0,054	0,974
	C/G	0,355	0,349		
	G/G	0,047	0,051		

Контроль, n = 152	C/C	0,710	0,753	0,295	0,864
	C/G	0,257	0,229		
	G/G	0,033	0,017		
Leu28Pro в гене APOErs769425					
F 20.09, n = 212	Leu/Leu	0,985	0,981	1,593	0,451
	Leu/Pro	0,010	0,018		
	Pro/Pro	0,005	0,001		
Контроль, n = 152	Leu/Leu	0,908	0,910	0,319	0,853
	Leu/Pro	0,092	0,088		
	Pro/Pro	0	0,002		

Примечание: n – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди-Вайнберга, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами.

Обнаружено, что распределение полиморфных вариантов rs670 (APOA1-75 G/A) тестируемых групп существенно отличалось. Среди пациентов аллель G встречался с частотой 0,792 – в 1,2 раза чаще, а минорный аллель A – 1,4 раза реже по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,301$; p=0,03). Генотип G/G встречался в 1,3 раза чаще в группе больных шизофренией, в то время как генотипы A/A и G/A чаще регистрировались среди здоровых добровольцев (в 1,8 и 1,3 раза соответственно) ($\chi^2=7,836$; p=0,03). Исходя из полученных данных, шанс развития шизофрении повышается у носителей мажорного аллеля G (OR=1,66 [CI95%: 1,03-2,68]) и гомозиготного варианта G/G (OR=1,80 [CI95%: 1,18-2,75]) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей SNP APOA1-75 G/A (rs670)
в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	χ^2	p	OR(95%CI)
G/G	0,637	0,507	7,836	0,03	1,80 (1,18-2,75)
G/A	0,311	0,401			0,64 (0,41-0,98)
A/A	0,052	0,092			0,54 (0,24-1,22)
G	0,792	0,700	4,301	0,03	1,66 (1,03-2,68)
A	0,208	0,300			0,60 (0,37-0,98)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Частота генотипов и аллелей C323G в гене APOC 3 (rs5128) представлена в таблице 3. Выявлено, что мажорный аллель C в 1,1 раза реже, а минорный аллель G в 1,6 раз чаще выявлялись среди пациентов ($\chi^2=4,64$; p=0,03) (табл. 3). В группе больных в 1,2 раза реже регистрировались гомозиготные варианты C/C, и чаще обнаруживались варианты C/G и G/G по сравнению с группой контроля (в 1,6 и 1,8 раз соответственно) ($\chi^2=9,12$; p=0,01) (табл. 3). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: C/C – 76,3%, C/G – 21,1%, G/G – 2,6% ($\chi^2=9,12$; p=0,01) (табл. 3). Полученные данные показывают, что вероятность развития шизофрении выше у носителей минорного аллеля G (OR=1,93 [CI95%: 1,05-3,52]) и гетерозиготного варианта C/G (OR=2,05 [CI95%: 1,27-3,32]) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение частот генотипов и аллелей SNP C323G в гене APOC 3 (rs5128)
в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	χ^2	p	OR(95%CI)
C/C	0,618	0,763	9,12	0,01	0,46 (0,29-0,74)
C/G	0,335	0,211			2,05 (1,27-3,32)
G/G	0,047	0,026			1,83 (0,56-5,95)
C	0,776	0,864	4,64	0,03	0,52 (0,28-0,95)

G	0,224	0,136			1,93 (1,05-3,52)
---	-------	-------	--	--	------------------

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При изучении rs769452 (APOELeu28Pro) обнаружено, что среди больных в 4,6 раза реже выявлялись носители минорного аллеля Pro ($\chi^2=4,92$; p=0,03) (табл. 4). Среди пациентов преобладали гомозиготные варианты Leu/Leu, носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже (0,014), гомозиготный вариант Pro/Pro – с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не обнаруживались ($\chi^2=15,05$; p=0,001) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение частот генотипов и аллелей SNP APOE (Leu28Pro, rs769425) в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	χ^2	p	OR(95%CI)
Leu/Leu	0,976	0,947	15,05	0,001	7,07 (1,99-25,05)
Leu/Pro	0,014	0,053			0,09 (0,02-0,42)
Pro/Pro	0,010	0			0
Leu	0,990	0,954	4,92	0,03	5,07 (1,04-24,75)
Pro	0,010	0,046			0,20 (0,04-0,96)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

В точке SNP APOE (Leu28Pro) шанс развития заболевания у носителей генотипа Leu/Leu равен 7,07 [CI95%: 1,99-25,05], для носителей генотипа Leu/Pro – 0,09 [CI95%: 0,02-0,42]; для лиц, имеющих мажорный аллель, составляет 5,07 [CI95%: 1,04-24,75], для резидентов, несущих мутантный аллель – 0,20 [CI95%: 0,04-0,96].

Ранее при изучении полиморфных вариантов генов APOA1 и APOC3 нами не было обнаружено различий распределения генотипов между больными шизофренией и здоровыми лицами, что, вероятно, было связано с малой мощностью выборки [6]. При увеличении числа больных и здоровых людей в выборке мы выявили, что частоты встречаемости генотипов и аллелей в группе больных и группе контроля отличаются: у пациентов с шизофренией носители минорного аллеля A SNP rs670 (APOA1-75 G/A) регистрировались в 1,4 раза реже, чем у участников контрольной группы; частота носителей генотипа C/GSNP C323G в гене APOC 3 (rs5128) у пациентов была в 1,6 раза чаще по сравнению со здоровыми добровольцами; среди больных и здоровых людей преобладали носители нормальных гомозигот Leu/Leu SNP APOE (Leu28Pro, rs769425), при этом в группе больных носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже, гомозиготный вариант Pro/Pro – с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не выявлены.

Полиморфные варианты аполипопротеинов могут иметь значение в механизмах развития шизофрении и метаболических нарушений, которые выявляются при этом заболевании. По мнению зарубежных исследователей, некоторые полиморфизмы гена APOE могут быть задействованы в патогенезе шизофрении, поскольку аполипопротеин E играет важную роль в функционировании и пластичности нервных синапсов [7]. Другие авторы установили, что однонуклеотидные замены гена APOE ассоциированы у больных с симптомами шизофрении и содержанием липопротеинов низкой плотности [8]. Полиморфизмы генов APOA1 и APOC3 у больных шизофренией изучены недостаточно. В то же время, в общей популяции однонуклеотидные замены генов APOA1 и APOC3 могут приводить к дислипидемии и формированию метаболического синдрома. Так, по данным литературы, аллель A SNP rs670 связан с уровнем липопротеидов высокой плотности в плазме крови, а генотип C/GSNP rs5128 ассоциирован с метаболическим синдромом [9]. Роль

полиморфизмов генов APOA1 и APOC3 в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией требует дальнейшего изучения.

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что аллель G и генотип G/G гена APOA1-75 G/A (rs670), аллель G и гетерозиготный вариант C/G гена APOC3 C323G (rs5128), аллель Leu и генотип Leu/Leu гена APOE Leu28Pro (rs769425) предрасполагают к развитию шизофрении. Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов аполипопротеинов с метаболическими нарушениями у пациентов с шизофренией необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы:

1. Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H., Dehghani A. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics. *Med J Islam Repub Iran*. 2019. 33. :97. DOI: 10.34171/mjiri.33.97.
2. Zhang Y., Wang Q., Reynolds G.P., Yue W., Deng W., Yan H., Tan L., Wang C., Yang G., Lu T., Wang L., Zhang F., Yang J., Li K., Lv L., Tan Q., Li Y., Yu H., Zhang H., Ma X., Yang F., Li L., Chen Q., Wei W., Zhao L., Wang H., Li X., Guo W., Hu X., Tian Y., Ren H., Ma X., Coid J., Zhang D., Li T. Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium. Metabolic Effects of 7 Antipsychotics on Patients With Schizophrenia: A Short-Term, Randomized, Open-Label, Multicenter, Pharmacologic Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020. 81(3). 19m12785. DOI: 10.4088/JCP.19m12785.
3. Sahpolat M., Ari M. Higher prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with first-episode psychosis and schizophrenia: a cross-sectional study in Turkey. *Nord J Psychiatry*. 2021. 75(1). 73-78. DOI: 10.1080/08039488.2020.1815080.
4. Liu H., Sun Y., Zhang X., Li S., Hu D., Xiao L., Chen Y., He L., Wang D.W. Integrated Analysis of Summary Statistics to Identify Pleiotropic Genes and Pathways for the Comorbidity of Schizophrenia and Cardiometabolic Disease. *Front Psychiatry*. 2020.11. 256. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00256.
5. Woods A.G., Sokolowska I., Taurines R., Gerlach M., Dudley E., Thome J., Darie C.C. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med*. 2012. 16(6). 1184-95. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x.
6. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Распространенность некоторых полиморфных локусов генов аполипопротеинов у больных шизофренией в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017. 2. 154-160.
7. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J., Seo M.S., Brooks L., Dean B. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011. 16. 962-79. DOI: 10.2741/3729.
8. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020. 23. 100193. DOI: 10.1016/j.scog.2020.100193.
9. Wu Y., Yu Y., Zhao T., Wang S., Fu Y., Qi Y., Yang G., Yao W., Su Y., Ma Y., Shi J., Jiang J., Kou C. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0147946. DOI: 10.1371/journal.pone.0147946.

References:

1. Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H., Dehghani A. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics. *Med J Islam Repub Iran*. 2019. 33. :97. DOI: 10.34171/mjiri.33.97.
2. Zhang Y., Wang Q., Reynolds G.P., Yue W., Deng W., Yan H., Tan L., Wang C., Yang G., Lu T., Wang L., Zhang F., Yang J., Li K., Lv L., Tan Q., Li Y., Yu H., Zhang H., Ma X., Yang F., Li L., Chen Q., Wei W., Zhao L., Wang H., Li X., Guo W., Hu X., Tian Y., Ren H., Ma X., Coid J., Zhang D., Li T. Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium. Metabolic Effects of 7

- Antipsychotics on Patients With Schizophrenia: A Short-Term, Randomized, Open-Label, Multicenter, Pharmacologic Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020. 81(3). 19m12785. DOI: 10.4088/JCP.19m12785.
3. Sahpolat M., Ari M. Higher prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with first-episode psychosis and schizophrenia: a cross-sectional study in Turkey. *Nord J Psychiatry*. 2021. 75(1). 73-78. DOI: 10.1080/08039488.2020.1815080.
 4. Liu H., Sun Y., Zhang X., Li S., Hu D., Xiao L., Chen Y., He L., Wang D.W. Integrated Analysis of Summary Statistics to Identify Pleiotropic Genes and Pathways for the Comorbidity of Schizophrenia and Cardiometabolic Disease. *Front Psychiatry*. 2020.11. 256. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00256.
 5. Woods A.G., Sokolowska I., Taurines R., Gerlach M., Dudley E., Thome J., Darie C.C. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med*. 2012. 16(6). 1184-95. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x.
 6. Ozornin A.S., Shtan' M.S., Govorin N.V. The prevalence of certain polymorphic loci of apolipoprotein genes in schizophrenic patients in Zabaykalsky krai. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2017. 2. 154-160. in Russian.
 7. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J., Seo M.S., Brooks L., Dean B. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011. 16. 962-79. DOI: 10.2741/3729.
 8. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020. 23. 100193. DOI: 10.1016/j.scog.2020.100193.
 9. Wu Y., Yu Y., Zhao T., Wang S., Fu Y., Qi Y., Yang G., Yao W., Su Y., Ma Y., Shi J., Jiang J., Kou C. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0147946. DOI: 10.1371/journal.pone.0147946.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_39

УДК 616.12 - 005.4 - 089.163 – 06:616.89-008.46/.48

Петрова М.М.¹, Шпрах В.В.², Еремина О.В.¹, Каскаева Д.С.¹, Еремина С.С.³

**ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА ДО ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого», 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;*

² *Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664049, ул. Юбилейный микрорайон, 100)*

³ *Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д 1*

Цель – оценить предоперационные факторы риска, влияющие на развитие когнитивных нарушений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до операции коронарного шунтирования.

Материал и методы: для изучения клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и состояния когнитивных функций у больных ИБС обследовано 264 пациента, поступивших на операцию коронарного шунтирования в «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения г. Красноярск. Были выделены 5 параллельных групп: I (контрольная группа); II (группа сравнения); III, IV, V группы (в зависимости от вида последующей реабилитации). Для исключения исходных межгрупповых различий (до коронарного шунтирования) был проведен сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов.

Результаты: в патогенезе когнитивных нарушений у больных ИБС важную роль играют такие предоперационные факторы риска, как уровень образования, длительность ИБС и артериальной гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда и более высокий функциональный класс стенокардии, низкая фракция выброса левого желудочка, повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов, степень поражения и стенозирования магистральных артерий головы.

Заключение: Пациенты имеют когнитивные нарушения еще до операции коронарного шунтирования, являются предикторами развития у них ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование.

Petrova M.M.¹, Shprakh V.V.², Kaskaeva D.S.¹, Eryomina O.V.¹, Eremina S.S.³

**PREOPERATIONAL FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE
IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BEFORE CORONARY
ARTERY BYPASS GRAFTING**

¹ *Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky,
1Partizana. ZHeleznyak str. Krasnoyarsk, 660022;*

² *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State
Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;
Yubileyniy distr., 100, Irkutsk, Russia, 664049*

³ *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia*

Objective. To assess preoperational risk factors influencing the development of cognitive impairments in patients with coronary heart disease (CHD) prior to coronary artery bypass grafting.

Material and Methods. To study the clinical functional condition of the cardio-vascular system and cognitive functions in patients with CHD we examined 264 patients admitted to the “Federal center of cardio-vascular surgery” of the Ministry of Public Health of Krasnoyarsk for coronary artery bypass

grafting. Five parallel groups were singled out: I (control group); II (comparison group); III, IV and V (depending on the type of follow-up rehabilitation).

To exclude initial inter-group differences (before coronary artery bypass grafting), we carried out the comparative analysis of the patients' clinical and anamnestic data.

Results: Preoperational risk factors (educational level, time duration of CHD and arterial hypertension, old myocardial infarction and a higher grade of angina pectoris, low left ventricle ejection fraction, elevated level of general cholesterol and triglycerides, degree of impairment and stenosis of the main arteries of the head) play an important role in the pathogenesis of cognitive impairments in patients with CHD.

Conclusion: These patients have such impairments even before coronary artery bypass grafting.

Key words: coronary heart disease, cognitive impairments, coronary artery bypass grafting.

Факторы риска развития неблагоприятных когнитивных исходов у кардиохирургических пациентов условно делят на три группы: предоперационные, факторы, связанные с операцией, а также факторы послеоперационного периода [1]. Проанализировав доступные данные отечественной и зарубежной литературы, освещающие проблему когнитивных нарушений у больных ИБС после коронарного шунтирования, учитывая собственный опыт ретроспективного наблюдения за больными ИБС с когнитивными нарушениями после коронарного шунтирования, считаем, что вопросы патогенеза ПОКД в условиях искусственного кровообращения изучены недостаточно.

В настоящее время большой интерес представляют легкие и умеренные когнитивные нарушения [2, 3]. Данные нарушения в клинической практике у пациентов с ИБС зачастую не диагностируются. Диагностируется более тяжелая форма когнитивных нарушений – деменция, когда нарушения памяти и других когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют осуществлению профессиональной и социальной деятельности [4-6].

Цель исследования: изучения клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и состояния когнитивных функций у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе ФГБУ «ФЦССХ» МЗ г. Красноярск в период с 2011 до 2015 годы. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ 52/2013 от 27.11.2013 г.). Перед началом исследования было получено письменное добровольное информированное согласие пациентов.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось общеклиническое обследование: жалобы, сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование (возраст, рост, вес). Оценка показателей липидного спектра проводилась на анализаторе Furuno SA - 400 «Furuno electric co., LTD Japan» с определением общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Всем пациентам проводились: электрокардиография на аппарате («CARDIOVIT AT-2 plus «Schiller»), эхокардиография на аппарате («Vivid 7 Dimension «GE Medical Systems»), цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий на аппарате («Vivid 7 Dimension «GE Medical Systems»), мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография головного мозга (MAGNETOM Avanto «Siemens»). Коронароангиография проводилась на ангиографической установке (Axiom Artis DTA «Siemens»). Оценка тяжести поражения коронарного русла осуществлялась с помощью результатов коронарографии и калькулятора шкалы Syntax Score ([www. Syntaxcore.org](http://www.syntaxcore.org)).

Нейропсихологическое обследование проводилось в два этапа: скрининговое - тестирование по стандартным шкалам (Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Batter (FAB) и развернутое тестирование – проведение тестов «Тест рисования часов», «Тест вербальных ассоциаций», «Проба Шульте», «Тест на запоминания 10 слов», «Серийный счет из шкалы Маттиса», «Исследование зрительной памяти с помощью заучивания 5 слов». Нейропсихологическая батарея состояла из 12 показателей. Наличие ПОКД у пациента диагностировали на основании 20 %-го снижения по сравнению с дооперационными значениями в 20 % тестов из всей тестовой батареи. Оценка состояния

психоэмоционального статуса у пациентов проводилась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Дополнительно к проведенным методам обследования пациентам проводили транскраниальную доплерографию на 2-е, 10-12 сутки, через 6 и 12 месяцев.

При оценке критериев включения и исключения были сформированы пять групп, сопоставимые по возрасту и исходным физическим, инструментальным, лабораторным показателям. Распределение пациентов по группам осуществлялось методом стратифицированной рандомизации.

I группа (контрольная) – n = 97 (36,7 %) пациенты с ИБС без когнитивных нарушений до операции коронарного шунтирования, в послеоперационном периоде получали стандартную терапию.

II группа (сравнения) – n = 49 (18,5 %) пациенты с ИБС и когнитивными нарушениями до операции коронарного шунтирования в послеоперационном периоде получали стандартную терапию.

III группа – n = 36 (13,6 %) пациенты с ИБС и когнитивными нарушениями до операции коронарного шунтирования, дополнительно к получаемой терапии за сутки до операции в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (цераксон).

IV группа – n = 32 (12,1 %) пациенты с ИБС и когнитивными нарушениями до операции коронарного шунтирования, дополнительно к стандартной терапии после операции получали проноран (пирибедил). V группа – n = 50 (18,9 %) пациенты с ИБС и когнитивными нарушениями до операции коронарного шунтирования, в дополнение к проводимой терапии назначался курс реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета IBMSPSS Statistics v 19. Проверка количественных данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как большинство количественных данных не подчинялось закону нормального распределения, они представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [P25; P75]). Качественные данные представлены в виде процентов и доверительного интервала (%±ДИ). Для сравнения качественных показателей в двух независимых группах применяли критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Связь между количественными признаками оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты: Для исключения исходных межгрупповых различий (до коронарного шунтирования) был проведен сравнительный анализ клинических и анамнестических данных пациентов (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от вида реабилитации

Показатель	I группа (контрольная) (n = 97)	II группа (сравнения) (n = 49)	III группа (n = 36)	IV группа (n = 32)	V группа (n = 50)	p
Me [Q ₁ ; Q ₃] ¹						
Возраст (лет)	61,5 [57,5; 67,5]	62,0 [58,0; 66,0]	63,0 [54,3; 66,8]	59,0 [54,3; 64,0]	62,0 [57,0; 66,5]	0,233
ИМТ (кг/м ²)	29,6 [26,9; 31,3]	29,3 [27,0; 32,3]	29,4 [28,0; 30,2]	28,8 [26,8; 31,9]	28,8 [26,8; 31,9]	0,969
Образование, абс., %±ДИ ²						
Среднее	12 12,3 ± 6,5	13 26,5 ± 12,3	9 25,0 ± 14,1	9 28,1 ± 15,5	14 28,0 ± 12,4	0,302
Средне-специальное	47 48,4 ± 9,9	23 46,9 ± 13,9	17 47,2 ± 16,3	15 46,8 ± 17,2	23 48,0 ± 13,8	
Высшее	38 39,2 ± 9,7	13 26,5 ± 12,3	10 27,7 ± 14,6	8 25,0 ± 15,0	13 26,0 ± 12,1	

Курение, n (%)	71 73,2 ± 8,8	38 81,0 ± 11,2	30 83,3 ± 12,1	26 81,2 ± 13,5	39 78,0 ± 11,4	0,740
----------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------

Примечание: ¹ статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием Н-критерия Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$) / ¹ statistical significance of the group differences in the parameters is analysed using the Kruskal-Wallis H-test ($p < 0,05$)

На следующем этапе проанализировано влияние уровня образования на состояние когнитивных функций.

У пациентов с высшим образованием по тесту MMSE значение достигало 29,0 [28,0; 29,5] баллов, у лиц со средним специальным и средним образованием этот показатель был снижен на 2-2,5 балла и составил 26,5 [26,0; 27,0] и 27,0 [27,0; 28,0] баллов соответственно. По тесту FAB у пациентов с высшим образованием балл был 17,0 [16,0; 17,0], у пациентов со средним образованием медиана - 16,0 [15,0; 16,0], со средним специальным - 16,0 [16,0; 17,0] баллов. Показатели теста Шульте, теста рисования часов, ассоциативного мышления, а также теста на запоминание 10 слов у пациентов со средним и средним специальным образованием статистически не различались, но при этом имелись статистически достоверные различия по уровню когнитивных нарушений между пациентами с высшим и средним образованием (таблица 2).

Таблица 2

Влияние уровня образования на состояние когнитивных функций у больных с ИБС Me [Q₁; Q₃]

Нейропсихологический тест	Среднее	Среднее специальное	Высшее	P
MMSE, баллы	26,5 [26,0; 27,0]	27,0 [27,0; 28,0]	29,0 [28,0; 29,5]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
FAB, баллы	16,0 [15,0; 16,0]	16,0 [16,0; 17,0]	17,0 [16,0; 18,0]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
Шульте, секунды	59,0 [49,0; 76,0]	53,0 [44,0; 68,0]	48,5 [39,5; 54,0]	$p_{1-2} = 0,159$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$
Тест ассоциации, баллы	16,0 [14,0; 17,0]	16,0 [15,0; 17,0]	17,0 [16,0; 18,0]	$p_{1-2} = 0,919$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Тест на запоминание 10 слов, баллы	34,0 [32,0; 37,0]	35,0 [32,0; 37,0]	36,5 [34,0; 39,0]	$p_{1-2} = 0,897$ $p_{1-3} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,039$
Тест рисования часов, баллы	9,0 [9,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	$p_{1-2} = 0,565$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,009$

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Имелась статистически значимая обратная корреляционная связь средней силы между уровнем образования и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ИБС в общей выборке по тесту MMSE ($r = - 0,406$; $p < 0,001$); FAB ($r = - 0,389$; $p < 0,001$); тестам 10 слов непосредственное воспроизведение ($r = - 0,381$; $p < 0,001$), 10 слов общее количество воспроизведений ($r = - 0,334$; $p < 0,001$); тестом рисования часов ($r = - 0,318$; $p < 0,001$), категориальные ассоциации ($r = - 0,360$; $p < 0,001$) и слабая корреляционная связь при исследовании счета в прямом порядке ($r = - 0,181$; $p = 0,003$), в обратном порядке ($r = - 0,196$; $p < 0,001$), между возрастом и тестом Шульте выявлена прямая корреляционная связь слабой силы ($r = - 0,191$; $p < 0,001$). Значимым фактором риска ухудшения когнитивных функций у больных был низкий уровень образования, что согласуется с данными литературы [3,4]. В

настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что высокий уровень образования является протективным фактором в развитии когнитивных дисфункций (таблица 2).

При оценке статуса курения было показано, что в I группе курильщиков было несколько меньше 71 (73,2%), чем в остальных группах, во II группе - 38 (81,0%), в III группе - 30 (83,3 %), в IV группе - 26 (81,2%) и в V группе - 39 (78,0%) человек.

Длительность ИБС составила от 3 лет до 10 лет, медиана в общей выборке - 5,0 [4,0;6,0] лет. В I группе длительность ИБС была несколько меньше и составила 5,0 [4,0;5,0] лет по сравнению со II группой 5,0 [4,0; 6,0], III группой - 5,0 [4,0;6,0], с IV группой - 5,0 [4,0; 7,0] и с V группой - 5,0 [4,0;6,0] (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика длительности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у пациентов до операции коронарного шунтирования

Показатель	I группа (контрольная) (n = 97)	II группа (сравнения) (n = 49)	III группа (n = 36)	IV группа (n = 32)	V группа (n = 50)	P
	Me [Q ₁ ; Q ₃]					
Длительность анамнеза ИБС, лет	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,417
Длительность анамнеза АГ, лет	5,0 [5,0; 6,0]	6,0 [5,0;7,0]	6,0 [4,0; 7,0]	6,5 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0;8,0]	0,659

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием H-критерия Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$)

Выявлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость между длительностью ИБС и показателями FAB ($r = -0,305$; $p < 0,001$), тестом 10 слов общее воспроизведение ($r = -0,337$; $p < 0,001$), тестом 10 слов отсроченное воспроизведение ($r = -0,131$; $p = 0,032$). Прямая корреляционная зависимость получена между длительностью ИБС и тестом Шульте ($r = 0,314$; $p < 0,001$).

Продолжительность артериальной гипертензии у пациентов с ИБС была от года до 11 лет, медиана в общей выборке составила 6,0 [5,0;8,0] лет. Отмечено, что в I группе продолжительность артериальной гипертензии была ниже, чем в остальных группах, и составила 5,0 [5,0; 6,0], во II группе - 6,0 [5,0; 7,0] лет, в III группе - 6,0 [4,0;7,0] лет, в IV группе - 6,5 [5,0;8,0] лет, в V группе - 6,0 [5,0;8,0] лет (таблица 3).

При оценке корреляционных связей между артериальной гипертензией и выраженностью когнитивных нарушений получены следующие данные: корреляционная связь обратной средней силы между длительностью артериальной гипертензии и тестом MMSE ($r = -0,343$; $p < 0,001$), FAB ($r = -0,517$; $p < 0,001$), тестом ассоциативного мышления ($r = -0,320$; $p < 0,001$), тестом 10 слов общее воспроизведение с помощью пяти попыток ($r = -0,485$; $p < 0,001$), 10 слов отсроченное воспроизведение ($r = -0,327$; $p < 0,001$), зрительное запоминание непосредственное воспроизведение ($r = -0,453$; $p < 0,001$), и прямая корреляционная зависимость также средней силы по тесту Шульте ($r = 0,325$; $p < 0,001$).

Таким образом, достаточно непродолжительный анамнез ИБС способствует появлению когнитивных нарушений различной степени выраженности. Это может быть связано с предшествующим более длительным анамнезом гипертонической болезни, что еще раз подчеркивает важность сердечно-сосудистых заболеваний в развитии цереброваскулярной патологии и, в том числе, сосудистой деменции.

Проведен анализ связи развития когнитивных нарушений с перенесенным инфарктом миокарда и функциональным классом стенокардии у пациентов с ИБС I, II, III, IV и V групп. Следует отметить, что в I группе преобладали пациенты с I-II функциональным классом стенокардии - 66 чел. (68,1 %) по сравнению с III ФК - 31 чел. (31,9%). В группах с когнитивными расстройствами до операции отмечался более низкий процент пациентов с I-II

ФК стенокардии и более высокий - с III ФК. Такие же изменения отмечены и по функциональному классу сердечной недостаточности.

Было выявлено, что у пациентов с III функциональным классом стенокардии по сравнению с I-II классом по большинству когнитивных шкал имелись более выраженные нарушения.

Получены статистически значимые различия по тесту MMSE: у пациентов с I-II ФК показатели составили 28,0 баллов [27,0; 29,0], у пациентов с III-IV ФК – 27,0 баллов [26,0; 28,0]; по тесту FAB – 17,0 [16,0; 17,0] баллов и 16,0 [15,0; 16,5] баллов соответственно, по тесту Шульте с I-II ФК–50,0 [42,0;60,5] секунд, с III-IV ФК–56,0 [45,0;71,0] секунд, по тесту ассоциативного мышления с I-II ФК показатели составили 17,0 [15,0; 18,0] баллов, III-IV ФК 16,0 [14,0; 17,0] баллов соответственно.

При оценке влияния перенесенного инфаркта в анамнезе у больных с ИБС на выраженность когнитивных нарушений были получены следующие данные: в общей выборке пациентов с ИБС перенесли инфаркт 176/264 (66,6 %), из них в I группе – 58/97 (59,7%), во II группе – 35/ 49 (71,4%), в III группе – 26/36 (72,2%), в IV группе – 23/ 32 (71,8%), в V группе – 34/50 (68%). В группе контроля у пациентов без изменения когнитивных функций отмечался более низкий процент постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) по сравнению с другими группами. Выявлено, что в группе с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе имелось снижение практически по всем тестам, но статистически значимые различия получены лишь по четырем тестам: по тесту MMSE у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе показатели составили 28,0 [27,0; 29,0] баллов, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) – 27,0 [26,0; 28,0] баллов ($p < 0001$), по тесту FAB – 17,0 [16,0; 18,0] баллов и 16,0 [15,0; 17,0] баллов ($p < 0,001$) соответственно, по тесту Шульте у пациентов без ИМ медиана составила 49,0 [41,0; 62,0] секунд, с перенесенным ИМ в анамнезе – 55,0 [45,0; 68,0] секунд ($p = 0,012$) и по тесту ассоциативное мышление без ИМ в анамнезе 17,0 [15,0; 18,0] баллов, с ПИКС – 16,0 [15,0; 17,0] баллов ($p = 0,021$).

Значимой корреляционной зависимости между степенью тяжести сердечной недостаточности и выраженностью когнитивных нарушений не получено.

Таким образом, более высокий функциональный класс стенокардии и перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе способствуют развитию более выраженных когнитивных расстройств.

По данным зарубежных и отечественных авторов, поражение миокарда относится к не менее значимому фактору риска развития после операционного когнитивного снижения [6,7]. Считается, что когнитивные нарушения обычно выявляются, когда фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) становится ниже 30% [7].

До операции коронарного шунтирования, по данным ЭхоКГ, показатели фракции выброса ЛЖ во II, III, IV и V группах статистически не различались ($p = 0,460$). Выявлены статистически значимые различия I группы с группами II, III, IV и V у пациентов с ИБС до операции коронарного шунтирования по фракции выброса ЛЖ и конечно-диастолическому объему (таблица 4).

Таблица 4

Показатели эхокардиографического обследования у пациентов с ишемической болезнью сердца, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	I группа (контрольная) (n = 97)	II группа (сравнения) (n = 49)	III группа (n = 36)	IV группа (n = 32)	V группа (n = 50)	P
ФВ ЛЖ (%)	55,0 [49,0; 59,0]	52,0 [44,0; 58,0]	51,0 [48,0; 55,5]	52,5 [46,2; 54,7]	51,0 [49,0; 54,0]	0,011
КДО (мл)	121,0 [104,0; 154,0]	127,5 [114,0; 135,0]	126,5 [106,0; 150,0]	127,0 [113,5; 144,0]	126,0 [113,0; 134,0]	0,471
КСО (мл)	68,0 [55,0;97,0]	67,0 [54,0; 89,0]	64,5 [53,0; 82,5]	67,5 [63,0; 75,0]	65,0 [56,0; 79,0]	0,938

УО (мл) (ml)	66,0 [56,0; 73,0]	64,0 [58,0; 73,0]	62,3 [57,0; 68,0]	64,5 [55,5; 69,0]	64,5 [56,0; 66,0]	0,732
--------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-------

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием Н-критерия Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$)

При оценке состояния фракции выброса ЛЖ у пациентов до проведения коронарного шунтирования было отмечено, что в общей выборке 124/264 чел. (46,9%) имели ФВ от 30 до 50%, в том числе в I группе – 21/97 чел. (21,6%), во II группе – 57/146 чел. (39%), в III группе – 15/36 чел. (41,6%), в IV группе у 13/32 чел. (40,6%), в V группе – 18/50 чел. (38%).

На следующем этапе проанализировано влияние снижения фракции выброса ЛЖ на когнитивные функции до операции коронарного шунтирования.

Отмечено, что у пациентов с фракцией выброса от 30 % до 50 % по сравнению с фракцией выброса от 50% и выше по большинству когнитивных шкал выявлены более выраженные когнитивные расстройства. Статистически значимые различия получены по тесту MMSE у пациентов с ФВ до 50% - 26,0 баллов [26,0; 27,0] и у пациентов с ФВ более 50% – 27,0 баллов [26,0; 29,0]; по тесту FAB 15,0 баллов [14,0; 16,5] и 16,0 баллов [15,0; 17,0] соответственно, по тесту Шульте с фракцией выброса до 50% - 78,0 секунд [59,5; 83,0], более 50% – 65,0 секунд [44,5; 69,0], по тесту ассоциативного мышления у пациентов с фракцией выброса до 50% показатели составили 15,0 баллов [14,0; 15,0], более 50% - 16,5 балла [15,0; 18,0], тест на запоминание 10 слов (общее воспроизведение с помощью пяти попыток) у пациентов с фракцией выброса до 50% – 33,0 балла [30,0; 34,0], с фракцией выброса более 50% – 35,0 баллов [33,0; 37,5], по тесту на запоминание 10 слов (отсроченное воспроизведение) с фракцией выброса от 30 до 50% медиана составила 4,0 [4,0; 6,0], с фракцией выброса более 50% 5,0 [4,0; 6,0], по тесту зрительного запоминания 5 слов (непосредственное воспроизведение) у пациентов с фракцией выброса до 50 % медиана составила 4,0 балла [3,0; 4,0], с фракцией выброса более 50% – 4,5 балла [4,0; 5,0]. По тесту на запоминание 10 слов непосредственное воспроизведение, по тесту рисования часов, при запоминании цифр в прямом и обратном порядке, при запоминании 5 слов – отсроченное воспроизведение не получено статистически значимых различий между низкой фракцией выброса (30-50%) и более высокой (выше 50%).

При оценке корреляционной связи между сократительной способностью миокарда – фракцией выброса (ФВ), КДО, КСО, УО и выраженностью когнитивных функций выявлена прямая корреляционная связь средней силы между ФВ и тестом FAB ($r = 0,418$; $p < 0,001$), тестом на запоминание 10 слов, общее количество воспроизведений ($r = 0,309$; $p < 0,001$), отсроченное воспроизведение при запоминании 10 слов ($r = 0,372$; $p < 0,001$). Обратная корреляционная зависимость выявлена по тесту Шульте ($r = -0,329$; $p < 0,001$).

У 46,9% пациентов ФВ составляла от 30 до 50%, при этом у пациентов без когнитивных нарушений ФВ от 30 до 50% была снижена только у 21,6% обследованных. Отмечено, что чем ниже ФВ, тем более выражены когнитивные нарушения у пациентов с ИБС.

Полученные данные свидетельствуют о чувствительности высших когнитивных функций к более мягкому снижению ФВ.

Таким образом, значимым фактором риска развития когнитивных нарушений у больных ИБС является низкая фракция выброса, что согласуется с данными литературы [8, 9, 10].

Как известно, одними из факторов риска развития когнитивных нарушений у пациентов с ИБС являются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в плазме увеличивает риск развития когнитивных нарушений у пациентов с ИБС. Однако вопрос о роли дислипидемии как фактора риска развития когнитивных нарушений у больных с ИБС в настоящее время не уточнен.

Был проведен сравнительный анализ липидного спектра крови пациентов. По показателям липидного обмена во II, III, IV и V группах до проведения операции коронарного шунтирования значимых межгрупповых различий по уровню холестерина, ТГ,

ХС ЛПВП, ХС ЛПНП не отмечалось. Имелись статистически значимые групповые различия только с I группой.

Концентрация ОХ в сыворотке крови в общей выборке варьировала от 3,0 до 10,3 ммоль/л, средний уровень ОХ составил $5,7 \pm 0,08$ ммоль/л. Концентрация ТГ в сыворотке крови в общей выборке варьировала от 0,3 до 5,6 ммоль/л, средний уровень ТГ - $2,02 \pm 0,05$ ммоль/л, ХС ЛПНП - от 1,45 до 6,45 ммоль/л, средний уровень - $3,23 \pm 0,07$ ммоль/л, ХС ЛПВП - от 0,7 до 2,3 ммоль/л, средний уровень - $1,09 \pm 0,01$ ммоль/л.

При оценке результатов показатели общего ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л исходно отмечались в I группе – у 9/97 (9,27%) пациентов, во II группе - у 4/49 (8,16%), в III группе – у 3/36 (8,3%), в IV группе – у 2/32 (32,0%), в V группе - у 4/50 (8,0%), у всех остальных пациентов уровень ХС ЛПНП был выше нормы. Все пациенты до проведения операции коронарного шунтирования принимали статины. Очевидно, что в I группе - у 53/97 (54,6%), во второй группе - у 29/47 (59,1%) в III группе - у 23/36 (63,9%), в IV группе - у 21/32 (65,6%) и в V группе - у 30/50 (60%) доза приема статинов была неадекватна. Комплаентность в приеме препаратов может быть снижена в том числе по причине развития когнитивных дисфункций. Показатели липидного профиля у пациентов всех групп существенно не различались (таблица 5).

Таблица 5

Показатели липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	I группа (контрол.) (n = 97)	II группа сравнения (n = 49)	III группа (n = 36)	IV группа (n = 32)	V группа (n = 50)	P
	Me [Q ₁ ; Q ₃]					
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,8; 5,7]	5,5 [4,9; 6,7]	5,6 [4,8; 6,6]	5,5 [4,9; 6,8]	5,7 [4,6; 7,2]	0,309
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1; 2,4]	2,1 [1,3; 2,6]	1,9 [1,3; 2,3]	1,9 [1,4; 3,1]	2,2 [1,5; 2,8]	0,192
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	1,05 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	0,607
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,1; 3,8]	2,9 [2,2; 4,3]	2,9 [2,3; 3,8]	3,2 [2,3; 4,3]	3,2 [2,1; 4,3]	0,768

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием Н-критерия Крускала-Уоллиса ($p < 0,05$)

При оценке корреляционной зависимости общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП показано, что существует обратная корреляционная связь между уровнем ХС и выраженностью когнитивных нарушений по тестам FAV ($r = -0,309$; $p < 0,001$), при зрительном запоминании, непосредственное воспроизведение ($r = -0,288$; $p < 0,001$), по тесту рисования часов ($r = -0,422$; $p < 0,001$), тесту 10 слов, непосредственное воспроизведение ($r = -0,164$; $p < 0,001$). Отмечена прямая корреляционная зависимость когнитивных нарушений и уровня ХС по тесту Шульте средней силы ($r = 0,336$; $p < 0,015$). При оценке уровня триглицеридов и выраженности когнитивных нарушений получили только по трем тестам слабую обратную корреляционную зависимость FAV ($r = -0,249$; $p < 0,001$), по тесту запоминания 10 слов, общее количество воспроизведений ($r = -0,241$; $p < 0,001$) и при ассоциативном мышлении ($r = -0,147$; $p = 0,016$). Повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов является фактором риска развития когнитивных расстройств у пациентов с ИБС. В доступных исследованиях показано, что повышение уровня общего холестерина ассоциируется с развитием деменции [8,9].

При ультразвуковом дуплексном сканировании сонных артерий у 89 (33,7%) из 264 пациентов изменений не выявлено. Атеросклеротическое поражение сосудов выявлено у 175/264 (66,2%) больных, при этом у 39/175 (22,2%) атеросклеротические изменения сочетались с изгибами или извитостью артерий, у 141/175 (80,5%) признаки атеросклероза

магистральных артерий головы не сопровождалась деформацией, а изгибы и извитость сосудов без признаков атеросклероза отмечены у 6 (6,0%) больных.

Среди 175/264 (66,2 %) пациентов с атеросклеротическими изменениями магистральных артерий головы (МАГ) было выявлено 110/175 (62,8%) пациентов с односторонним поражением сонных артерий, 65/175 (37,1%) пациентов – с двухсторонним поражением. Следует отметить, что гемодинамически значимые нарушения кровотока по МАГ (свыше 50%) у обследованных больных являлись критерием исключения. В зависимости от патологии магистральных артерий головы больные по группам распределились следующим образом. Ни у одного из обследованных больных окклюзии ВСА диагностировано не было. По структуре атеросклеротической бляшки суживающие просветы ВСА делились по ультразвуковой классификации Gray-Weale A.C. et.al. (1988) [2, 3]. Чаще всего обнаруживались однородные эконегативные – мягкие гомогенные атеросклеротические бляшки (1 тип) у 65/180 чел. (36,1%); у 58/180 чел. (32,2%) однородные эконегативные (мягкие) гомогенные (4 тип), атеросклеротические бляшки (3 тип) неоднородные эхопозитивные (плотные) выявлены у 38/180 чел. (21,1%), неоднородные эконегативные – гипоехогенные атеросклеротические бляшки (2 тип) выявлены у 19/180 чел. (10,6%).

Из вышесказанного следует, что большинство пациентов (68,2%) имели поражение МАГ различной степени выраженности, вносящие определенный вклад в уровень когнитивных нарушений у больных с ИБС.

Проанализировано влияние поражения МАГ на состояние когнитивных функций. Показана статистически значимая прямая корреляционная связь между степенью поражения МАГ (одностороннее, двустороннее или отсутствие) и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ИБС в общей выборке. У пациентов без поражения МАГ по тесту MMSE значения достигали 29,0 баллов [28,0; 29,0], у лиц с односторонним БЦА – 27,0 баллов [27,0; 29,0], с двусторонним поражением – 27,0 баллов [26,0; 28,0]. По тесту FAB у пациентов без поражения МАГ медиана составила 17,0 баллов [17,0; 18,0], у пациентов с односторонним поражением МАГ медиана составляла 16,0 баллов [16,0; 17,0], с двусторонним поражением – 16,0 баллов [15,0; 16,0], тест на ассоциативное мышление без поражения МАГ 17,0 баллов [16,0; 18,0], с односторонним поражением – 17,0 баллов [15,0; 18,0], с двусторонним поражением МАГ 16,0 баллов [15,0; 17,0], по тесту Шульте результаты статистически не различались при одностороннем поражении 48,0 секунд [40,0; 55,0] и без отсутствия поражения 51,0 секунда [44,0; 62,0], но выявлены различия с двусторонним поражением 59,0 секунд [47,0; 78,0]. При зрительном запоминании 10 слов (общее количество воспроизведений с помощью пяти попыток) отмечались статистически значимые различия только между отсутствием поражения и двусторонним поражением 36,5 балла [34,0; 38,0] и 34,0 балла [32,0; 37,0]. По тесту рисования часов не отмечалось различий между односторонним – 10,0 баллов [9,0; 10,0] и при двустороннем поражении МАГ - 9,0 баллов [9,0; 10,0], но выявлены различия между отсутствием поражения и двусторонним поражением МАГ (таблица 6).

Таблица 6

Влияние поражения магистральных артерий головы на состояние когнитивных функций у больных с ИБС, Me [Q₁;Q₃]

Нейропсихологический тест	Отсутствуют	Односторонние	Двусторонние	P
MMSE, баллы	29,0 [28,0; 29,0]	27,0 [27,0; 29,0]	27,0 [26,0; 28,0]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
FAB, баллы	17,0 [17,0; 18,0]	16,0 [16,0; 17,0]	17,0 [15,0; 16,0]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,012
Шульте, секунды	48,0 [40,0; 55,0]	51,0 [44,0; 62,0]	59,0 [47,0; 78,0]	p ₁₋₂ = 0,115 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,013

Тест ассоциации, баллы	17,0 [16,0;18,0]	17,0 [15,0;18,0]	16,0 [15,0;17,0]	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,294$
Тест на запоминание 10 слов, баллы	36,5 [34,0; 38,0]	36,0 [33,0; 37,0]	34,0 [32,0; 37,0]	$p_{1-2} = 0,262$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,084$
Тест рисования часов, баллы	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	10,0 [9,0; 10,0]	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,607$

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

На следующем этапе было проанализировано влияние степени стенозирования МАГ на когнитивные функции у пациентов с ИБС.

Отмечено, что у пациентов со стенозированием МАГ более 30 % по сравнению со стенозированием МАГ до 30% по большинству когнитивных шкал выявлены более выраженные когнитивные расстройства. Статистически значимые различия по тесту MMSE у пациентов со стенозированием МАГ до 30% показатели составили 28,0 баллов [27,0; 29,0], у пациентов со стенозированием более 30% – 27,0 баллов [26,0; 28,0]; по тесту FAB – 16,0 баллов [16,0; 17,0] и 16,0 баллов [15,0; 17,0] соответственно. По тесту Шульте со стенозированием МАГ до 30% – 50,0 секунд [42,0; 60,0], более 30% – 58,0 секунд [46,0; 78,0], по тесту ассоциативного мышления у пациентов со стенозированием до 30% показатели составили 17,0 баллов [15,0; 18,0], более 30% – 16,0 баллов [15,0; 17,0], тест на запоминание 10 слов (непосредственное воспроизведение) у пациентов со стенозом до 30% – 6,0 баллов [5,0;6,0], со стенозированием более 30% – 5,0 баллов [5,0;6,0], тест 10 слов, отсроченное воспроизведение – стеноз до 30% – 5,0 баллов [4,5; 6,0], со стенозированием более 3 % – 5,0 баллов [4,0; 6,0], по тесту зрительного запоминания 5 слов (непосредственное воспроизведение) у пациентов со стенозированием до 30% медиана составила 4,0 балла [4,5; 5,0], со стенозированием более 30% – 4,0 балла [3,0;4,0], по тесту рисования часов 10,0 баллов [9,0; 10,0] и 9,0 баллов [9,0; 10,0] соответственно (таблица 7).

Таблица 7

Влияние степени стенозирования магистральных артерий головы на состояние когнитивных функций у больных с ИБС, Ме [Q₁;Q₃]

Нейropsychологический тест	Степень сужения сосуда до 30 % /	Степень сужения сосуда от 30 % и выше	P
MMSE, баллы	28,0 [27,0; 29,0]	27,0 [26,0; 28,0]	0,003
FAB, баллы	16,0 [16,0; 17,0]	16,0 [15,0; 17,0]	< 0,001
Шульте, с	50,0 [42,0; 60,0]	58,0 [46,0; 78,0]	< 0,001
Тест ассоциации, баллы	17,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 17,0]	0,008
Тест 10 слов – непосредственное воспроизведение, баллы	6,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,005
Тест 10 слов – общее воспроизведение, баллы	36,0 [33,0; 38,0]	35,0 [32,0; 37,0]	0,541
Тест 10 слов – отсроченное воспроизведение, баллы	5,0 [4,5; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,002
Зрительное запоминание –непосредственное воспроизведение, баллы	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,5]	0,023
Зрительное запоминание – отсроченное воспроизведение, баллы	3,0 [3,0; 3,5]	3,0 [3,0; 3,0]	0,228

Тест рисования часов, баллы	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,007
-----------------------------	---------------------	--------------------	-------

Примечание – статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$)

По тестам запоминания 10 слов, общее количество слов с помощью пяти попыток, запоминание 5 слов, отсроченное воспроизведение не получено статистически значимых различий между стенозированием МАГ различной степени.

Приведенные выше результаты показывают значимость атеросклеротического поражения МАГ.

На развитие когнитивных нарушений у пациентов с ИБС оказывают влияние не только гемодинамически значимые, но и гемодинамически незначимые стенозы МАГ, при этом имеет значение одностороннее или двухстороннее их поражение. Таким образом, в патогенезе когнитивных нарушений у больных ИБС важную роль играют такие предоперационные факторы риска, как уровень образования, длительность ИБС и артериальной гипертензии, перенесенный инфаркт миокарда и более высокий функциональный класс стенокардии, низкая фракция выброса левого желудочка, повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов, степень поражения и стенозирования магистральных артерий головы.

Заключение: Прогностически значимыми факторами риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов ИБС являются относительно низкий уровень образования, инфаркт миокарда в анамнезе, низкая фракция выброса левого желудочка, поражение брахиоцефальных артерий, артериальная гипертензия, длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты, наличие когнитивных нарушений на дооперационном этапе. Последние являются предикторами развития у пациентов ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции.

Список литературы:

1. Шрадер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцева В.В., Левиков Д.И., Левин О.С. Неврологические осложнения артокоронарного шунтирования. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2012. 3. 76-81.
2. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Ганкин М.И., Каскаева Д.С. Возможности нейропротекции послеоперационных когнитивных дисфункций после коронарного шунтирования: результаты шестимесячного наблюдения. Фарматека. 2015. 10 (303). 55-59.
3. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys. Med. Rehabil. 2011. 92 (4). 519-530. doi: 10.1016/j.apmr.2010.11.015.
4. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Каскаева Д.С. Оценка когнитивных нарушений и эффективность их коррекции с использованием компьютерных программ у пациентов с ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после операции коронарного шунтирования Забайкальский медицинский вестник. 2015. 2. 1-7.
5. Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С., Парфенюк А.В. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Общая реаниматология. 2008. IV(4). 16-20. doi: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-16>..]
6. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levisky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review. Acta Anaesthesiol. Scand. 2010. 54. 663-677. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.

7. Maekawa K., Goto T., Baba T., Yoshitake A., Morishita S., Koshiji T. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2008. 86. 1563-1569. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.021.
8. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. 7(2). 36-39.
9. Еремина О.В. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. *Забайкальский медицинский вестник.* 2016. 1. 86-92.
10. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnikh A.F. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013. 325 (1-2). 148-153. doi: 10.1016/j.jns.2012.12.024

References:

1. Shrader N.I., Shaibakova V.L., Likhvantsev V.V., Levikov D.I., Levin O.S. Neurological complications of coronary artery bypass grafting. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2012. 3. 76-81. in Russian.
2. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Mozheyko E.Yu., Gankin M.I., Kaskaeva D.S. Potentials for the neuroprotection of postoperative cognitive dysfunction after coronary bypass surgery: results of six-month follow-up. *Farmateka.* 2015. 10 (303). 55-59. in Russian.
3. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys. Med. Rehabil.* 2011. 92 (4). 519-530. doi: 10.1016/j.apmr.2010.11.015.
4. Petrova M.M., Shprakh V.V., Kaskaeva D.S., Eremina O.V., Eremina S.S. Evaluation of cognitive impairments and the effectiveness of their correction using computer programs in patients with ischemic heart disease in the long-term period after coronary artery bypass grafting. *Transbaikal Medical Bulletin.* 201. 2. 1-7. in Russian.
5. Moroz V.V., Korniyenko A.I., Mozalev A.S., Parfenyuk A.V., Shakhmayeva S.V. Problem of Brain Injury during Cardiosurgical Interventions Under Extracorporeal Circulation. *Obshchaya reanimatologiya.* 2008. IV (4). 16-20. doi: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-16>. in Russian.
6. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levisky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systemic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010 54 663-677. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
7. Maekawa K., Goto T., Baba T., Yoshitake A., Morishita S., Koshiji T. Abnormalities in the brain before elective cardiac surgery detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2008 86 1563-1569. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.021.
8. Petrova M.M., Shnayder N.A., Eremina O.V. Cognitive dysfunction in arterial hypertension patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008 7(2) 36-39. in Russian.
9. Eremina O.V. Prophylaxis and treatment of post operative cognitive dysfunction in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2016. 1. 86-92. in Russian.
10. Mozheyko E.Y., Prokopenko S.V., Petrova M.M., Koryagina T.D., Kaskaeva D.S., Chernykh T.V., Shvetzova I.N., Bezdenezhnikh A.F. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013. 325 (1-2). 148-153. doi: 10.1016/j.jns.2012.12.024.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_51

УДК [616.12-005.4:616.61-036.12]:616.132.2-089.168

^{1,2} Подкаменный В.А., ² Шаравин А.А., ^{1,2,3} Желтовский Ю.В.,
² Козина О.А., ² Вырупаев А.В., ² Вырупаева Е.В.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНЫХ ИБС С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664049, Иркутск, Юбилейный 100;
² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», 664049, Иркутск, Юбилейный 100; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Иркутск, Красного Восстания 1

Цель работы: выявить особенности при выполнении операции коронарного шунтирования (КШ) на «работающем сердце» у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТСХБП), получающих лечение программным гемодиализом (ПГД).

Материал и методы: в кардиохирургическом отделении №1 ГБУЗ Иркутской областной клинической больницы с 2010 года по 2020 год выполнено 4468 операций КШ на «работающем сердце». Из них 10 (0,2%) операций у больных ИБС с ТСХБП, получающих ПГД. Для решения поставленной задачи из оперированных больных сформированы две группы. Первая группа из больных с ТСХБП, получающих ПГД, и вторая группа (контрольная) из 20 больных с нормальной функцией почек. Сравнение больных в группах проведено по объему кровопотери по дренажам, времени ИВЛ, пребыванию ПИТиР и стационаре, динамике уровня креатинина, мочевины, калия и НВ, количества эритроцитов, тромбоцитов.

Результаты: оперированные больные с ТСХБП достоверно не имели различий по сравнению с больными с нормальной функцией почек по количеству осложнений, времени ИВЛ ($p = 0,97$), пребыванию ПИТиР ($p = 0,06$) и стационаре, объему кровопотери по дренажам ($p = 0,3$). После операции у больных с нормальной функцией почек (группа 2) отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов и тромбоцитов, уровня НВ без достоверного изменения показателей уровня мочевины, креатинина и калия в крови. Аналогичные изменения отмечались в общем и биохимическом анализе крови у больных с ТСХБП (первая группа).

Заключение: ближайшие результаты операции КШ на «работающем сердце» у больных с ТСХБП, получающих ПГД, не отличаются от результатов операций КШ у больных ИБС с нормальной функцией почек. Операция не нарушает сроки планового выполнения ПГД. При выполнении операции КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце» допустим стандартный подход пред- и послеоперационного ведения больных с ТСХБП.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической болезни почек, программный гемодиализ, операция коронарного шунтирования без искусственного кровообращения

^{1,2} Podkamenniy V.A., ² Sharavin A.A., ^{1,2,3} Zheltovsky Y.V.,
² Kozina O.A., ² Vyrupev A.V., ² Vyrupeva E.V.

IMMEDIATE RESULTS OF CORONARY BYPASS SURGERY ON A "WORKING HEART" IN PATIENTS WITH END-STAGE IHD WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING TREATMENT WITH PROGRAM HEMODIALYSIS

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russia, 664049;

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russia, 664049;

³ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003

Objective: to identify the features of performing coronary bypass surgery (CABG) on a "working heart" in patients with end-stage chronic renal failure (ESRF), receiving treatment with program hemodialysis (PHD).

Material and methods: in the cardiosurgical Department No. 1 OF the Irkutsk Regional Clinical Hospital from 2010 to 2020, 4468 CABG operations were performed on a "working heart". Of these, 10 (0.2%) of surgeries in patients with IHD ESRF receiving PHD. To solve this problem, two groups of operated patients were formed. The first group of patients with ESRF receiving PHD, and the second group (control) of 20 patients with normal kidney function. Comparison of patients in the groups was carried out by the volume of blood loss by drains, time of ventilator, stay in the hospital, the dynamics of creatinine, urea, potassium and HB, the number of red blood cells, platelets.

Results: operated patients with ESRF did not significantly differ in comparison with patients with normal kidney function in terms of the number of complications, ventilator time ($p=0.97$), ICU stay ($p=0.06$) and hospital stay, volume of blood loss by drainage ($p=0.3$). After surgery, patients with normal kidney function (group 2) showed a significant decrease in the number of red blood cells and platelets, HB levels without significant changes in the level of urea, creatinine and potassium in the blood. Similar changes were observed in the General and biochemical blood analysis in patients with ESRF (the first group).

Conclusion: the immediate results of CABG surgery on a "working heart" in patients with ESRF receiving HD do not differ from the results of coronary bypass surgery in patients with IHD with normal kidney function. The operation does not violate the planned completion of the HD. When performing a coronary bypass operation without artificial blood circulation on a "working heart", a standard approach for pre- and postoperative management of patients with ESRF is acceptable.

Key words: end-stage IHD with chronic kidney disease, program hemodialysis, off-pump coronary artery bypass surgery

По данным Migliori M., 40% смертельных случаев у больных с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на программном гемодиализе (ПГД), обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) [1].

Показания к реваскуляризации миокарда у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТСХБП), получающих ПГД, не отличаются от показаний к хирургическому лечению больных ИБС. Результаты операций коронарного шунтирования (КШ) у больных с ТСХБП зачастую хуже, чем у больных с нормальной функцией почек [7].

Это обусловлено особенностями клинических проявлений ИБС у больных с ТСХБП, получающих ПГД, наличием раннего и выраженного кальциноза коронарных артерий (КА), особенностями до и послеоперационного ведения больных. Учитывая небольшое количество исследований, включающих ограниченное число больных, вопросы особенностей хирургического лечения больных с ТСХБП, получающих ПГД, являются актуальными.

Целью исследования являлось выявить особенности при выполнении операции КШ на «работающем сердце» у больных с ТСХБП, получающих ПГД.

Задачи: 1) проанализировать ближайшие результаты операций КШ на работающем сердце больных ИБС с ТСХБП, находящихся на ЗПТ; 2) сравнить ближайшие результаты операций коронарного шунтирования на работающем сердце у больных с терминальной стадией ХБП на заместительной почечной терапии с результатами операций у больных с нормальной функцией почек; 3) определить особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных с ТСХБП после операции КШ на работающем сердце.

Материал и методы: В кардиохирургическом отделении №1 ГБУЗ Иркутской областной клинической больницы с 2010 года по 2020 год выполнено 4468 операций КШ на «работающем сердце». Из них 10 (0,2%) операций у больных ИБС с ТСХБП, получающих ПГД.

Для решения поставленной задачи из оперированных больных сформированы две группы. Первая группа из больных с ТСХБП, получающих ПГД, и вторая группа (контрольная) из 20 больных с нормальной функцией почек. По основным клиническим признакам больные обеих групп не имели достоверных различий. В таблице №1 представлена клиническая характеристика больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных первой и второй группы

Параметры	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=20)	P
Возраст (лет)	51,3 (34 -73)	58,1 (47 -65)	0,09
Мужчины/ женщины	1/9	3/17	0,86
Класс стенокардии (CCS)			
III	9	20	
IV	1		
Фракция выброса ЛЖ, %	59,87 (52 – 69)	60,6 (52 -66)	0,66
Перенесенный ОИМ	4	10	
Гипертоническая болезнь	10	20	
Инсулинозависимый сахарный диабет	1	3	
Многососудистые множественные поражения КА	10	20	
Кальциноз КА	6		
Поражение ствола левой КА	2	3	
Ранее выполненное стентирование КА	2		

У всех больных по данным кардио-коронарографии (ККГ) имелись многососудистые, множественные поражения КА. Из особенностей отмечается кальциноз КА у 6 больных первой группы. Двум больным первой группы ранее выполнялось стентирование КА; у одного больного – правой коронарной артерии, у другого – стентирование ствола левой КА.

Основное различие в группах заключалось в наличии у больных первой группы ТСХБП с необходимостью проведения ПГД. Больные второй группы имели нормальную функцию почек. В таблице №2 представлены лабораторные данные больных обеих групп.

Таблица 2

Исходные лабораторные данные больных первой и второй группы
Медиана (25-й, 75-й перцентили)

Параметры	Группа 1	Группа 2	P (u)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,53 (3 -3,97)	4,86 (4,56 – 5,16)	< 0,001
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	267,5 (191,5 – 332,5)	231 (207 – 251)	0,4
Гемоглобин, г/л	107 (94,5 -117,5)	141,4 (134,5 – 154)	< 0,001
Мочевина, ммоль/л	15,66 (10,4 -20,4)	6,21 (5,3 – 6,75)	< 0,001
Креатинин, моль/л	0,64 (0,45 – 0,84)	0,09 (0,07 – 0,1)	< 0,001
Калий, ммоль/л	6,1 (5,8 – 6,5)	4,53 (4 – 5,05)	< 0,001

Больные первой группы имели повышение преддиализного уровня креатинина крови, мочевины и калия, снижение гемоглобина (Hb) и количества эритроцитов. Все они получали лечение ГД 3 раза в неделю по 4 часа в течение 55,1 (29–75,5) месяцев. Операция у больных с ТСХБП выполнялась на следующий день после планового сеанса ПГД. Очередной сеанс ПГД проводился на следующий день после операции.

Сравнение больных в группах проведено по количеству осложнений, объему кровопотери по дренажам, времени ИВЛ, пребыванию ПИТиР и стационаре, динамике уровня креатинина, мочевины, калия и Hb, количества эритроцитов, тромбоцитов.

Определение значимости различий полученных данных (P) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна-Уитни (U), для связанных выборок – по критерию Вилкоксона (W). Величина уровня значимости принималась равной 0,01. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты. Больные с ТСХБП, получающие ПГД, среди оперированных больных ИБС за период с 2010 по 2020 год составили 0,2%. По стандартной методике больным обеих групп выполнена операция КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце». У 8 больных второй группы выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ)

или маммарокоронарное шунтирование (МКШ) только передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и у 12 – АКШ (4/12) или МКШ (8/12) ПМЖА в сочетании с АКШ правой коронарной артерии (ПКА). У 4 больных для выполнения проксимального анастомоза с аортой применялась система HEARTSTRING (Maquet, Getinge Group).

Вид выполненных операций у больных первой и второй группы представлен в таблице 3.

Таблица 3

Вид и количество операций, выполненных у больных первой и второй группы

Вид операции	Кол-во	Кол-во
Аутовенозное АКШ ПМЖА	5	5
МКШ ПМЖА и аутовенозное АКШ ПКА	0	8
Аутовенозное АКШ ПКА	1	1
Аутовенозное АКШ ПМЖА и ПКА	2	4
МКШ композитным шунтом ПМЖА	2	2
HEARTSTRING	1	2

Особенностью у больных первой группы являлось наличие кальциноза и множественного диффузного поражения КА. У 4 больных кальциноз КА отсутствовал, у 3 был представлен множественными кальцинированными бляшками, а у 3 – продолженными кальцинированными изменениями проксимальных отделов левой и правой КА. У одного больного отмечался кальциноз стенки восходящего отдела аорты. В связи с этим, для выполнения проксимального анастомоза на участке с отсутствием кальция применялся HEARTSTRING.

Наличие кальциноза и множественного диффузного поражения КА определяло шунтирование более дистальных отделов КА. Это не представляло затруднений при использовании аутовены, но при МКШ потребовало увеличение длины за счет создания композитного шунта. Наличие артериовенозной фистулы для проведения ПГД исключало использования для композитного шунта лучевых артерий. Поэтому композитный шунт формировался из левой внутренней грудной артерии и аутовены.

После операции больные обеих групп не имели осложнений и выписаны из стационара на 7 сутки после операции. Время ИВЛ у больных первой группы составило 6,81 (5,25, 8) часа, у больных второй группы – 6,72 (6, 7,25) $p=0,97$. Достоверно не отличалось время пребывания в ПИТиР ($p=0,06$). В первой группе оно составило 23,12 (21,25, 22,7) часа, а во второй группе - 20,57 (19,25, 21,5) часов. Больные первой группы после перевода из ПИТиР в плановом порядке проходили сеанс ПГД.

Объем кровопотери по дренажам после операции у больных первой и второй группы статистически значимо не отличался ($p=0,3$) и составлял соответственно 258,75 (150 – 375) и 322,5 (300 – 400).

В таблице 4 представлена динамика лабораторных показателей до и после операции у больных с нормальной функцией почек (вторая группа).

Таблица 4

Лабораторные показатели у больных второй группы до и после операции.

Параметры	Исходные	После операции	P(v)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,86 (4,56 – 5,16)	4,34 (3,96 – 4,69)	< 0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	231 (207 – 251)	197,3 (168,5 – 213)	< 0,001
Гемоглобин, г/л	141,4 (134,5 – 154)	120,5 (110,5 – 129)	< 0,001
Мочевина, ммоль/л	6,21 (5,3 – 6,75)	5,57 (4,49 – 6,58)	0,06
Креатинин, ммоль/л	0,09 (0,07 – 0,1)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,6
Калий, ммоль/л	4,53 (4 – 5,05)	4,22 (3,95 – 4,55)	0,018

После операции отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов и тромбоцитов, уровня НВ без достоверного изменения показателей уровня мочевины, креатинина и калия в крови.

Аналогичные изменения отмечались в общем и биохимическом анализе крови у больных с ТСХБП (первая группа). В таблице 5 представлена динамика лабораторных показателей у больных первой группы.

Таблица 5

Лабораторные показатели у больных первой группы до и после операции

Параметры	Исходные	После операции	P(v)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,53 (3 -3,97)	3,12 (2,7 – 3,54)	0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	267,5 (191,5 – 332,5)	203,5 (162 – 219)	0,01
Гемоглобин, г/л	107 (94,5 -117,5)	94 (83 – 102)	0,01
Мочевина, ммоль/л	15,66 (10,4 -20,4)	14,68 (12,69 – 17,93)	0,04
Креатинин, ммоль/л	0,64 (0,45 – 0,84)	0,58 (0,47 – 0,68)	0,016
Калий, ммоль/л	6,1 (5,8 – 6,5)	5,76 (5,2 – 6,15)	0,03

Обсуждение.

ИБС в 50% случаев является основной причиной смерти больных с ТСХБП [2]. Гемодиализ неблагоприятно влияет на течение ИБС, усиливая ишемию миокарда за счет повышения частоты сердечных сокращений, снижения коронарного кровотока, а также снижения высвобождения кислорода в тканях вследствие рН зависимого усиления сродства кислорода к НВ.

Диагностика ИБС у больных, получающих ПГД, представляет трудности. У 50% из них отсутствует клиника стенокардии, несмотря на наличие по данным коронарографии поражения КА. Среди больных, получающих ПГД и госпитализированных с ОИМ, у 56% отмечается безболевая форма ИБС [3]. При выполнении КАГ у 63% больных с ПГД выявляются поражения КА. Отмечаются множественные поражения КА, составляющие в среднем 3,3 поражения на 1 больного [4], а также быстрое прогрессирование поражений КА. По данным Gradaus F., в течение 30 месяцев у 62% больных отмечалось увеличение поражения КА или появление новых изменений в КА [5]. В нашем наблюдении у больных с ТСХБП отмечались многососудистые и множественные поражения (10/10) с преобладанием кальциноза КА (6/10).

Показания к хирургическому лечению больных с ПГД соответствуют показаниям для больных с ИБС. При выборе метода реваскуляризации имеются некоторые особенности. Выбор между операцией КШ и ЧЭКВ основан на оценке общего состояния больного и ожидаемой продолжительности жизни.

КШ предпочтительнее ЧЭКВ у больных с многососудистым поражением КА и выраженностью клиники ИБС, если продолжительность жизни предполагается более 1 года [6,7]. У больных с продолжительностью жизни менее 1 года и тяжелым общим состоянием предполагается менее инвазивный метод и отдается предпочтение ЧЭКВ.

По данным Charytan D.M, у больных с ТСХБП операция КШ имеет лучшие результаты по сравнению с ЧЭКВ по таким показателям как вероятность наступления смерти, развития ОИМ и необходимость в повторных вмешательствах [8, 9]. По мнению Chang T.I., основанным на лечении 21981 больного с ТСХБП и 5-летней выживаемостью не более 22-25%, при тщательном отборе пациентов и проведении поддерживающего ГДметодом выбора является КШ [6]. Операция КШ у больных, нуждающихся в трансплантации почки (ТП), позволяет снизить летальность пациентов в листе ожидания и улучшить прогноз после ТП [10].

Включенные в наше исследование больные имели показания для выполнения операции КШ, хотя у 2 больных ранее выполнялось стентирование КА. Несмотря на наличие показаний, больные с ХБП оперируются значительно реже, а результаты операции хуже, чем

у больных с нормальной функцией почек [11, 12]. По нашим данным, больные с ТСХБП, получающие ПГД, составили 0,2% от всех оперированных больных с ИБС.

В исследовании Ярустовского М.Б. [13] анализируются результаты лечения 20 больных с ТСХБП, из которых только у 4 выполнена операция КШ. При этом на «работающем сердце» оперировано 2 больных. Мы имеем опыт выполнения 10 операций КШ на «работающем сердце» у больных с ТСХБП, что позволило провести сравнительный анализ ближайших результатов этой группы с оперированными больными с нормальной функцией почек.

В отличие от больных с нормальной функцией почек, у больных с ТСХБП в послеоперационном периоде возможна повышенная кровопотеря. Это связано с дефицитом сосудистого фактора фон Виллебранда [14].

При выполнении операции КШ на «работающем сердце» мы не отметили значительной разницы в объеме кровопотери у больных с ТСХБП и больных с нормальной функцией почек. При этом прием и отмена дезагрегантов у больных обеих проводилась стандартно. За 5 дней до выполнения операции отменялся клопидогрел и оставался прием аспирина в дозе 75 мг в сутки. Прием клопидогрела возобновляли после экстубации больного.

При выполнении анестезиологического пособия у больных с ХБП рекомендовано на 30-50% снижение дозы барбитуратов и бензодиазепинов [15, 16]. Кроме этого, отмечается гиперкалиемия, что требует ограниченного введения калийсодержащих растворов [17].

В нашем наблюдении анестезиологическое пособие у больных с ТСХБП не отличалось от стандартного пособия при выполнении операции КШ на «работающем сердце». Введение калийсодержащих растворов контролировалось лабораторными данными. Принципиальным являлось выполнение сеанса гемодиализа накануне (за 18-24 часа) до операции и повторный сеанс на следующие сутки после операции. Удаление дренажей через 18-20 часов после операции и ранняя активизация с переводом с общую палату позволяли выполнить сеанс гемодиализа в плановом порядке, в обычные для данного больного сроки.

По данным Charytan D.M., госпитальная летальность после КШ у больных, получающих ПГД выше, чем у больных без ПГД и составляет соответственно 11,1% и 3,4% [18], а по данным Cooper W.A. – 9% и 2%, соответственно. Послеоперационная летальность после операции КШ по данным Cooper W.A. возрастает с 2% при нормальной функции почек до 9% при ХБП и диализе [19].

В нашем наблюдении больные с ТСХБП не имели осложнений и выписаны на 7 сутки после операции, также как большинство больных с нормальной функцией почек.

Таким образом, ближайшие результаты операции КШ на «работающем сердце» у больных с ТСХБП, получающих ПГД, не отличаются от результатов операций КШ у больных ИБС с нормальной функцией почек. Операция не нарушает сроки планового выполнения ПГД. При выполнении операции КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце» допустим стандартный подход пред- и послеоперационного ведения больных с ТСХБП. Небольшое количество наблюдений требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Список литературы:

1. Migliori M., Cantaluppi V., Scatena A. et al. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J. Nephrol.* 2017. 30(3). 373-83.
2. Herzog C.A., Asinger R.W., Berge r.A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011.80(6). 572-86.
3. Herzog C.A., Littrell K., Arko C. et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007.116. 1465-72.
4. Cai Q., Mukku V.K., Ahma dM. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013.9(4). 331-9.

5. Gradaus F., Ivens K., Peters A.J. et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001.16(6). 1198-202.
6. Chang T.I., Shilane D., Kazi D.S., Montez-Rath M.E., Hlatky M.A., Winkelmayr W.C. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23(12). 2042–2049.
7. Zheng H., Xue S., Lian F., Huang R.T., Hu Z.L., Wang Y.Y. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013.43(3). 459-467.
8. Charytan D.M., Desai M., Mathur M., et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016.90(2). 411-21
9. Krishnaswami A., Goh A.C.H., Go A.S., et al. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Card*. 2016.117(10). 1596-603.
10. Mann D.M., Fernandez S., Mondal Z., et al. Role of Coronary Angiography in the Assessment of Cardiovascular Risk in Kidney Transplant Candidates. *Am J Card*. 2016. 118(5). 679-83.
11. Reddan D.N., Szczech L.A., Tuttle R.H. et al. Chronic Kidney Disease, Mortality, and Treatment Strategies among Patients with Clinically Significant Coronary Artery Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003. 14 (9). 2373-2380.
12. Krishnaswami A., McCulloch C.E., Tawadrous M. et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2015. 47(5). 193-8.
13. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Солдаткина А.О., Муратов Р.М., Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф., Комардина Е.В., Назарова Е.И. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в хирургической коррекции кардиоваскулярной патологии. *Нефрология и диализ*. 2018. 20(3). 281-289.
14. Porter C.J., Moppett I.K., Juurlink I. et al. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2017. 18(1). 20.
15. Brentjens T.E., Chadha R. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment. *Anesthesiol. Clin*. 2016. 34(4). 645-658.
16. Tsubokawa T. Pharmacokinetics of anesthesia related drugs in patients with chronic kidney disease. *Masui*. 2013. 62(11). 1293-303
17. Fukushima S., Fujita T., Kobayashi J. Chronic Kidney Disease; Tips and Pitfall of Perioperative Management. *Kyobu Geka*. 2017. 70(8): 585-589.
18. Charytan D.M., Kuntz R.E. Risks of coronary artery bypass surgery in dialysis-dependent patients- analysis of the 2001 National Inpatient Sample. *Nephrol Dial Transplant*. 2007.22. 1665-71.
19. Cooper W.A., O'Brien S.M., Thourani V.H., et al. Impact of Renal Dysfunction on Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006.113. 1063-70.

References:

1. Migliori M., Cantaluppi V., Scatena A. et al. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J. Nephrol*. 2017. 30(3). 373-83
2. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011. 80(6). 572-86.
3. Herzog C.A., Littrell K., Arko C. et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007.116. 1465-72.

4. Cai Q., Mukku V.K., Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013.9(4). 331-9.
5. Gradaus F., Ivens K., Peters A.J. et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001.16(6). 1198-202.
6. Chang T.I., Shilane D., Kazi D.S., Montez-Rath M.E., Hlatky M.A., Winkelmayr W.C. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(12). 2042–2049.
7. Zheng H., Xue S., Lian F., Huang R.T., Hu Z.L., Wang Y.Y. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013.43(3).459-467.
8. Charytan D.M., Desai M., Mathur M., et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016.90(2). 411-21
9. Krishnaswami A., Goh A.C.H., Go A.S., et al. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Card.* 2016.117(10).1596-603.
10. Mann D.M., Fernandez S., Mondal Z., et al. Role of Coronary Angiography in the Assessment of Cardiovascular Risk in Kidney Transplant Candidates. *Am J Card.* 2016.118(5). 679-83.
11. Reddan D. N., Szczech L.A., Tuttle R.H. et al. Chronic Kidney Disease, Mortality, and Treatment Strategies among Patients with Clinically Significant Coronary Artery Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14 (9). 2373-2380
12. Krishnaswami A., McCulloch C.E., Tawadrous M. et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015. 47(5). 193-8.
13. Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Soldatkina A.O., Muratov R.M., Bockeria O.L., Kudzoeva Z.F., Komardina E.V., Nazarova E.I. Features of perioperative management in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring surgical correction of cardiovascular pathology. *Nephrology and Dialysis.* 2018. 20(3). 281-289. in Russian.
14. Porter C.J., Moppett I.K., Juurlink I. et al. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2017. 18(1). 20.
15. Brentjens T.E., Chadha R. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment. *Anesthesiol. Clin.* 2016. 34(4). 645-658.
16. Tsubokawa T. Pharmacokinetics of anesthesia related drugs in patients with chronic kidney disease. *Masui.* 2013. 62(11). 1293-303
17. Fukushima S., Fujita T., Kobayashi J. Chronic Kidney Disease; Tips and Pitfall of Perioperative Management. *KyobuGeka.* 2017. 70(8). 585-589.
18. Charytan D.M., Kuntz R.E. Risks of coronary artery bypass surgery in dialysis-dependent patients- analysis of the 2001 National Inpatient Sample. *Nephrol Dial Transplant.* 2007.22. 1665-71
19. Cooper W.A., O'Brien S.M., Thourani V.H., et al. Impact of Renal Dysfunction on Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation.* 2006.113. 1063-70.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_59

УДК: 616.8-085.2/3 616-005.8

Поздняков Д.И.

ПРИМЕНЕНИЕ 4-ГИРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТБУТИЛ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ УМЕНЬШАЕТ ИНТЕНСИВНОСТЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия,
Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11*

Цель. Оценить влияние 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты на процессы нейровоспаления у крыс в условиях ишемии головного мозга в сравнении с этилметилгидроксипиридинасукцинатом.

Материалы и методы. Ишемию головного мозга воспроизводили у крыс линии Wistar путем необратимой правосторонней коагуляции средней мозговой артерии. Исследуемое соединение – 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричную кислоту и препарат сравнения – этилметилгидроксипиридинасукцинат вводили перорально в дозе 100 мг/кг через 30 минут после моделирования ишемии и далее однократно в сутки на протяжении 3-х дней. На 4-е сутки эксперимента у крыс оценивали степень проницаемости гематоэнцефалического барьера в тесте Майлза. Также изучали изменение цитокинов (ИЛ-6; ИЛ-1 β ; ИЛ-10 и ФНО- α) и монооксида азота в мозговой ткани у животных. Содержание цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, концентрацию монооксида азота оценивали спектрофотометрически в реакции с реактивом Грисса.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что применение исследуемого соединения в дозе 100 мг/кг способствовало уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 – на 37,2% ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – на 42,5% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 33,4% ($p < 0,05$). При этом содержание ИЛ-10 увеличилось в 3,1 ($p < 0,05$). Также на фоне введения 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты отмечено уменьшение содержания монооксида азота в мозговой ткани и проницаемости гематоэнцефалического барьера на 33,1% ($p < 0,05$) и 38,2% ($p < 0,05$) соответственно. Необходимо отметить, что эффект от применения исследуемого соединения превосходил аналогичный от введения референтного препарата.

Заключение. 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричная кислота уменьшает интенсивность реакций нейровоспаления, что выражается в уменьшении содержания провоспалительных цитокинов, концентрации монооксида азота и проницаемости гематоэнцефалического барьера, что может лежать в основе нейропротекторного действия данного соединения.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, нейровоспаление, антиоксиданты, производные коричной кислоты.

Pozdnyakov D. I.

USE OF 4-HYDROXY-3,5-DI-TRETBTUTYL CINNAMIC ACID REDUCES THE INTENSITY OF NEUROINFLAMMATION IN RATS WITH CEREBRAL ISCHEMIA

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute is a branch of the Volgograd state medical University,
11 Kalinina Ave., Pyatigorsk, Stavropol region, Russia, 357532*

The aim of the research. To evaluate the effect of 4-hydroxy-3,5-di-tretbutyl cinnamic acid on neuroinflammation in rats with cerebral ischemia in comparison with ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Materials and Methods. Brain ischemia was reproduced in Wistar rats by irreversible right-sided coagulation of the middle cerebral artery. The test-compound-4-hydroxy-3,5-di-tretbutyl cinnamic acid and the reference drug-ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered orally at a dose of 100 mg / kg 30 minutes after the ischemia modeling and then once a day for 3 days. On the 4th day of the experiment, the degree of permeability of the blood-brain barrier in the Miles test was evaluated. Changes in cytokines (IL-6; IL-1 β ; IL-10 and TNF- α) and nitrogen monoxide in brain tissue in animals were also studied. The content of cytokines was determined by enzyme-linked immunoassay, and the concentration of nitrogen monoxide was evaluated spectrophotometrically in reaction with the Griss reagent.

Results. During the study, it was found that the use of the test compound at a dose of 100 mg / kg contributed to a decrease in the concentration of pro-inflammatory cytokines: IL – 6-by 37.2% ($p<0.05$); IL – 1 β -by 42.5% ($p<0.05$), TNF – α - by 33.4% ($p<0.05$). At the same time, the content of IL-10 increased by 3.1 ($p<0.05$). Also, against the background of the administration of 4-hydroxy-3,5-di-tertbutyl cinnamic acid, there was a decrease in the content of nitrogen monoxide in brain tissue and the permeability of the blood-brain barrier by 33.1% ($p<0.05$) and 38.2% ($p<0.05$), respectively. It should be noted that the effect of the test compound was superior to that of the reference drug.

Conclusion. 4-hydroxy-3,5-di-tertbutyl cinnamic acid reduces the intensity of neuroinflammatory reactions, which is expressed in a decrease in the content of pro-inflammatory cytokines, the concentration of nitrogen monoxide and the permeability of the blood-brain barrier, which may underlie the neuroprotective effect of this compound.

Key words: brain ischemia, neuroinflammation, antioxidants, cinnamic acid derivatives.

В общемировом масштабе ишемический инсульт является второй неинфекционной причиной смертности и ведущей причиной первичной инвалидности населения. Ежегодно регистрируется более 15 млн случаев ишемического инсульта, из которых 5 млн – летальны [1]. По разным подсчетам каждый год в силу инвалидности после инсульта из активной трудовой деятельности выбывают от 46% до 67% населения. Во многом высокая эпидемиологическая значимость ишемического инсульта опосредована наличием большого числа факторов риска и сложностью патогенеза заболевания [2].

Патогенез ишемического инсульта представляет собой комплекс патофизиологических реакций, происходящих в основном в области «ишемической пенумбры», приводящих к нарушению структурно-функциональной целостности нейронов и увеличению зоны некротического очага. Недавние исследования показали, что одним из значимых элементов «ишемического каскада» является индукция нейровоспаления (рисунок 1) [3]. Нейровоспаление определяется как реакция воспаления, протекающая в головном мозге, опосредованная активацией микроглии, с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и вторичных мессенджеров [4]. Активация микроглии происходит непосредственно сразу после прекращения тока крови в «ишемическом ядре» и контролируется индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS), через CD14 и толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) с вовлечением в процесс поражения близлежащих тканей [5]. При этом повреждающее действие активированных клеток микроглии опосредовано цитокинами, запускающими вторичный каскад повреждения нейронов. Так, гиперпродукция фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) приводит к повышению внутриклеточной концентрации глутамата (блокирует транспортер глутамата EEAT2), усиливает кальциевую цитотоксичность, стимулирует апоптоз эндотелиальных клеток и первичную лейкоцитарную миграцию, усиливает глиоз и повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [6]. Интерлейкин 1- β (ИЛ-1 β) действует как эндогенный пироген, в значительной степени повышает активность матриксной металлопротеиназы 9, что усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию и усугубляет повреждение ГЭБ [7]. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) стимулирует миграцию лейкоцитов в очаг «ишемической полутени» [8].

В то же время, увеличение синтеза провоспалительных цитокинов сопровождается уменьшением продукции противовоспалительного интерлейкина 10 (ИЛ-10). Также активированные клетки микроглии продуцируют большое количество оксида азота, что в совокупности с повышением активности iNOS приводит к образованию нейротоксичного пероксонитрита [9]. Кроме того, вовремя ишемии цитокины глиальных клеток приводят к гиперплазии астроцитов. В свою очередь пролиферация астроцитов приводит к экспрессии воспалительных факторов, таких как хемотаксический белок моноцитов-1, ИЛ-1 β , глиальный фибриллярный кислый белок, что может приводить к реактивному глиозу и образованию рубцов. Реактивные астроциты, подобно глиальным клеткам, экспрессируют матриксные металлопротеиназы, повреждающие ГЭБ [10]. Важно отметить, что микроглиальная и астроцитарная нейротоксичность, вызванная увеличением концентрации цитокинов, усиливается при повышении активности НАДФ-оксидаз, увеличении концентрации

глутамата и внутриклеточного кальция, что определяет тесную взаимосвязь нейровоспаления с остальными элементами «ишемического каскада», такими как, глутаматно-кальциевая эксайтотоксичность, окислительный стресс, апоптоз, энергодефицит и эндотелиальная дисфункция [11].

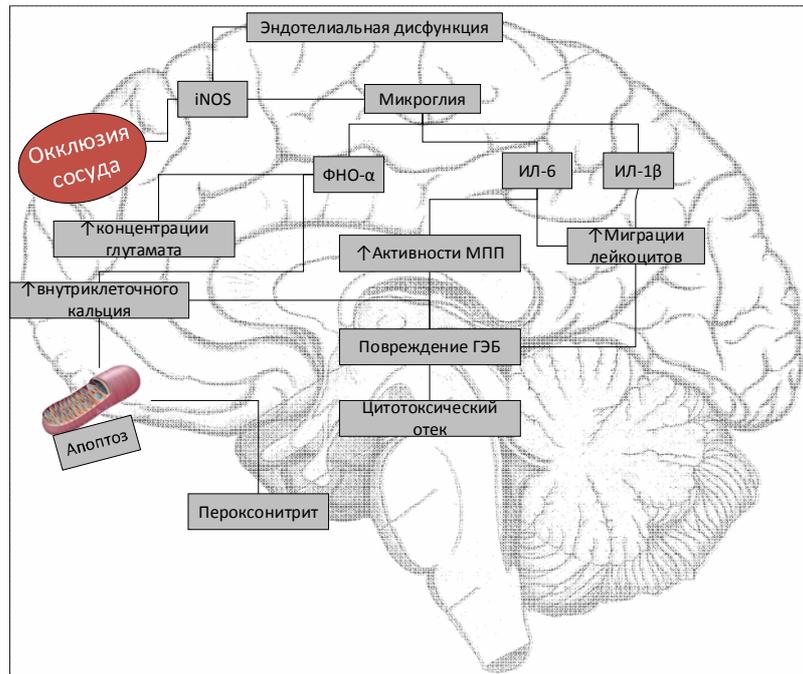


Рис. 1. Патогенетические пути повреждения головного мозга при развитии нейровоспаления.

Подавление нейровоспаления может являться перспективным направлением нейропротекции при ишемическом инсульте. При этом уменьшение интенсивности глиальных реакций может быть достигнуто путем применения экзогенных антиоксидантов. Работа, проведенная *Yuan, et.al. 2014* показала, что введение животным с ишемией головного мозга скутелларина и эдаравона – соединений, способных повышать активность глутатионпероксидазы, препятствовало гиперпродукции цитокинов клетками глии [12].

Аналогичные результаты были получены *DuanJ, et.al. 2019*, которые установили, что введение антиоксиданта аппелина 13 значительно уменьшает интенсивность нейровоспаления у ишемизированных животных [13]. Ранее было установлено, что 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричная кислота обладает выраженной антиоксидантной и нейротропной активностью, что делает данное соединение перспективным корректором воспалительных реакций нервной ткани [14].

Цель работы состояла в оценке влияния 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты на процессы нейровоспаления у крыс в условиях ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Работа выполнена на 80 крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 граммов. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» и 14 дней содержались в карантинных условиях. Во время эксперимента крысы содержались в стандартных условиях с соблюдением требований Директивы 2010/63 / Европейского парламента для защиты животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 года при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и естественной смене суточного цикла. Ишемию головного мозга моделировали у наркотизированных хлоралгидратом животных (интраперитонеально, 350 мг/кг) по методу *Tamura* [14], путем необратимой правосторонней термокоагуляции средней мозговой артерии. Крыс рандомизировали на 4 равные группы по 20 особей в каждой: ложнооперированные крысы (ЛО) – к данной группе животных применялись все последовательные операции за исключением коагуляции артерии; негативный контроль (НК) – группа животных с воспроизведённой ишемией, но лишённая фармакологической

поддержки (данной группе вводили воду очищенную в эквивалентном объеме); группа крыс, получавшая препарат сравнения; группа животных, которой вводили исследуемое соединение. В качестве референтного препарата использовали этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», ФАРМАСОФТ, РФ) в дозе 100 мг/кг, который вводили *per os* через атравматичный зонд спустя 30 мин. после моделирования ишемии и далее на протяжении 3-х дней (однократно в сутки). 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричную кислоту (лабораторный шифр АТАСЛ) вводили в дозе 100 мг/кг по схеме аналогичной препарату сравнения [14]. На 4-е сутки с момента операции 10 крыс из группы декапитировали (под хлоралгидратной анестезией) и извлекали головной мозг, который использовали в качестве биоматериала. У 10 оставшихся животных в группе оценивали изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Головной мозг крыс гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (рН=7,4), полученный гомогенат центрифугировали при 10 000 RPM в течение 10 минут. В полученном супернатанте определяли изменение содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α) и монооксида азота (NO). Концентрацию цитокинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением видоспецифичного набора реактивов производства компании *Cloudclone* (США, Хьюстон). Содержание NO определяли спектрофотометрически в непрямой реакции образующихся нитритов с реактивом Грисса при длине волны 550 нм. Концентрацию монооксида азота выражали в ммоль на мг белка, содержание которого оценивали по методу Брэдфорда. Проницаемость гематоэнцефалического барьера определяли методом Майлза, основанном на эстравазации синего Эванса в поврежденных участках ГЭБ. Краситель вводили наркотизированным крысам в хвостовую вену в виде 0,5% раствора в объеме 0,2 мл. После 30 минут экспозиции животных декапитировали и извлекали головной мозг, который гомогенизировали в формамиде в соотношении 1:7. Полученный гомогенат инкубировали при 55⁰С в течение 24 часов и далее центрифугировали при 1000g 5 минут. Регистрировали оптическую плотность полученного супернатанта. Концентрацию синего Эванса определяли по стандартной кривой, и выражали в нг/мг ткани [15]. Статистический анализ полученных результатов осуществляли с применением программного пакета STATISTICA 6.0. Данные выражали в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Сравнение групп средних производили методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена-Кейлса при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований. В ходе исследования было установлено, что у НК группы животных в сравнении с ЛО крысами отмечено увеличение концентрации ИЛ-6 в 8,4 раза ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – в 3,5 раза ($p < 0,05$) при уменьшении содержания ИЛ-10 в супернатанте головного мозга на 84,8% ($p < 0,05$). В тоже время у крыс НК группы концентрация ФНО- α была в 4,1 раза ($p < 0,05$) выше аналогичного показателя ЛО животных (рис.2). Применение референтного препарата этилметилгидроксипиридина сукцината способствовало уменьшению содержания ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α в сравнении с НК группой животных на 28,6% ($p < 0,05$); 19,7% ($p < 0,05$) и 23,0% ($p < 0,05$) соответственно. При этом концентрация ИЛ-10 у крыс, получавших препарат сравнения, была выше таковой у НК группы крыс на 74,1% ($p < 0,05$). У животных, которым вводили исследуемое соединение АТАСЛ, наблюдалось уменьшение (относительно НК группы животных) концентрации ИЛ-6 – на 37,2% ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – на 42,5% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 33,4% ($p < 0,05$), при увеличении содержания ИЛ-10 в 3,1 ($p < 0,05$). Стоит отметить, что у крыс, получавших АТАСЛ, концентрация ИЛ-1 β была меньше на 28,4% ($p < 0,05$), что сопровождалось увеличением содержания ИЛ-10 на 78,7% ($p < 0,05$).

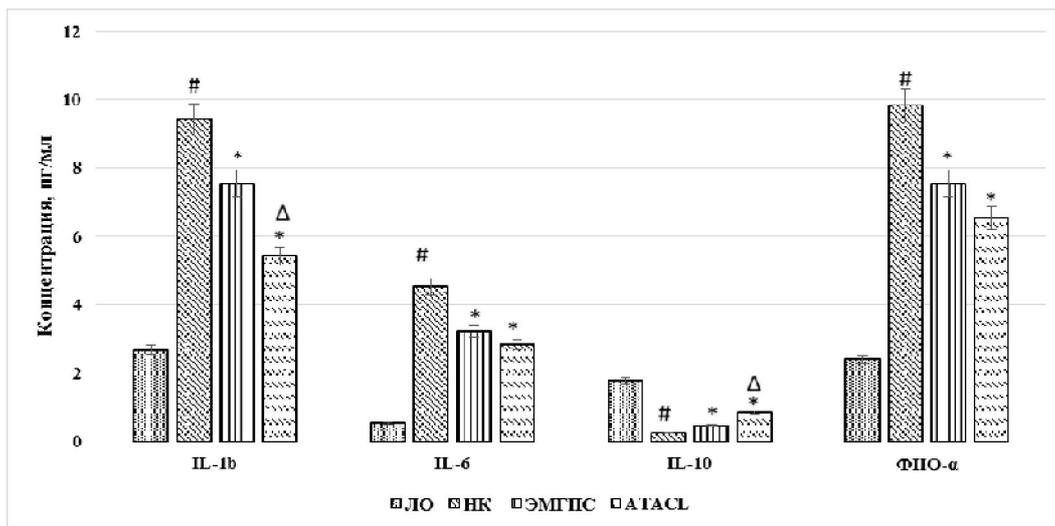


Рис. 2. Изменение концентрации цитокинов в супернатанте головного мозга у ишемизированных животных на фоне введения исследуемого соединения и препарата сравнения.

Примечание: на этом и следующих рисунках: ЛО – ложнооперированные животные, НК – негативный контроль; ЭМГПС – группа животных, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; АТАСЛ – группа животных, получавшая исследуемое соединение АТАСЛ; # - статистически значимо относительно ЛО животных (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * - статистически значимо относительно НК группы животных (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ - статистически значимо относительно животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

Помимо увеличения уровня провоспалительных цитокинов у НК группы крыс отмечено повышение концентрации монооксида азота в супернатанте головного мозга в 2,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ЛО животными (рис.3). В то же время на фоне введения этилметилгидроксипиридина сукцината и соединения АТАСЛ содержание NO уменьшилось по отношению к НК группе крыс на 19,2% ($p < 0,05$) и 33,1% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что у группы животных, получавших АТАСЛ, концентрация монооксида азота была на 17,2% ($p < 0,05$) ниже таковой у группы крыс, которым вводили препарат сравнения.

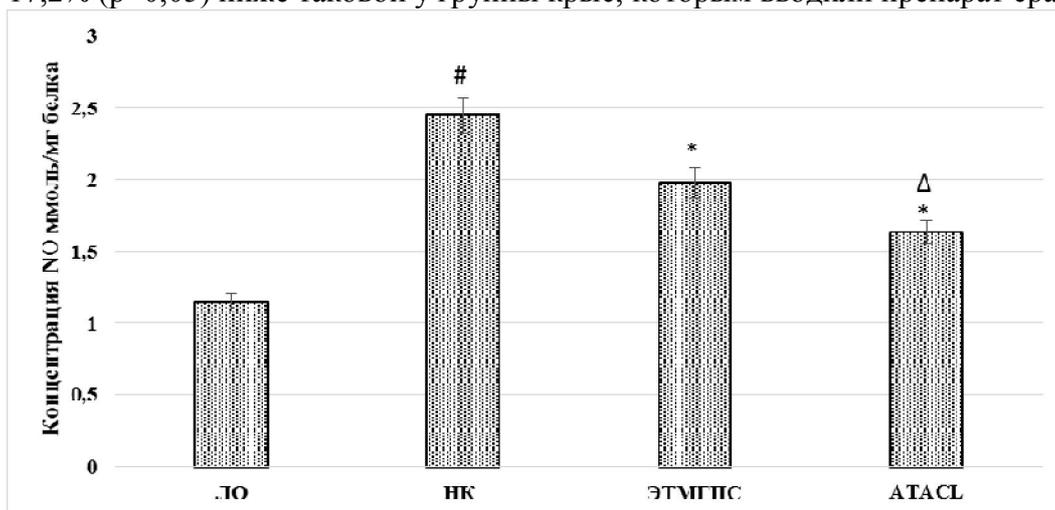


Рис. 3. Изменение концентрации монооксида в супернатанте головного мозга у ишемизированных животных на фоне введения исследуемого соединения и препарата сравнения.

При оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера (рис.4) у животных в условиях ишемии головного мозга было установлено, что у НК группы крыс данный показатель превышал аналогичный у ЛО животных в 3,1 раза ($p < 0,05$). При применении этилметилгидроксипиридина сукцината степень проницаемости ГЭБ снизилась по

отношению к НК группы животных на 17,6% ($p < 0,05$). При этом у крыс, которым вводили соединение АТАСЛ, проницаемость ГЭБ была ниже чем у группы животных, лишенных фармакологической поддержки на 38,2% ($p < 0,05$) и на 25,0% ($p < 0,05$) по отношению к группе крыс, получавших референтный препарат.

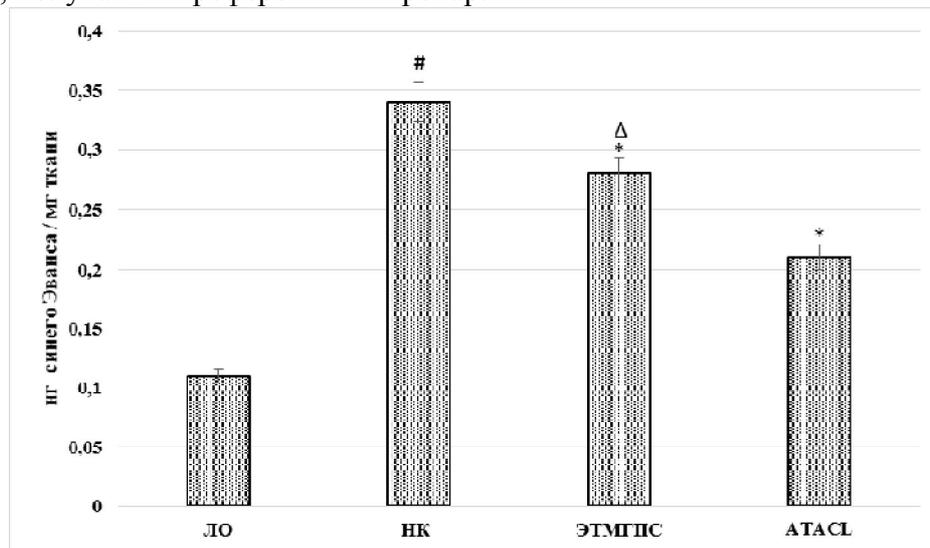


Рис. 4. Изменение степени проницаемости гематоэнцефалического барьера у ишемизированных животных на фоне введения исследуемого соединения и препарата сравнения.

Обсуждение результатов. Нейровоспаление является существенной составляющей патогенеза ишемического повреждения головного мозга и также представляет собой перспективную фармакотерапевтическую мишень. На сегодняшний день установлено, что экзогенные антиоксиданты могут способствовать редукции воспалительных процессов в мозговой ткани [16]. Исходя из этого, было выдвинуто предположение, что применение 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты – соединения, для которого ранее были установлены антиоксидантные свойства, будет способствовать уменьшению интенсивности воспаления мозговой ткани в условиях экспериментальной церебральной ишемии. Так, в ходе данного исследования было установлено, что применение 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты способствовало уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α) и повышению содержания противовоспалительного ИЛ-10 в супернатанте головного мозга у крыс, что вызвало снижение проницаемости ГЭБ у животных. В тоже время на фоне применения соединения АТАСЛ отмечено снижение уровня монооксида азота (одного из маркеров повышения активности воспалительных процессов в мозговой ткани), что может объясняться регулирующим эффектом данного вещества в отношении изоферментов синтазы оксида азота. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что введение животным 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты в условиях фокальной ишемии головного мозга способствовало повышению активности эндотелиальной и уменьшению активности индуцибельной изоформсинтазы оксида азота [17]. Кроме того, уменьшение проницаемости ГЭБ на фоне применения соединения АТАСЛ, вероятно, связано с прямым ингибированием матриксной металлопротеиназы типа 9 [18]. Однако, стоит отметить, что матриксная металлопротеиназа типа 9 играет значимую роль не только в прогрессировании воспалительных процессов в мозговой ткани. Так, увеличение активности матриксной металлопротеиназы типа 9 может приводит к нарушению глутаматэргической передачи в ЦНС с повышением концентрации внутриклеточного кальция и развитием эксайтотоксичности [19]. В связи с этим снижение активности матриксной металлопротеиназы типа 9 (как прямое, так и опосредованное за счет уменьшения концентрации ИЛ-1 β), наблюдаемое при применении соединения АТАСЛ, может являться одним из механизмов комплексного церебротропного влияния 4-гидрокси -3,5- ди-третбутил коричной кислоты.

В то же время, снижение концентрации ФНО- α может опосредовать антиапоптотическую активность 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты. Известно, что ФНО- α является индуктором внешнего апоптотического пути, который связан с активацией рецепторов TRAIL, рилизингом циклофилина D и повышением активности каспазы 8 [20]. Также следует отметить, что по степени влияния на интенсивность реакций нейровоспаления соединение АТАСЛ превосходило референтный препарат – этилметилгидроксипиридинасукцинат.

Выводы:

1. Экспериментальная ишемия головного мозга, вызванная термокоагуляцией средней мозговой артерии, приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 - в 8,4 раза ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – в 3,5 раза ($p < 0,05$) и ФНО- α в 4,1 раза ($p < 0,05$), при снижении уровня противовоспалительного ИЛ-10, увеличении содержания монооксида азота и повреждении ГЭБ.
2. Применение этилметилгидроксипиридинасукцината в дозе 100 мг/кг (*peros*) способствовало снижению содержания провоспалительных цитокинов в мозговой ткани у крыс, уменьшению концентрации NO и степени повреждения ГЭБ на 17,6% ($p < 0,05$).
3. На фоне введения 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты в дозе 100 мг/кг (*peros*) также отмечено уменьшение концентрации ИЛ-6; ИЛ-1 β и ФНО- α , при повышении содержания ИЛ-10, снижении продукции монооксида азота и проницаемости ГЭБ. При этом фармакологический эффект от применения 4-гидрокси 3,5-ди-третбутил коричной кислоты превосходил аналогичный от введения препарата сравнения.

Список литературы:

1. Shi L, Rocha M, Leak R.K. A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018. 38(12). 2073-2091. doi.10.1177/0271678X18798162
2. Hu X., De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res.* 2017. 120(3) .449-471. doi.10.1161/CIRCRESAHA.116.308427
3. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019.316(2). 135-C153. doi.10.1152/ajpcell.00136.2018
4. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation. the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016.139 Suppl 2(Suppl 2).136-153. doi.10.1111/jnc.13607.
5. Zhou M., Wang C.M., Yang W.L., Wang P. Microglial CD14 activated by iNOS contributes to neuroinflammation in cerebral ischemia. *Brain Res.* 2013. 1506. 105–114. doi. 10.1016/j.brainres.2013.02.010
6. Wilkins H.M., Swerdlow R.H. TNF α in cerebral ischemia. another stroke against you? *Journal of neurochemistry.* 2015. 132(4) .369–372. doi. 10.1111/jnc.13028.
7. Murray K.N., Parry-Jones A.R., Allan S.M. Interleukin-1 and acute brain injury. *FrontCellNeurosci.* 2015.9.18. doi. 10.3389/fncel.2015.00018.
8. Fahmi R.M., Elsaid A.F. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young Egyptian adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(10). 2475–2481. doi. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.021.
9. Terpolilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J CerebBloodFlowMetab.* 2012. 32(7). 1332–1346. doi. 10.1038/jcbfm.2012.12.
10. Nam M.H. Excessive Astrocytic GABA Causes Cortical Hypometabolism and Impedes Functional Recovery after Subcortical Stroke. *Cell reports.* 2020. 32 (1). 107861
11. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry.* 2020. 11. 773 doi.10.3389/fpsy.2020.00773

12. Yuan Y., Zha H., Rangarajan P., Ling EA, Wu C. Anti-inflammatory effects of Edaravone and Scutellarin in activated microglia in experimentally induced ischemia injury in rats and in BV-2 microglia. *BMC Neurosci.* 2014. 15. 125. doi. 10.1186/s12868-014-0125-3.
13. Duan J., Cui J., Yang Z. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling. *J Neuroinflammation.* 2019. 16(1). n24.
14. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., Кульбекова Ю.Е., Кобин А.А. Оценка антиоксидантной активности 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты, мексидола и тиоктовой кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2017. 20(2). 48-52.
15. Radu M., Chernoff J. An in vivo assay to test blood vessel permeability. *J Vis Exp.* 2013.(73).e50062. Published 2013 Mar 16. doi.10.3791/50062
16. Muhammad T., Ikram M., Ullah R., Rehman S.U., Kim M.O. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF- κ B Signaling. *Nutrients.* 2019. n11(3). n648. Published 2019 Mar 17. doi.10.3390/nu11030648
17. Pozdnyakov D.I., Voronkov A.V., Zolotych D.S. Possible mechanisms of endothelioprotection 4-hydroxy-3,5-di-tretbutyl cinnamic acid in the cerebral ischemia in experiment *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research.* 2018. 10(2). 189-193.
18. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Золотых Д.С., Ефремова М.П. Влияние соединения АТАСЛ на противовоспалительный потенциал эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях экспериментальной ишемии. *Крымский терапевтический журнал.* 2017. 4 (35). 60-63.
19. Lepeta K., Kaczmarek L. Matrix Metalloproteinase-9 as a Novel Player in Synaptic Plasticity and Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015. 41(5). 1003-1009. doi.10.1093/schbul/sbv036
20. Wajant H. TRAIL- and TNF-induced signaling complexes-so similar yet so different. *EMBO J.* 2017 .36(9).1117-1119.

References

1. Shi L, Rocha M., Leak R.K. A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018. 38(12). 2073-2091. doi.10.1177/0271678X18798162
2. Hu X, De Silva T.M., Chen J., Faraci F.M. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res.* 2017. 120(3) .449-471. doi.10.1161/CIRCRESAHA.116.308427
3. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J PhysiolCellPhysiol.* 2019.316(2). 135-C153. doi.10.1152/ajpcell.00136.2018
4. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation. the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016.139 Suppl 2(Suppl 2).136-153. doi.10.1111/jnc.13607.
5. Zhou M., Wang C.M., Yang W.L., Wang P. Microglial CD14 activated by iNOS contributes to neuroinflammation in cerebral ischemia. *Brain Res.* 2013. 1506. 105–114. doi. 10.1016/j.brainres.2013.02.010
6. Wilkins H.M., Swerdlow R.H. TNF α in cerebral ischemia. another stroke against you? *Journal of neurochemistry.* 2015. 132(4) .369–372. doi. 10.1111/jnc.13028.
7. Murray K.N., Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *FrontCellNeurosci.* 2015.9.18. doi. 10.3389/fncel.2015.00018.
8. Fahmi R.M., Elsaid A.F. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young Egyptian adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(10). 2475–2481. doi. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.021.
9. Terpolilli N.A., Moskowitz M.A., Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J CerebBloodFlowMetab.* 2012. 32(7). 1332–1346. doi. 10.1038/jcbfm.2012.12.

10. Nam M.H. Excessive Astrocytic GABA Causes Cortical Hypometabolism and Impedes Functional Recovery after Subcortical Stroke. *Cell reports*. 2020. 32 (1). 107861
11. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry*. 2020. 11. 773 doi.10.3389/fpsy.2020.00773
12. Yuan Y., Zha H., Rangarajan P., Ling E.A., Wu C. Anti-inflammatory effects of Edaravone and Scutellarin in activated microglia in experimentally induced ischemia injury in rats and in BV-2 microglia. *BMC Neurosci*. 2014. 15. 125. doi. 10.1186/s12868-014-0125-3.
13. Duan J., Cui J., Yang Z. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling. *J Neuroinflammation*. 2019. 16(1). n24.
14. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Khuri E.I., Kulbekova Yu.E., Kobin A.A. Evaluation of the antioxidant activity of 4-hydroxy-3,5-ditretbutyl cinnamic acid, Mexidol, and thioctic acid on a model of focal brain ischemia. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2017. 20(2). 48-52. in Russian
15. Radu M., Chernoff J. An in vivo assay to test blood vessel permeability. *J Vis Exp*. 2013.(73).e50062. Published 2013 Mar 16. doi.10.3791/50062
16. Muhammad T, Ikram M, Ullah R., Rehman S.U., Kim M.O. Hesperetin, a Citrus Flavonoid, Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation, Apoptosis and Memory Impairments by Modulating TLR4/NF- κ B Signaling. *Nutrients*. 2019. n11(3). n648. Published 2019 Mar 17. doi.10.3390/nu11030648
17. Pozdnyakov D.I., Voronkov A.V., Zolotych D.S. Possible mechanisms of endothelioprotection 4-hydroxy-3,5-di-tretbutyl cinnamic acid in the cerebral ischemia in experiment *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*. 2018. 10(2). 189-193.
18. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Zolotych D.S., Efremova M.P. Effect of atacl compound on the anti-inflammatory potential of the endothelium of rat brain vessels in experimental ischemia. *Crimean therapeutic journal*. 2017. 4 (35). 60-63. in Russian.
19. Lepeta K., Kaczmarek L. Matrix Metalloproteinase-9 as a Novel Player in Synaptic Plasticity and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015. 41(5). 1003-1009. doi.10.1093/schbul/sbv036
20. Wajant H. TRAIL- and TNF-induced signaling complexes-so similar yet so different. *EMBO J*. 2017 .36(9).1117-1119.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_68

УДК 614.256

¹Шаповалов К.Г., ²Сумин С.А., ³Ярославкин Р.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КАК ЮРИДИЧЕСКАЯ ОСНОВА УГОЛОВНОГО ПРЕСЛЕДОВАНИЯ МЕДРАБОТНИКА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3;

³Коллегия адвокатов Железнодорожного округа г. Курска Адвокатской палаты Курской области, 305000, Курск, ул. Республиканская, 42

Аннотация: Разработанные профессиональным сообществом клинические рекомендации активно используются органами дознания в качестве доказательной базы юридического преследования медработников. Процесс подготовки, применения и статуса клинических рекомендаций остается до конца не урегулированным, что является существенным фактором ухода врачей из профессии и усугубления кадровой проблемы. Предлагается отложить процесс внедрения клинических рекомендаций с предварительным созданием системы поддержки врачебных решений, адекватной юридической экспертизе данных документов и разграничением статуса обязательности отдельных пунктов рекомендаций.

Ключевые слова: клинические рекомендации; протоколы лечения; юридическое преследование врача; юридическая защита врача.

¹Shapovalov K.G., ²Sumin S.A., ³Yaroslavkin R.A.

CLINICAL GUIDELINES AS THE LEGAL BASIS FOR THE CRIMINAL PROSECUTION OF A MEDICAL EMPLOYEES

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia, 3 Karl Marks str., 305041;

³Bar Association of the Kursk Railway District, Kursk Law Chamber region, Kursk, Russia, 42 Respublikanskaya str., 305000

Summary: Clinical guidelines developed by the professional community are actively used as an evidence base for legal prosecution of medical employees. The process of preparation, application and status of clinical recommendations remains unresolved, which is a significant factor in the withdrawal of doctors from the profession and the aggravation of personnel problems. It is proposed to postpone the implementation of clinical recommendations with the preliminary creation of a medical decision support system, an adequate legal review of these documents, and delimitation of the binding status of individual points of recommendations.

Key words: clinical recommendations; treatment protocols; legal prosecution of a medical employees; legal defense of a doctor.

Реформирование системы медицинского права, запущенное принятием в 2011 году Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», привело к созданию ныне действующей нормативной базы [16]. Уже сложно представить себе времена, когда медицинская помощь (или услуга) оказывалась на основе клинического опыта и общепринятой практики. Теперь речитативом звучат стандарты, порядки, клинические рекомендации (протоколы лечения).

На страницах журналов, посвященных медицинскому праву, неоднократно обсуждалась тема обязательности применения документов, определяющих основу для оказания медицинской помощи в соответствии со ст. 37 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1, 3, 5, 9, 13, 14]. У специалистов практического звена здравоохранения, как и ранее, сохраняется немало

претензий к порядкам и стандартам, нередко весьма оторванным от реалий дня, и зачастую не подкрепленным соответствующим финансированием. Понятно, что многие порядки готовились «на вырост», подразумевалось постепенное существенное улучшение материально-технической базы, чего, к сожалению, не произошло. Стандарты же, многократно обсужденные в плане их обязательности для лечащего врача, демонстрируют все более грандиозную пропасть относительно текущей ситуации в медицине и требуют глобального обновления и решения принципиального вопроса об их статусе [4, 10].

Значительно более неопределенной в правовом отношении оставалась роль клинических рекомендаций, обязательность применения которых также являлась предметом оживленной дискуссии в течение длительного времени [6, 9, 13, 14]. Изначально данные документы задумывались в России именно с рекомендательным значением, и на их основе предполагалось создание в каждой конкретной медорганизации протоколов лечения, в свою очередь, уже обязательных для применения. Поэтому длительное время шла работа профессиональных некоммерческих организаций по формированию клинических рекомендаций с постоянным вопросом – являются ли они юридическими документами? В разное время авторов данной публикации с их рекомендациями отсылали к соответствующей профильной комиссии, центру экспертизы и контроля качества оказания медицинской помощи при Минздраве РФ, который контролировал заветный портал cr.rosminzdrav.ru, а теперь к некоему научно-методическому совету. Причем непрерывно дорабатывались и менялись правила подготовки и оформления клинических рекомендаций. Наконец, с принятием Федерального закона № 489-ФЗ от 25.12.2018 г. произошла легитимизация клинических рекомендаций, их внесение в базовое законодательство и определение сроков внедрения в практику отечественного здравоохранения.

Нужно подчеркнуть, что в целом медицинское сообщество всегда относилось с большим воодушевлением к разработке клинических рекомендаций, как инструменту совершенствования медицинской помощи и юридической защиты врача. Однако уже несколько лет назад у авторов статьи закралось нехорошее предчувствие, что неосторожное с юридической точки зрения отношение к формированию этих документов может иметь резко негативные последствия для медработников. Появились вопросы: а не изготовим ли мы розги для наказания самих себя, не создаем ли мы сами для себя своеобразного «Троянского коня»?

Многолетней особенностью нашего государства является определенная отсталость его системы здравоохранения от ряда, в первую очередь, европейских стран. Удивительного здесь ничего нет, так как существенно проще создавать, управлять и реформировать любые производственные процессы на небольших территориях европейских стран с высокой плотностью населения, что является одним из главных факторов эффективности любых производств. Видимо, это и послужило основой для заимствования с «запада» различных технологий еще со времен царя Петра I. Также это касается и здравоохранения.

Казалось бы, нужно взять передовой опыт, усовершенствовать его и внедрить с еще большей эффективностью. Однако на практике этого, к сожалению, не происходит. Передовой зарубежный опыт применяется без адекватной проработки и адаптации к реалиям и особенностям нашей страны, что постоянно приводит к негативным последствиям, перекосам и прочим издержкам. По сути, все это приходится наблюдать в отечественном здравоохранении. Механический перенос передового опыта ряда систем оказания медицинской помощи не дает ожидаемых позитивных результатов, а нередко даже усугубляет ситуацию. К перечню таких неудач можно в разной степени отнести внедрение страховой медицины, «оптимизацию расходов», государственно-частное партнерство в медицине и даже реализацию «майских указов». На подходе внедрение новых, в правовом отношении, клинических рекомендаций и тотальная целевая подготовка/переподготовка специалистов здравоохранения.

Каким же образом в настоящее время организованы разработка и внедрение клинических рекомендаций? Федеральным законом № 489-ФЗ от 25.12.2018 г., статья 2 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в

Российской Федерации» дополнена пунктом 23 следующего содержания: «клинические рекомендации – документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи». Тем же Федеральным законом № 489-ФЗ внесены изменения в статью 37 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г., в соответствии с которыми медицинская помощь оказывается «на основе клинических рекомендаций». Этот закон вступил в силу с 01.01.2019 г., а его положения, касающиеся включения клинических рекомендаций в требования к доступности и качеству медицинской помощи и к оказанию медицинской помощи на их основе, вступят в силу с 01.01.2022 г. Согласно части 4 этого же закона, клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, утверждённые медицинскими профессиональными некоммерческими организациями до 01.01.2019 г. применяются до их пересмотра и утверждения в соответствии с частями 3, 4, 6-9 и 11 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в редакции настоящего Федерального закона), но не позднее 31.12.2021 г. При этом статья 10, посвящённая доступности и качеству медицинской помощи, и статья 37, регламентирующая оказание медицинской помощи, Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. в действующей редакции не предусматривают оказание медицинской помощи на основе клинических рекомендаций до 01.01.2022 г. Разобраться в этих юридических дебрях врачу без юридического образования едва ли возможно.

Опираясь на внесенные поправки Федеральным законом № 489-ФЗ, министерством здравоохранения РФ издается приказ № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации», в соответствии с которым обязаны быть оформлены все клинические рекомендации. Требования немало, тем не менее, по факту такие документы сейчас готовятся практически без какой-либо юридической экспертизы, в связи с чем полны противоречий и нестыковок.

Однако уже сегодня можно с сожалением констатировать целый перечень недостатков и непредвиденных эффектов внедрения новой парадигмы клинических рекомендаций. Во-первых, эти документы готовятся (иногда просто переписываются) на основе зарубежных гайдлайнов, многоцентровых исследований, выполненных в принципиально иных подходах к лечению пациентов, этики пациентского сообщества, материально-технического обеспечения и даже номенклатур специальностей! У нас в стране подобных исследований практически нет. Во-вторых, клинические и методические рекомендации издаются некоммерческими профессиональными сообществами в значительном количестве. Так, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» подготовила около 50 клинических рекомендаций (<http://www.far.org.ru/gesomendation>). Причем каждый такой документ содержит десятки пунктов. Возникает резонный вопрос: каким образом практикующему врачу держать в голове свыше тысячи позиций, которые еще и непрерывно обновляются? Ответ очевиден – до внедрения адекватной цифровизации, которая будет предусматривать систему «подсказок» из утвержденных клинических рекомендаций, применение таких документов нереально.

И наконец, еще более негативный и угрожающий врачебному сообществу оттенок приобретает применение следственными органами отдельных положений клинических рекомендаций (имеющих разную степень разработанности и утверждения) в качестве основы для выдвижения обвинительных заключений [2, 7, 8, 11, 12, 15]. В лучших традициях бенчмаркинга, вышеобозначенный приказ Минздрава РФ № 103н от 28.02.2019 г. формулирует среди требований к оформлению шкал оценки уровней убедительности

рекомендаций три позиции, а для шкал оценки уровней достоверности доказательств – пять пунктов. Для медицинских специалистов понятно, что есть рекомендации с высокой степенью силы и достоверности (их крайне мало) и рекомендации с минимальной, «мусорной» силой и достоверностью (их подавляющее большинство). Однако для следователей и судей это не имеет никакого значения. Есть нарушенная рекомендация – налицо факт ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей! Таковую ситуацию усугубляет весьма распространенная юридическая безграмотность специалистов из врачебного сообщества, привлекаемых к производству судебно-медицинской экспертизы.

Сформирована безупречная логическая цепочка документов. Следователь, обращаясь к Федеральному закону № 323-ФЗ, видит в ст. 37 положение о применении порядков и клинических рекомендаций. Более того, в ряде обновленных в последнее время порядках имеется отсылка к выполнению клинических рекомендаций. Например, приказом Минздрава РФ № 625н от 14.09.2018 г. внесены изменения в п. 5 приказа № 919н от 15.11.2012 г. «Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», в результате чего медицинская помощь по данному профилю оказывается «... с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения)». Далее любая позиция каждой клинической рекомендации с абсолютно любой степенью доказательности и убедительности может быть использована для формулирования обвинения против врача. К сожалению, примеров обвинительных заключений и судебных решений по «медицинским делам» уже сейчас немало, и их число постоянно пополняется.

Удивительным фактом с оттенком горькой иронии является то, что клинические рекомендации сегодня создаются профессиональным медицинским сообществом с особым рвением и большими надеждами на перемены к лучшему, а в итоге мы получаем «Троянского коня», с помощью которого будет осуждено (причем в большинстве случаев несправедливо) немало представителей этого же самого сообщества!

Особый вопрос касается противоречий, которые встречаются между отдельными положениями клинических рекомендаций (основанными на современных последних фактах зарубежной медицины) с одной стороны, и позициями стандартов и порядков оказания медицинской помощи (многие из которых устарели) – с другой. Понятно, что последние требуют обновления, однако произойдет ли это до 1 января 2022 года? Да и если произойдет – будут ли соответствовать медорганизации страны всем позициям этих документов без существенных финансовых вливаний? В противном случае, крайним опять окажется конкретный врач, который оказывал медицинскую помощь в противоречивом и несоответствующем реалиям правовом поле.

Заключение.

Так что же готовы предложить авторы публикации?

Во-первых, процесс внедрения клинических рекомендаций в виде правовых документов следует отложить до лучших времен, провести адекватную цифровизацию системы здравоохранения и создать систему поддержки принятия врачебных решений. Иначе массовых репрессий медработников и их закономерного исхода из специальности не избежать.

Во-вторых, внедрить инструмент юридической экспертизы клинических рекомендаций, в том числе с позиций защиты врача от необъективного преследования.

В-третьих, оценку убедительности и доказательности отдельных позиций клинических рекомендаций нужно максимально упростить. На «выходе» подобного документа таких позиций должно быть всего две: строго рекомендуемые – их неисполнение неизбежно приведет к тяжелым исходам для пациента (таких пунктов будет единицы), и «мы советуем» - с предельно ясно обозначенной трактовкой об их необязательности для исполнения врачом и невозможности их применения для его юридического преследования.

Список литературы:

1. Александрова О. Что грозит медорганизации за отклонение от клинреков. Правовые вопросы в здравоохранении. 2019. 4. 18-21.

2. Багмет А.М. Тактика допроса при расследовании преступлений, совершенных медицинскими работниками. Расследование преступлений: проблемы и пути их решения. 2017. 1. 25–31.
3. Березинский В. Клинические рекомендации стали обязательными. На главные вопросы медработников ответил юрист. Правовые вопросы в здравоохранении. 2019. 3. 60-65.
4. Дац А.В., Дац Л.С., Сандаков П.И. Оценка качества диагностики и установления причин острого почечного повреждения при тяжелой травме. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 3. 21–29.
5. Князев Б., Таевский Б., Таевский А. Главные изменения для начмедов в 2019 году. Как перестроить работу и проинструктировать подчиненных. Заместитель главного врача. 2019. 1. 16-27.
6. Матыцин Н.О., Колоколов А.В. Зачем следовать клиническим рекомендациям, если они не утверждены законодательно. Заместитель главного врача. 2017. 8. 68-69.
7. Панов А., Коршунов А. Правила общения со следователем: как врачу не попасть под суд. Правовые вопросы в здравоохранении. 2018. 7. 30-42.
8. Печерей И. Следственный комитет создал спецподразделения для врачей. Как подготовить медработников к общению со следователями. Здравоохранение. 2019. 4. 20-31.
9. Пивень Д.В., Кицул И.С., Иванов И.В. О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций: что делать и чего ждать медицинским организациям? Менеджер здравоохранения. 2019. 4. 6-12.
10. Старченко А.А. Когда врач может отступить от клинических рекомендаций. Мастер-класс от страховщика. Заместитель главного врача. 2019. 9. 62-68.
11. Старченко А.А. Круглый стол «Хирургия – зона профессионального и юридического риска»: правовой нигилизм и игнорирование прав и законных интересов пациентов. Менеджер здравоохранения. 2019. 10. 48-60.
12. Сумин С.А., Юридические последствия неблагоприятного исхода лечения. Анестезиология и реаниматология. 2018. 1. 4-8.
13. Сухоруких О. Как закон о клинических рекомендациях изменит работу медорганизаций. Здравоохранение. 2018. 12. 14-19.
14. Хмельевская Е. Приняли закон о клинических рекомендациях. Что потребуют от заместителя. Заместитель главного врача. 2019. 2. 78-83.
15. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 № 174-ФЗ (ред. от 04.11.2019).
16. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011г. № 323–ФЗ.

References:

1. Aleksandrova O. What threatens the medical organization for deviating from clinical recommendations. *Pravovyyevoprosy v zdravoohranenii*. 2019. 4. 18-21. in Russian.
2. Bagmet A.M. Interrogation tactics in the investigation of crimes committed by medical professionals. *Investigation of crimes: problems and solutions*. 2017.1.25-31. in Russian.
3. Berezinsky V. Clinical guidelines have become mandatory. The main questions of the medical workers were answered by a lawyer. *Pravovyyevoprosy v zdravoohranenii*. 2019.3.60-65. in Russian.
4. Dats A.V., Dats L.S., Sandakov P.I. Assessment of the quality of diagnosis and determination of the causes of acute renal injury in severe trauma. *Zabaikalsciimediciivestnik*. 2018.3.21-29. in Russian.
5. Knyazev B., Taevsky B., Taevsky A. Main changes for chief medical officers in 2019. How to restructure work and instruct subordinates. *Zamestitelglavnogovracha*. 2019.1.16-27. in Russian.
6. Matytsin N.O., Kolokolov A.V. Why follow clinical guidelines if they are not legally approved? *Zamestitelglavnogovracha*. 2017.868-69. in Russian.

7. Panov A., Korshunov A. Rules of communication with the investigator: how a doctor does not get under trial. Pravovyevoprosy v zdravooхранenii. 2018.7.30-42.in Russian.
8. Pecherei I. The Investigative Committee created special forces for doctors. How to prepare health workers to communicate with investigators.Zdravooхранenie. 2019.4.20-31.in Russian.
9. Piven D.V., Kitsul I.S., Ivanov I.V. On amendments to the Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" on clinical guidelines: what to do and what to expect for medical organizations? Manager zdravooхранeniya. 2019.4.6-12.in Russian.
10. Starchenko A.A. When a physician can deviate from clinical guidelines. Master class from the insurer. Zamestitel'glavnogovracha. 2019.962-68.in Russian.
11. Starchenko A.A. Round table "Surgery - a zone of professional and legal risk": legal nihilism and disregard for the rights and legitimate interests of patients. Manager zdravooхранeniya. 2019.10.48-60.in Russian.
12. Sumin SA, Legal consequences of an unfavorable outcome of treatment. Anesthesiologiya i Reanimatologiya. 2018.1.4-8.
13. Sukhorukikh O. How the law on clinical guidelines will change the work of medical organizations. Zdravooхранenie. 2018.12.14-19.in Russian.
14. Khmelevskaya E. Adopted a law on clinical guidelines. What will be required from the deputy. Zamestitel' glavnogo vracha. 2019.2.78-83.in Russian.
15. The Criminal Procedure Code of the Russian Federation dated 12/18/2001 No. 174-FL (as amended on 11/04/2019).in Russian.
16. Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" dated 21.11.2011. No. 323-FL.in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_74

УДК 612

^{1,2}Шилин Д.С., ¹Чепцов Ф.Р., ¹Трусова Ю.С., ¹Рослов В.А., ^{1,2}Шаповалов К.Г.

ВЛИЯНИЯ МАНЕВРА ПРОН-ПОЗИЦИИ НА НЕКОТОРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

¹ ГУЗ «Городская клиническая больница №1» Министерства здравоохранения Российской Федерации Забайкальского края, 672010, г. Чита, ул. Ленина, д. 8;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Оценить влияние маневра прон-позиции у больных с COVID-19 на состояние респираторной системы.

Материалы и методы. Исследование выполнено у 20 пациентов обоего пола, у которых на фоне COVID-19 развивалась двухсторонняя внебольничная полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония. У всех пациентов выявлялась фоновая и сопутствующая патология: ИБС, сахарный диабет, алиментарно-конституциональное ожирение. Рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии – не менее 75% легочных полей. Больным осуществлялась инвазивная респираторная поддержка аппаратом ИВЛ. Всего было исследовано 8 параметров: Общее ПДКВ (Положительное давления конца выдоха), Авто-ПДКВ (Положительное давления конца выдоха), Cdyn (Dynamic Compliance), Cst (Static Compliance), RE (Expiratory Resistance), ДО (дыхательный объем), Общий объем выдоха, Остаточный объем. Исследования состояния респираторной системы осуществлялось с помощью Аппарат ИВЛ Neumovent GraphNet Advance.

Результаты. При оценке группы показателей респираторной системы выявлено снижение Cst у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ, на 14,7% при $p=0,028$. Иных изменений параметров не отмечалось.

Заключение. Установлено, что при выполнении маневра прон-позиции у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся на инвазивной ИВЛ, статический комплайнс снижался на 14,7 %. Величина дыхательного объема, Авто-ПДКВ, объем мертвого пространства и общий дыхательный объем не зависят от маневра прон-позиции при условии полной релаксации пациента.

Ключевые слова: респираторная механика, Covid 19, динамический комплайнс, статический комплайнс, респираторная поддержка, прон-позиция

^{1,2} Shilin D.S., ¹ Cheptsov F.R., ¹ Trusova J.S., ¹ Roslov V.A., ^{1,2} Shapovalov K.G.

EFFECTS OF PRON-POSITION MANEUVER ON SOME RESPIRATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS;

¹ City Clinical Hospital № 1, 8 Lenina str., Chita, Russia, 672010;² Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To assess the effect of the pron-position maneuver in patients with COVID-19 on the state of the respiratory system.

Materials and methods. The study was performed in 20 patients of both sexes, who developed bilateral community-acquired polysegmental viral-bacterial pneumonia against the background of COVID-19. All patients had background and concomitant pathology: coronary artery disease, diabetes mellitus, alimentary-constitutional obesity. X-ray picture of the lesion with computed tomography - at least 75% of the pulmonary fields. Patients received invasive respiratory support with a ventilator. A total of 8 parameters were investigated: General PEEP (Positive end expiratory pressure), Auto-PEEP (Positive end expiratory pressure), Cdyn (Dynamic Compliance), Cst (Static Compliance), RE (Expiratory Resistance), DO (tidal volume), Total expiratory volume, Residual volume. The study of the state of the respiratory system was carried out using the Neumovent GraphNet Advance ventilator.

Results. When assessing the group of indicators of the respiratory system, a regular decrease in Cst was revealed in patients on invasive mechanical ventilation by 14.7% at $p = 0.028$. There were no other changes in the parameters.

Conclusion. *It was found that when performing a pron-position maneuver in patients with a severe course of COVID-19 who are on invasive mechanical ventilation, static compliance decreased by 14.7%. The tidal volume, Auto-PEEP, dead space and total tidal volume are independent of the pron-position maneuver, provided the patient is completely relaxed.*

Key words: *Respiratory mechanics, Covid-19, Dynamic Compliance, Static Compliance, prone-position .*

Пандемия вируса SARS-CoV-2 стала самой актуальной для человечества за последние 20 лет, в отличие от других вирусных инфекций, таких как: грипп A/H1N1 2009, A/H7N9 2013, EbolaVirus 2013-2014 годов, распространение которых имело более локальный или кратковременный характер [1,2].

COVID-19 имеет широкое распространение, только в России выявлено на 1 февраля более 3,85 миллионов случаев заражения, из них летальных 73182 [3]. Основным органом мишенью вируса SARS-CoV-2 являются легкие.

При лечении пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, выделяются следующие основные виды респираторной поддержки:

1. Подача увлажненного кислорода через лицевую маску или носовую канюлю.
2. Респираторная поддержка в виде неинвазивной ИВЛ.
3. Инвазивная ИВЛ через интубационную трубку, трахеостомическую канюлю.

Патологические изменения в легочной системе, вызванные действием новой коронавирусной инфекции, имеют свой специфический характер. Ключевым в развитии патологии легких являются новые вирионы, которые путем экзоцитоза располагаются на наружной мембране клетки, что способствует слиянию эпителиоцитов и образованию синцития [4, 5]. Развитие инфекционного процесса распространяет свое влияние на все слои сосудистой стенки кровеносных сосудов легких, с развитием системного капиллярно-альвеолита, приводящим к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [4, 5]. Возникает избыточное пропотевание жидкости и белка в ткань легких, выход жидкой части крови в просвет самих альвеол, массивное разрушение сурфактанта и коллапс альвеол [4]. Далее регистрируется резкое снижение газообмена, нарушения микроциркуляции в легких и образование микротромбов со стремительным развитием тромбоэмболических осложнений [6].

Вследствие большого количества поступающих пациентов с коронавирусной пневмонией, потребность в длительной коррекции дыхательной недостаточности в стационарах критически возросла. Возникла сложность обеспечения не только кислородом, но и современными аппаратами ИВЛ. Это привело к увеличению количества новых респираторов в ОРИТ. Современные аппараты ИВЛ обладают не только возможностью стандартной вентиляции, но и обладают свойствами и функциями приборов для оценки респираторного статуса пациента [7].

При лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, широко используется метод прон-позиции. Согласно принятым временным методическим рекомендациям министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», пациенту необходимо находиться на животе не менее 16 часов [8].

При специфическом положении пациента, безусловно, взаимоотношения пациент-респиратор изменятся. Несмотря на правильную укладку пациента, нужно учитывать давление на грудную клетку, это может влиять на изменения дыхательного объема и увеличение давления при ИВЛ, что способно индуцировать повреждение легких. Маневр альвеолярного рекрутмента позволяет задействовать большое количество альвеол в газообмене, что влияет не только на физиологические функции альвеолоцитов, но и изменяет механику дыхания, что находит отражение в изменениях комплайанса и резистанса. [9,10].

Цель исследования: оценить влияние маневра прон-позиции у больных с COVID-19 на состояние респираторной системы.

Материалы и методы. Исследование выполнено у 20 пациентов обоего пола, у которых на фоне COVID-19 развивалась двухсторонняя внебольничная полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, в возрасте от 18 до 92 лет. Всем больным осуществлялась инвазивная респираторная поддержка аппаратом ИВЛ Neumovent Graph Net Advance. В группу вошли 6 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил 75 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 29,34 (кг/м²).

Больным назначалось лечение согласно последней версии временных методических рекомендаций министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Исследование выполнялось на базе «ГУЗ» «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 102 от 15.05.2020) и утвержденных локальных протоколов лечения. Диагноз выставлялся согласно актуальной версии временных методических рекомендаций министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». У всех пациентов выявлялась фоновая и сопутствующая патология: ИБС, сахарный диабет, алиментарно-конституциональное ожирение. Рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии – не менее 75% легочных полей. Критерии невключения в исследование: наличие онкологических заболеваний, тяжелого иммунодефицита, нестабильной гемодинамики, инфузии вазопрессоров, признаки гиповолемии, пневмоторакс, гидроторакс.

После интубации пациенты первоначально получали глубокую седацию, нервно-мышечные блокаторы в течение от 24 до 48 часов, им проводилась искусственная вентиляция легких в принудительных режимах VC или PCV с дыхательным объемом 6-8 мл / кг от расчетной массы тела и частотой дыхания до 25 / мин. ПДКВ (положительное давление в конце выдоха) устанавливали в соответствии с газообменом, гемодинамической толерантностью и давлением плато ниже или равным 30 см H₂O.

Перед началом исследования всем пациентам на фоне продолжающейся седации, вводился недеполяризующий миорелаксант Pipercuroniibromidi в дозе 0,07 мг/кг. После истечения 5 минут и полного отсутствия спонтанной дыхательной активности на аппарате ИВЛ проводилось первое исследование. При первом исследовании все пациенты находились в положении на спине.

После оценки результатов, пациенты с помощью медицинского персонала переводились в prone-position (положение на животе). Пациенту при этом подкладывали цилиндрические валики под грудную клетку, таз, коленные суставы. Голова пациента укладывалась на подушку в правую либо левую сторону (положение головы при этом не акцентировалось). Перемещение пациента занимало от 5 до 10 минут, в зависимости от антропометрических параметров исследуемого. После осуществлялось второе измерение.

Всего было исследовано 8 параметров: Общее ПДКВ (Положительное давления конца выдоха), Авто-ПДКВ (Положительное давления конца выдоха), Cdyn (Dynamic Compliance), Cst (Static Compliance), RE (Expiratory Resistance), ДО (дыхательный объем), Общий объем выдоха, Остаточный объем легких.

Исследования состояния респираторной системы осуществлялось с помощью Аппарат ИВЛ Neumovent GraphNet Advance (TECME S.A., Аргентина) 2017, 2019 годов выпуска.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «AnalystSoftInc., StatPlus:mac» (v7.0, AnalystSoftInc, США). Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Нормальность проверялась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Шапиро-Франча, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Жарка-Бера. Далее вычислялись медиана и 25 и 75 квартиль. Для оценки различий показателей применяли критерий Уилкоксона. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке группы показателей респираторной системы выявлено закономерное снижение Cst у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ, на 14,7% при $p=0,028$. Иных изменений параметров не отмечалось (таблица 1).

Таблица 1

Изменение показателей дыхательной системы на фоне маневра прон-позиции (Me[25;75]).

	На спине	На животе	p=
Общее ПДКВ смН20	11,822 [10,325;14,000]	11,856 [10,525;13,625]	p=0,868
АВТО-ПДКВ смН20	1,055 [0,325;1,250]	0,961 [0,275;1,475]	p=0,636
Cdyn мл/смН20	29,05 [21,25;33,75]	27,11 [22,50;31,75]	p=0,107
Cst мл/смН20	41,6 [34,0;47,0]	35,5 [29,0;44,0]	p= 0,028
RE млН20/л/сек	17,6 [12,5;19,0]	18,6 [12,5;19,0]	p=0,426
Дыхательный объем, л	0,451 [0,417;0,480]	0,427 [0,394;0,463]	p=0,109
Общий до выдоха, л.	0,449 [0,373;0,497]	0,474 [0,404;0,563]	p=0,372
Остаточный объем, л	0,0023 [-0,0480;0,0407]	0,0333 [-0,0315;0,0585]	p=0,619

p – статистическая значимость различий показателей после перевода пациента в прон-позицию

Установлено, что при вентиляции на спине и на животе статистически не отличалось по авто-ПДКВ. Из этого можно сделать вывод, что риск баротравмы в прон-позиции и на спине одинаков.

Некоторые авторы считают, что высокий уровень авто-ПДКВ является осложнением у пациентов на ИВЛ. Отмечают взаимосвязь увеличения внутреннего ПДКВ и остаточного объема легких с риском баротравмы и гипотонии [11, 12]. Также внутреннее ПДКВ имеет гемодинамические последствия. Повышенное внутригрудное давление снижает преднагрузку правого и левого желудочков, податливость левого желудочка и может увеличить постнагрузку правого желудочка за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления. Это может привести к нарушению гемодинамики, предрасполагать к вентилятор-ассоциированному повреждению легких, снижать эффективность дыхательных мышц, повышать «цену» дыхания и вызывать асинхронность между пациентом и аппаратом [9, 12, 13].

Механическое давление на грудную клетку статистически не влияло на объем дыхания и общий дыхательный объем выдоха. Вероятно, это происходило из-за релаксации пациента. Увеличение давление в дыхательных путях компенсировал респиратор, и это выразилось в отсутствии изменений исследованных параметров.

Динамический комплайнс не изменялся в положении на животе. С другой стороны, статический комплайнс снижался. В доступной литературе пока отсутствуют упоминания о влиянии прон-позиции на динамический или статический комплайнс при COVID-19.

Возможно предположить, что статический комплайнс отражает степень повреждения легочной ткани. В исследовании, в котором приняло участие 359 пациентов, 138 человек с

интактными легкими были сформированы в три группы, 181 - с ОРДС и 40 - с ХОБЛ. Медиана статической податливости была значительно ниже у пациентов с ОРДС по сравнению с здоровыми легкими и пациентами с ХОБЛ (39 [32-50] мл/см H₂O против 54 [44-64] и 59 [43-75] мл/см H₂O) [10].

Вероятно, снижение статического комплайенса имело преходящий характер, в связи с чем требуется исследование данного параметра респираторной механики в динамике. Учитывая снижение Cst на 14,7%, возможно предположить, что у пациентов в положении на спине и на животе задействованы разные участки легочной ткани в газообмене. Более поврежденные участки легочной ткани, «закрыты» и при измерении не влияли на исследуемый параметр. При переводе пациента в прон-позицию, происходит постепенный рекрутмент поврежденных альвеол. Как следствие, процент задействованных «открытых» участков легочной ткани увеличивается.

В другом исследовании было замечено, что большинство пациентов (75%) получали NIV или HFNC (HighFlowNasalCannula, назальная канюля с высоким потоком) перед интубацией в течение в среднем 5 [IQR, 4–7] дней, что могло привести к повреждению легких во время вентиляции [14]. Это может объяснить, изначально низкую податливость дыхательной системы (около 20 мл / смH₂O) после интубации [15-19].

Выводы.

1. Установлено, что при выполнении маневра прон-позиции у больных с тяжелым течением COVID-19, находящихся на инвазивной ИВЛ, статический комплайенс снижался на 14,7 %.
2. Величина дыхательного объема, Авто-ПДКВ, объем мертвого пространства и общий дыхательный объем не зависят от маневра прон-позиции при условии полной релаксации пациента.

Список литературы.

1. Coltart C.E.M., Lindsey B., Ghinai I., Johnson A.M., Heymann D.L., The Ebola outbreak, 2013-2016: old lessons for new epidemics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sc.* 2017. May 26. 372(1721). 20160297. doi: 10.1098/rstb.2016.0297.
2. Burkardt H.-J., Pandemic H1N1 2009 ('swine flu'): diagnostic and other challenges. *Expert Rev MolDiagn.* 2011. 11(1). 35-40. doi: 10.1586/erm.10.102.
3. Стопкоронавирус.рф — Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19).
4. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. 9(2). 18-32. DOI:10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
5. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020. 20 (4). 425-34.
6. McFadyen J.D., Stevens H., Karlheinz P., The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res &* 2020. Jul 31. 127(4). 571-587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447. Epub 2020 Jun 26.
7. Bates J.H.T., Smith B. J. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics *Ann Transl Med.* 2018. 6(19). 378. doi: 10.21037/atm.2018.06.29.
8. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.). Министерство здравоохранения Российской Федерации: [сайт]. - 2020. - URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения 22.06.2020)
9. Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L., et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1985. 131. 672-677.

10. Arnal J.-M., Garnero A., Saoli M., Chatburn R.L. Parameters for Simulation of Adult Subjects During Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2018. 63(2). 158-168. doi: 10.4187/respcare.05775. Epub 2017 Oct 17.
11. Mughal M.M., Culver D.A., Minai O.A., Arroliga A.C. Auto-positive end-expiratory pressure: mechanisms and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2005. 72(9). 801-9.
12. Marini J.J., Rocco P.R.M., Gattinoni L., Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Apr 1. 201(7). 767-774. doi: 10.1164/rccm.201908-1545CI.
13. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. 1982. 126. 166-170
14. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. 195. 438-42.
15. Beloncle F.M., Pavlovsky B., Desprez C., Fage N., Olivier P.-Y., Asfar P., Richard J.-C., Mercat A., Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome *Ann Intensive Care*. 2020. May 12. 10(1). 55. doi: 10.1186/s13613-020-00675-7.
16. Grasso S., Mirabella L., Murgolo F., Mussi R.D., Pisani L., Dalfino L., Spadaro S., Rausedo M., Lamanna A., Cinnella G., Effects of Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2020 Dec. 48(12). e1332-e1336. doi: 10.1097/CCM.0000000000004640.
17. Mauri T., Spinelli E., Scotti E., Colussi G., Basile M.C., Crotti S., Tubiolo D., Tagliabue P., Zanella A., Grasselli G., Pesenti A., Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020. 48(8). 1129-1134. doi: 10.1097/CCM.0000000000004386.
18. Pan C., Chen L., Lu C., Zhang W., Xia J.-A., Sklar M.C., Du B., Brochard L., Qiu H., Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. May 15. 201(10). 1294-1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE.
19. Marini J.J., Rocco P.R.M., Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Apr 1. 201(7). 767-774. PMID: 31665612 PMCID: PMC7124710 DOI: 10.1164/rccm.201908-1545CI

References.

1. Coltart C.E.M., Lindsey B., Ghinai I., Johnson A.M., Heymann D.L., The Ebola outbreak, 2013-2016: old lessons for new epidemics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sc*. 2017. May 26. 372(1721). 20160297. doi: 10.1098/rstb.2016.0297.
2. Burkardt H.-J., Pandemic H1N1 2009 ('swine flu'): diagnostic and other challenges. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011. 11(1). 35-40. doi: 10.1586/erm.10.102.
3. Стопкоронавирус.рф — The official Internet resource for informing the population about the coronavirus (COVID-19). in Russian.
4. Malinnikova E.Yu. New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32 in Russian.
5. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020. 20 (4). 425-34.
6. McFadyen J.D., Stevens H., Karlheinz P., The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res &* 2020. Jul 31. 127(4). 571-587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447. Epub 2020 Jun 26.
7. Bates J.H.T., Smith B. J. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics *Ann Transl Med*. 2018. 6(19). 378. doi: 10.21037/atm.2018.06.29.

8. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 7 (approved by the Ministry of health of the Russian Federation on June 3, 2020). Ministry of health of the Russian Federation: [website]. 2020. URL: https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (accessed 22.06.2020). in Russian.
9. Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L., et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1985. 131. 672-677.
10. Arnal J.-M., Garnero A., Saoli M., Chatburn R.L. Parameters for Simulation of Adult Subjects During Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2018. 63(2). 158-168. doi: 10.4187/respcare.05775. Epub 2017 Oct 17.
11. Mughal M.M., Culver D.A., Minai O.A., Arroliga A.C. Auto-positive end-expiratory pressure: mechanisms and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2005. 72(9). 801-9.
12. Marini J.J., Rocco P.R.M., Gattinoni L., Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Apr 1. 201(7). 767-774. doi: 10.1164/rccm.201908-1545CI.
13. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982. 126. 166-170
14. Brochard L., Slutsky A., Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. 195. 438-42.
15. Beloncle F.M., Pavlovsky B., Desprez C., Fage N., Olivier P.-Y., Asfar P., Richard J.-C., Mercat A., Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome *Ann Intensive Care.* 2020. May 12. 10(1). 55. doi: 10.1186/s13613-020-00675-7.
16. Grasso S., Mirabella L., Murgolo F., Mussi R.D., Pisani L., Dalfino L., Spadaro S., Rauseo M., Lamanna A., Cinnella G., Effects of Positive End-Expiratory Pressure in "High Compliance" Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2020 Dec. 48(12). e1332-e1336. doi: 10.1097/CCM.0000000000004640.
17. Mauri T., Spinelli E., Scotti E., Colussi G., Basile M.C., Crotti S., Tubiolo D., Tagliabue P., Zanella A., Grasselli G., Pesenti A., Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020. 48(8). 1129-1134. doi: 10.1097/CCM.0000000000004386.
18. Pan C., Chen L., Lu C., Zhang W., Xia J.-A., Sklar M.C., Du B., Brochard L., Qiu H., Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. May 15. 201(10). 1294-1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE.
19. Marini J.J., Rocco P.R.M., Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Apr 1. 201(7). 767-774. PMID: 31665612 PMCID: PMC7124710 DOI: 10.1164/rccm.201908-1545CI.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2021_1_81
УДК 616-082.3

Газенкампф А.А., Грицан А.И., Хиновкер В.В., Симдянкин К.И.

**ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Россия, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Резюме. Острое нарушение мозгового кровообращения является одной из основных причин заболеваемости и смертности в России и во всем мире. Инсульт – одна из ведущих причин госпитализации в отделения интенсивной терапии. В практике ведения пациентов с инсультами в условиях отделения интенсивной терапии, одним из наиболее сложных вопросов является процесс проведения респираторной поддержки.

Цель данного обзора: отразить современный взгляд на наиболее важные моменты, касающиеся проведения искусственной вентиляции легких у пациентов с ОНМК. В статье представлены результаты наиболее актуальных исследований, касающихся как понимания процесса с точки зрения физиологии, так и клинических аспектов проведения искусственной вентиляции легких у данной категории больных. Несмотря на большое количество приведенных рекомендаций, авторы признают, что конкретных данных относительно эффекта респираторного лечения на результаты терапии пациентов с ОНМК на данный момент недостаточно, и многие вопросы по проведению РП при поврежденном головном мозге требуют уточнения и формирования более серьезной доказательной базы. Тем не менее, очевидно, что обдуманый и контролируемый подход к проведению ИВЛ может существенно влиять на выживаемость пациентов с инсультами и, что не менее важно, на результаты их лечения, что подтверждает важность дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, искусственная вентиляция легких.

**Gazenkampf A.A., Gritsan A.I., Khinovker V.V., Simdyankin K.I.
MECHANICAL VENTILATION IN PATIENTS WITH
ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT**

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

Abstract. Cerebrovascular accident (CVA) i.e. a stroke is one of the main causes of morbidity and mortality in Russia and around the world. And as a result, stroke is the most common reason for admission to the intensive care unit. The most difficult issues in the treatment of stroke patients in the intensive care unit is the process of conducting respiratory support.

The purpose of this review: to reflect the contemporary development about the most important points regarding the mechanical ventilation in patients with stroke. The results of the most relevant studies regarding both the understanding of the process in terms of physiology and the clinical features of mechanical ventilation in this category of patients are presented in the article. According to the authors that there are currently insufficient data on the effect of respiratory treatment in patients with stroke, despite the lot of recommendations. And many questions about the features of respiratory support for patient with damaged brain need to be clarified, so it should be based on clinical trials. Anyway, well-considered and controlled approach to mechanical ventilation can significantly affect the survival of patients with strokes and the results of patient's treatment. These findings confirm the importance of further research in this area.

Key words: stroke, acute cerebrovascular accident, mechanical ventilation.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в России и во всем мире [1, 2]. Кроме того, инсульт –

одна из ведущих причин госпитализации в отделения интенсивной терапии (NICU) [3]. За последние десятилетия частота инсультов увеличивалась, и, несмотря на общее снижение смертности, ОНМК по-прежнему является основной причиной тяжелой инвалидности среди взрослого населения. Примерно 80% всех инсультов являются ишемическими; к другим основным типам относятся внутримозговое и внутрижелудочковое кровоизлияние, а также субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга [1].

Общие терапевтические подходы в лечении ОНМК описаны и по многим своим аспектам имеют высокий уровень доказательности [4]. В практике ведения пациентов с инсультами в условиях отделения интенсивной терапии, одним из наиболее сложных, требующих порой сугубо индивидуального подхода, вопросов является процесс проведения респираторной поддержки.

Важно, что возникновение у этой группы пациентов осложнений, требующих проведения искусственной вентиляции легких (дыхательная недостаточность, пневмония, плевральный выпот, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек легких и легочная эмболия вследствие венозной тромбоэмболии) напрямую влияют на исход заболевания и дальнейшее качество жизни пациента [5]. В частности, связанная с инсультом пневмония (SAP) описывается как независимый фактор риска неблагоприятного исхода и смерти [6, 7].

Расположение инсульта, безусловно, также является важным фактором, связанным с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В этом контексте поражение областей головного мозга, регулирующих уровень сознания, дыхание и глотание (продолговатый мозг и ствол мозга) увеличивает риск развития дыхательной недостаточности [8].

В то же время, длительная респираторная поддержка (РП) связана с повышенным риском развития вентиляционных повреждений легких: ОРДС, пневмония, и нейрогенный отек легких [9].

Учитывая вышесказанное, изучение процесса респираторной поддержки у пациентов с ОНМК, разработка новых стратегий искусственной вентиляции легких являются важными задачами практической нейрореаниматологии, способных потенциально улучшить исход заболевания [8].

В данном обзоре мы постарались отразить некоторые важные, на наш взгляд, моменты, касающиеся проведения искусственной вентиляции легких у пациентов с ОНМК.

Цель: отразить современный взгляд на наиболее важные, моменты, касающиеся проведения искусственной вентиляции легких у пациентов с ОНМК.

Патофизиология процесса. Известно, что процесс взаимодействия головного мозга и легких весьма сложен с физиологической точки зрения. При возникновении патологической ситуации в одном из этих органов нарушается весь комплекс взаимных реакций и перекрестных процессов. Повреждение головного мозга приводит к проблемам в легких, и наоборот [10]. Эти знания принципиально важны для понимания процесса обеспечения адекватной респираторной поддержки.

Исследование на крысах показало, что ишемический инсульт меняет функционирование дыхательной схемы, вызывает отек и воспаление легочной ткани, а также уменьшает фагоцитарную способность альвеолярных макрофагов [5]. Примечательно, что все эти изменения происходят в течение 24 ч после индукции ишемии головного мозга, что согласуется с быстрым развитием дыхательной недостаточности у пациентов с инсультом, которую мы можем наблюдать в клинике [11].

Описан механизм повреждения легких после черепно-мозговой травмы. Через «модель двойного удара»: катехоламиновый «шторм» и системное выделение воспалительных медиаторов (первый удар) создают системную воспалительную среду, вызывающую увеличение легочного внутрисосудистого давления и активирует биологические механизмы, которые влияют на ткань легких, делая ее более восприимчивой к механическим и немеханическим повреждениям, включая механическую вентиляцию

(второй удар). С другой стороны, повреждение легких может отрицательно влиять на состояние головного мозга через сложное взаимодействие между вегетативными, нейровоспалительными, нейроэндокринными и иммунологическими процессами. Фрис и соавторы сравнивали две группы поросят с индуцированной гипоксемией. В первой группе было проведено моделирование острого повреждения легких (с помощью лаважа), во второй – гипоксия была вызвана снижением фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2). Повреждение мозга было больше выражено в первой группе. Предполагается, что острое повреждение легких приводит к нейропатологическим изменениям независимо от возникновения гипоксемии. Легкие могут взаимодействовать с мозгом через вегетативную и симпатическую нервную систему, вызывая каскад реакций, приводящих, в конечном итоге, к развитию нейровоспалительного процесса, апоптотической гибели клеток и отеку головного мозга [12].

ОНМК также вызывает глубокие местные и системные иммунные изменения. Повреждение гематоэнцефалического барьера приводит к скоплению иммунных клеток в области пораженного участка головного мозга. Результатом является уменьшение циркулирующих иммунных комплексов и депрессия периферического иммунитета, что, естественно, приводит к повышению восприимчивости организма к инфекциям. Эти изменения наиболее видны среди пациентов с массивными инсультами. Однако, механизмы взаимосвязи гуморальной иммуносупрессии и развития бактериальной инфекции у пациентов с ОНМК остаются спорными [10,13].

Инсульт-ассоциированная пневмония (stroke-associated pneumoniaSAP).

Аспирационная пневмония является одной из основных причин респираторных проблем после инсульта и связана, как правило, с угнетением уровня сознания, нарушением глотания и дисфагией [6]. Показано, что заболеваемость пневмонией у пациентов с ОНМК выше по сравнению с другими группами пациентов, страдающих от дисфагии или имеющих угнетение уровня сознания. Это дает возможность предполагать, что в данном случае имеют место дополнительные факторы развития пневмонии, такие как нарушение иммунной системы. [25].

Многоцентровое проспективное исследование PREDICT подтвердило, что дисфагия и синдром индуцированной инсультом иммунодепрессии являются независимыми факторами риска развития аспирационной пневмонии [14]. Заболеваемость SAP колеблется между 3,9 и 56,6%, с более высокой частотой в отделении интенсивной терапии по сравнению с обычными отделениями. По результатам ряда исследований были разработаны клинические показатели для прогнозирования развития SAP у пациентов с острым инсультом [15].

Кроме того, рекомендуется ранняя мобилизация пациентов по мере уменьшения рисков SAP, а польза от применения антибиотиков в острой фазе остается недоказанной [28].

Проведение ИВЛ. Основная задача при проведении ИВЛ – доставка необходимого уровня кислорода, при соблюдении контроля парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) с минимальными рисками возникновения осложнений, связанных с использованием респиратора [5].

Оксигенотерапия. У пациентов, перенесших инсульт, в острый период велика вероятность развития гипоксии. Показано, что уровень насыщения кислородом в артериальной крови (SaO_2) ниже 90% в первые несколько часов после госпитализации связан с двойным увеличением риска неблагоприятного исхода. В то же время, имеется достаточно большое количество работ, подчеркивающих негативное влияние гипероксии на течение инсульта [17]. Ряд исследований применения оксигенации при ОНМК показали, что рутинная кислородная терапия у пациентов, перенесших инсульт, не снижает заболеваемость и смертность. У пациентов с инсультом, имеющих низкий уровень кислорода в артериальной крови, дополнительная подача кислорода, безусловно, необходима, в то время как у пациентов без признаков гипоксии кислородотерапия не рекомендуется [18]

Одно из последних руководств по лечению пациентов с черепно-мозговой травмой рекомендует при проведении РП контролировать не только парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2), но и учитывать парциальное напряжение кислорода в

головном мозге (PbtO₂) и/или уровень насыщения кислорода во внутренней яремной вене (SjvO₂) [19]. Для пациентов, перенесших инсульт, эти рекомендации так же могут быть применимы, но необходимы конкретные, уточняющие исследования.

Таким образом, на сегодняшний день, недостаточно данных для формирования качественных рекомендаций, касающихся оксигенотерапии у пациентов, перенесших ОНМК.

Начало РП, интубация. Есть несколько общепринятых показаний для интубации неврологических больных [20]:

- снижение уровня сознания ниже 9 баллов по шкале ком Глазго;
- апноэ;
- гипоксемия, несмотря на инсуффляцию кислорода;
- нарушение глотания;
- неспособность адекватного самостоятельного дренажа мокроты;
- судорожный синдром;
- применение препаратов, угнетающих функцию дыхания;
- большой объем поражения головного мозга (размер инфаркта > 2/3 от бассейна средней мозговой артерии и смещение средней линии при визуализации);
- развитие сердечно-сосудистой недостаточности, требующей обеспечения адекватного транспорта кислорода.

Важным моментом в процессе обеспечения РП поддержки является своевременная и качественно выполненная интубация трахеи. Прогнозирование наличия сложных дыхательных путей имеет решающее значение для выбора подходящего метода сопровождения интубации (использование эндоскопа, видео ларингоскопии и пр.). В неэкстренных ситуациях с целью профилактики подъемов внутричерепного давления (ВЧД) рекомендуют использовать последовательную индукцию с предварительной оксигенацией [20, 21, 22].

При интубации пациента в критическом состоянии достаточно 3-минутной преоксигенации 100% кислородом с неинвазивной вентиляцией с положительным давлением. После выполнения интубации необходимо снизить FiO₂ до минимально-необходимого уровня для обеспечения SatO₂ ≥ 95% [23, 24].

Параметры вентиляции. В настоящий момент нет единого понимания по оптимальному соотношению частоты вдохов и дыхательного объема (Vt) для достижения необходимого уровня PaCO₂ [9]. Тем не менее, после тяжелой травмы головного мозга, более высокий Vt связан с повышенным риском острого повреждения легких и острой внутричерепной гипертензии [25]. В эксперименте у свиней с индуцированным острым повреждением легких значительное улучшение оксигенации головного мозга наблюдалось при вентиляции с низким VT, по сравнению с высоким Vt [27]. В целом же показано, что для проведения РП у больных с инсультами применима концепция безопасной ИВЛ: VT 6 мл / кг, адекватное положительное давление в конце выдоха (PEEP), уровень и ограничение давления плато до <30 см H₂O. Такой подход обеспечивает снижение смертности на 10%. Также необходимо помнить, что PaCO₂ является мощной детерминантой мозгового кровотока [21] и для пациентов с ОНМК опасны как гиперкапния, так и гипервентиляция [26, 27].

Положительное давление конца выдоха (positive end-expiratory pressure – PEEP). Безусловно, применение PEEP улучшает процесс оксигенации. Тем не менее, у пациентов с повреждениями головного мозга необходима осторожность, потому что PEEP может усугубить внутричерепную гипертензию. Mascia et al предположил, что ВЧД значительно увеличивается в тех случаях, когда применение высокого PEEP приводит у пациентов к увеличению PaCO₂, в то время как ВЧД остается постоянным, если применение PEEP не влечет изменений PaCO₂ [26].

В экспериментальном исследовании на свиньях, как у здоровых животных, так и при индуцировании ОНМК по ишемическому типу, высокие уровни PEEP (до 25 см H₂O) не влияли на ВЧД, церебральную оксигенацию или регионарный мозговой кровоток [27]. Применение высокого PEEP (до 20 см H₂O) у пациентов с геморрагическим инсультом

привел к значительному снижению среднего артериального давления и регионального мозгового кровотока, но дальнейшие наблюдения показали, что изменения перфузии мозга кровотока вызваны снижением САД в результате нарушения цереброваскулярной ауторегуляции. Georgiadis и др. показали, что РЕЕР может быть безопасным у пациентов с острым инсультом, даже после повышения уровня РЕЕР до 12 см НОН, при условии сохранения САД [28]. Также показано, что повышение РЕЕР до 15 см НОН у пациентов с ишемическим инсультом не влечет значимого повышения ВЧД, никак не влияет на показатели церебральной и югулярной оксигенации, но приводит к снижению скоростей церебрального кровотока на стороне поражения [29]. Кроме того, недавнее исследование на пациентах без ОРДС продемонстрировало неполноценность стратегии с низким Vt и низким РЕЕР по сравнению с высоким Vt [30].

Следовательно, РЕЕР считается безопасным, если:

- 1) гемодинамический статус поддерживается на должном уровне, чтобы минимизировать влияние РЕЕР на показатели церебральной перфузии;
- 2) значение РЕЕР ниже, чем ВЧД, что позволяет избежать уменьшения венозного оттока, и приводит к положительному влиянию на оксигенацию мозга [31];
- 3) остальные параметры вентиляции, на фоне высокого РЕЕР, обеспечивают безопасное состояние легких [32].

Отдельно стоит остановиться на рекрутинговых маневрах (РМ). Они могут улучшить газообмен в легких и механику дыхания. В то же время РМ могут вызвать внутричерепную гипертензию, нарушение венозного оттока от головного мозга и венозного возврата к сердцу [31]. В исследовании Бейна и коллег участвовали пациенты с острым повреждением головного мозга (6 из 11 были пациенты с инсультом) и острым повреждением легких. Проводимый РМ (который включал 30-секундное постепенное увеличение пикового давления до 60 см Н₂O и сохранение давления на том же уровне в течение следующих 30 секунд) вызвал ухудшение оксигенации головного мозга и одновременное снижение САД, сопровождающееся увеличением ВЧД, с критическим сокращением церебральной перфузии [33].

Таким образом, РМ может быть безопасно выполнен у пациентов с ОНМК, при соблюдении вышеизложенных принципов и обязательном мониторинге показателей ВЧД и оксигенации головного мозга.

Прон-позиция. Как и в случае с РМ, проведение ИВЛ у пациентов в положении лежа на животе показало свою эффективность для улучшения оксигенации при наличии патологии легких, в том числе, на фоне повреждения головного мозга. Однако, прон-позиция при этом может приводить к увеличению ВЧД, за счет роста внутригрудного давления. В целом, различные авторы склонны к тому, что прон-позиция может быть применена у пациентов с ОНМК, но при наличии нейромониторинга [34].

Высокочастотная ИВЛ. В настоящее время в доступной литературе недостаточно данных для оценки роли и безопасности высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ) у пациентов с ОНМК. Теоретически, применение более высокого среднего давления в дыхательных путях может уменьшить церебральный венозный отток, кроме того, может нарушаться баланс PaCO₂. Оба аспекта нежелательны при тяжелом повреждении головного мозга. Однако исследований оценивающих использование ВЧ ИВЛ у взрослых с острым повреждением головного мозга, крайне мало [35, 36].

Экстракорпоральная оксигенация. В особо тяжелых случаях респираторных нарушений, устойчивых к обычным методам РП, у пациентов с ОНМК допускается применение экстракорпоральной оксигенации. Хотя, как и в случае с ВЧ ИВЛ, данных по этой теме в доступной нам литературе недостаточно [36].

Таким образом, основной задачей при выборе метода и параметров проведения РП у пациентов с ОНМК и повреждением легких является обеспечение адекватной оксигенации при сохранении безопасного состояния головного мозга, что, безусловно, более достижимо при использовании нейромониторинга, прежде всего – церебральной и югулярной оксигенации и ВЧД [37].

Прекращение ИВЛ. Тяжелые неврологические пациенты, в том числе, пациенты с ОНМК, зачастую требуют большего времени пребывания в ОИТ и проведения РП, которые, хоть и являются жизнеспасающими процессами, могут приводить к развитию различных осложнений, в том числе, летальных [38].

Следовательно, вопрос максимально раннего прекращения РП принципиально важен у обсуждаемой группы пациентов. При этом, учитывая то, что пациенты с ОНМК имеют один из самых высоких рисков реинтубации (от 20 до 40%), ключевым моментом является прогнозирование успешной экстубации [39, 40].

К сожалению, классические респираторные предикторы для успешной экстубации в общей интенсивной терапии (например, VT, частота дыхания, отрицательная сила вдоха, отношение PaO₂ / FiO₂ и др.) ненадежны при работе с пациентами с повреждением головного мозга. Важным прогностическим фактором можно считать уровень сознания на момент экстубации, хотя использовать его в качестве единственного критерия не рекомендуют [41]. К дополнительным факторам, повышающим вероятность успешной экстубации, были отнесены: наличие способности адекватного глотания (при визуальном контроле), сохранность кашлевого рефлекса (достаточного для адекватной эвакуации мокроты), отсутствие избытка жидкости в организме и молодой возраст [42, 43].

Проспективное исследование, посвященное готовности к экстубации пациентов с ОНМК, показало, что у пациентов с нарушением глотания уровень реинтубации составил 24,1%, с развитием в последующем респираторных осложнений воспалительного характера [44].

Важным аспектом является развитие пост-экстубационной дисфагии (особенно актуально при проведении длительной ИВЛ), распространенность которой колеблется от 12 до 69% среди всех пациентов отделений интенсивной терапии, достигая 93% у неврологических больных. Основные причины дисфагии после экстубации – центральные (повреждение головного мозга с развитием псевдобульбарных нарушений) и локальные (механическое повреждение слизистой оболочки). Хотя для диагностики дисфагии разработано достаточное количество методов, только проведение визуального контроля считается стандартом для оценки функции глотания [44].

Трахеостомия. До 45% пациентов с ОНМК, поступивших в ОИТ, нуждаются в наложении трахеостомы (для пациентов без повреждения головного мозга этот показатель колеблется от 10 до 15%) [43]. Трахеостома является более безопасным и комфортным методом протезирования дыхательных путей, нежели оро- или назотрахеальная интубация (отсутствие травмирования глотки и гортани, более качественная гигиена и уход, а также, комфорт пациента) [8]. Кроме того, переход от интубационной трубки к трахеостомии положительно влияет на результаты лечения [43].

Предикторы, которые влияют на принятие решения о наложении трахеостомы у пациентов с инсультом описаны в нескольких исследованиях. Чаще, в практике встречаются два:

- объем и локализация поражения головного мозга (как следствие – понимание о необходимости длительного проведения РП);
- нарушение самостоятельного глотания (в данном случае, наложение трахеостомы выполняет, скорее функцию защиты дыхательных путей, нежели протезирование функции дыхания) [44, 45].

Оптимальное время наложения трахеостомы у пациентов с инсультом до сих пор неясно. Преимущества раннего трахеостомирования, несмотря на положительное теоретическое обоснование, еще предстоит доказать [46, 47, 48, 49].

Рекомендации и выводы. Необходимо признать, что конкретных данных, относительно эффекта респираторного лечения на результаты терапии пациентов с ОНМК на данный момент недостаточно, и многие вопросы по проведению РП при поврежденном головном мозге требуют уточнения и формирования более серьезной доказательной базы. Тем не менее, очевидно, что обдуманый и контролируемый подход к проведению ИВЛ может

существенно влиять на выживаемость пациентов с инсультами и, что не менее важно, на результаты их лечения, что подтверждает важность дальнейших исследований в этой области.

Список литературы:

1. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Ralph L.S., Anderson L.M., Truelsen T., Martin O'D., Barker-Collo S., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Murray C.; Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Globl Health*. 2013. 1 (5). 259–81. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5 PMID: 25104492
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА. 2012. 288.
3. Backhaus R., Aigner F., Schlachetzki F., Steffling D., Jakob W., Steinbrecher A., Kaiser B., Hau P., Boy S., Fuchs K., Bogdahn U., Ritzka M.; Inventory of a neurological intensive care unit: who is treated and how long? *Neurol Res Int*. 2015. 696038. DOI: 10.1155/2015/696038 PMID: 26199757.
4. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015. 46(10). 3020-3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074 PMID: 26123479
5. Samary C.S., Ramos A.B., Maia L.A., Rocha N.N., Santos C.L., Magalhães R.F., Clevelario A.L., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Cruz F.F., Capelozzi V.L., Ferreira T.P.T., Koch T., de Abreu M.G., Dos Santos C.C., Pelosi P., Silva P.L., Rocco P.R.M. Focal ischemic stroke leads to lung injury and reduces alveolar macrophage phagocytic capability in rats. *Crit Care*. 2018. 22. 249. DOI:10.1186/s13054-018-2164-0 PMID: 30290827
6. Грицан А.И., Довбыш Н.Ю. Диагностика и интенсивная терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Новосибирск: Наука 2019. 148.
7. Smith C.J., Bray B.D., Hoffman A., Meisel A., Heuschmann P.U., Tyrrell P.J., Rudd A.G. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015. 4. e001307.
8. Bösel J. Use and timing of tracheostomy after severe stroke. *Stroke*. 2017. 48. 2638-43. DOI: 28733479 PMID: 10.1161/STROKEAHA.117.017794
9. Asehnoune K., Roquilly A., Cinotti R. Respiratory management in patients with severe brain injury. *Crit Care*. 2018. 22(1). 76. DOI: 10.1186/s13054-018-1994-0. PMID: 29558976
10. Samary C.S., Pelosi P., Leme Silva P., Rocco P.R.M. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. *Crit Care*. 2016. 20(1). 391. DOI: 10.1186/s13054-016-1573-1. PMID: 27923376
11. Duan J., Bai L., Zhou L., Han X., Huang S. Decreasing re-intubation using prophylactic noninvasive ventilation in elderly patients: a propensitymatched study. *J Crit Care*. 2019. 50. 77–81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.019 PMID: 30500567
12. Stevens R.D., Puybasset L. The brain-lung-brain axis. *Intensive Care Med*. 2011. 37. 1054-6. DOI: 10.1007/s00134-011-2233-1 PMID: 21544691
13. Tsai A.S., Berry K., Beneyto M.M., Gaudilliere D., Ganio E.A., Culos A., Ghaemi M.S., Choisy B., Djebali K., Einhaus J.F., Bertrand B., Tanada A., Stanley N., Fallahzadeh R., Baca Q., Quach L.N., Osborn E., Drag L., Lansberg M.G., Angst M.S., Gaudilliere B., Buckwalter M.S., Aghaeepour N. A year-long immune profile of the systemic response in acute stroke survivors. *Brain*. 2019. 142. 978–91. DOI: 10.1093/brain/awz022 PMID: 30860258
14. Hoffmann S., Harms H., Ulm L., Nabavi D.G., Mackert B.M., Schmehl I., Jungehulsing G.J., Montaner J., Bustamante A., Hermans M., Hamilton F., Göhler J., Malzahn U., Malsch C., Heuschmann P.U., Meisel C., Meisel A. Stroke-induced immunodepression and dysphagia

- independently predictstroke-associated pneumonia—the PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017. 37. 3671–82. DOI: 10.1177/0271678X16671964 PMID: 27733675
15. Zapata-Arriaza E., Moniche F., Blanca P-G., Bustamante A., Escudero-Martínez I., Uclés O., Ollero-Ortiz Á., Sánchez-García J.A., Gamero M.Á., Quesada Á., Vidal De Francisco D., Romera M., De la Cruz C., Sanz G., Montaner J. External validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores for predicting stroke-associated pneumonia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.059 PMID: 29103860
 16. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018. 49. e46–110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158 PMID: 29367334
 17. Jeon S.B., Choi H.A., Badjatia N., Schmidt J.M., Lantigua H., Claassen J., Connolly E.S., Mayer S.A., Lee K. Hyperoxiamay be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014. 85. 1301–7. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307314 PMID: 24860138
 18. Roffe C., Nevatte T., Sim J., Bishop J., Ives N., Ferdinand P., Gray R. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA.* 2017. 318. 1125–35. DOI: 10.1001/jama.2017.11463 PMID: 28973619
 19. Carney N., Totten A.M., O’reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kissoon N., Rubiano A.M., Shutter L., Tasker R.C., Vavilala M.S., Wilberger J., Wright D.W., Ghajar J. Brain Trauma Foundation TBI guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017. 80. 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432 PMID: 27654000
 20. Rajajee V., Riggs B., Seder D.B. Emergency neurological life support: airway, ventilation, and sedation. *Neurocrit Care.* 2017. 27(Suppl 1). 4–28. DOI: 10.1007/s12028-017-0451-2 PMID: 28913751
 21. Jaber S., De Jong A., Pelosi P., Cabrini L., Reignier J., Lascarrou J.B. Videolaryngoscopy in critically ill patients. *Crit Care.* 2019. 23. 221 DOI: 10.1186/s13054-019-2487-5 PMID: 31208469
 22. Cabrini L., Landoni G., Baiardo Radaelli M., Saleh O., Votta C.D., Fominskiy E., Putzu A., Snak de Souza C.D., Antonelli M., Bellomo R., Pelosi P., Zangrillo A. Tracheal intubation in critically ill patients: a comprehensive systematic review of randomized trials. *Crit Care.* 2018. 22. 6. DOI: 10.1186/s13054-017-1927-3 PMID: 29351759
 23. Mosier J.M., Hypes C.D., Sakles J.C. Understanding preoxygenation and apneic oxygenation during intubation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2017. 43. 226–8. DOI: 10.1007/s00134-016-4426-0 PMID: 27342820
 24. Frat J-P., Ragot S., Girault C., Perbet S., Prat G., Boulain T. et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2016. 4. 646–52 DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30093-5 PMID: 27245914
 25. Tejerina E., Pelosi P., Muriel A., Peñuelas O., Sutherasan Y., Frutos-Vivar F., Nin N., Davies A.R., Rios F., Violi D.A., Raymondos K., Hurtado J., González M., Du B., Amin P., Maggiore S.M., Thille A.W., Soares M.A., Jibaja M., Villagomez A.J., Kuiper M.A., Koh Y., Moreno R.P., Zeggwagh A.A., Matamis D., Anzueto A., Ferguson N.D., Esteban A. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care.* 2017. 38. 341-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.010 PMID: 27914908

26. Borsellino B., Schultz M.J., Gama de Abreu M., Robba C., Bilotta F. Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review. *Expert Rev Respir Med.* 2016. 10. 1123-32. DOI: 10.1080/17476348.2017.1235976 PMID: 27635737
27. Robba C., Bonatti G., Battaglini D., Rocco R.M.P, Pelosi P. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Critical Care.* 2019. 23. 388-92 DOI: 10.1186/s13054-019-2662-8 PMID: 31791375
28. Georgiadis D., Schwarz S., Baumgartner R.W., Veltkamp R., Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke.* 2001. 26. 174-81. DOI: 10.1161/hs0901.095406 PMID: 11546901
29. Грицан А.И., Газенкамф А.А., Грицан Г.В. Респираторная поддержка у больных с инсультом. Красноярск. ООО Электробыттехника. 2014. 172.
30. Algera A.G., Pisani L., Bergmans D.C.J., denBoer S., deBorgie C.A.J., Bosch F.H., Bruin K., Cherpanath T.G., Determann R.M., Dondorp A.M., Dongelmans D.A., Endeman H., Haringman J.J., Horn J., Juffermans N.P., van Meenen D.M., van der Meer N.J., Merkus M.P., Moeniralam H.S., Purmer I., Tuinman P.R., Slabbekoorn M., Spronk P.E., Vlaar A.P.J., Gama de Abreu M., Pelosi P., Serpa Neto A., Schultz M.J., Paulus F. RELAx - REstricted versus liberal positive end-expiratory pressure in patients without ARDS: protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018. 19. 272. DOI: 10.1186/s13063-018-2640-5 PMID: 29739430
31. Nemer S.N., Caldeira J.B., Santos R.G., Guimarães B.L., Garcia J.M., Prado D., Silva R.T., Azeredo L.M., Faria E.R., Souza P.C. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *J Crit Care.* 2015. 30. 1263-6 DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.07.019 PMID: 26307004
32. Pelosi P., Rocco P.R.M., Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit Care.* 2018. 22. 72. DOI: 10.1186/s13054-018-1991-3 PMID: 29558993
33. Zhang X., Yang Z., Wang Q., Fan H. Impact of positive end-expiratory pressure on cerebral injury patients with hypoxemia. *Am J Emerg Med.* 2011. 29. 699-703 DOI: PMID:
34. Roth C., Ferbert A., Deinsberger W., Kleffmann J., Kästner S., Godau J., Schüller M., Tryba M., Gehling M. Does prone positioning increase intracranial pressure? A retrospective analysis of patients with acute brain injury and acute respiratory failure. *Neurocrit Care.* 2014. 21. 186-91. DOI: 10.1007/s12028-014-0004-x PMID: 24985500
35. Thelandersson A., Cider Å., Nellgård B. Prone position in mechanically ventilated patients with reduced intracranial compliance. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006. 50. 937-41 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01037.x PMID: 16923087
36. Simonis F.D., Binnekade J.M., Braber A., Gelissen H.P., Heidt J., Horn J., Innemee G., de Jonge E., Juffermans N.P., Spronk P.E., Steuten L.M., Tuinman P.R., Vriens M., de Vreede G., de Wilde R.B., Serpa Neto A., Gama de Abreu M., Pelosi P., Schultz M.J. PREVENT - protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015. 16. 226. DOI: 10.1186/s13063-015-0759-1 PMID: 26003545
37. Robba C., Donnelly J., Bertuetti R., Cardim D., Sekhon M.S., Aries M., Smielewski P., Richards H., Czosnyka M. Doppler non-invasive monitoring of ICP in an animal model of acute intracranial hypertension. *Neurocrit Care.* 2015. 23. 419-26. DOI: 10.1007/s12028-015-0163-4 PMID: 26268137
38. Godet T., Chabanne R., Marin J., Kauffmann S., Futier E., Pereira B., Constantin J.M. Extubation failure in brain-injured patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology.* 2017. 126. 104-14. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001379 PMID: 27749290
39. Wang S., Zhang L., Huang K., Lin Z., Qiao W., Pan S. Predictors of extubation failure in neurocritical patients identified by a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014. 9. e112198. DOI: 10.1371/journal.pone.0112198 PMID: 25486091

40. Kutchak F.M., Debesaitys A.M., Rieder M.M., Meneguzzi C., Skueresky A.S., Forgiarini Junior L.A., Bianchin M.M. Reflex cough PEF as a predictor of successful extubation in neurological patients. *J Bras Pneumol.* 2015. 41. 358-64. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004453 PMID: 26398756
41. Cinotti R., Bouras M., Roquilly A., Asehnoune K. Management and weaning from mechanical ventilation in neurologic patients. *Ann Transl Med.* 2018. 6. 381 DOI: 10.21037/atm.2018.08.16 PMID: 30460255
42. Asehnoune K., Seguin P., Lasocki S., Roquilly A., Delater A., Gros A., Denou F., Mahé P.J., Nessler N., Demeure-Dit-Latte D., Launey Y., Lakhali K., Rozec B., Mallédant Y., Sébille V., Jaber S., Le Thuaut A., Feuillet F., Cinotti R. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology.* 2017. 12. 338-46. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001725 PMID: 28640020
43. McCredie V.A., Ferguson N.D., Pinto R.L., Adhikari N.K.J., Fowler R.A., Chapman M.G., Burrell A., Baker A.J., Cook D.J., Meade M.O., Scales D.C. Airway management strategies for brain-injured patients meeting standard criteria to consider extubation: a prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017. 14. 85-93 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201608-620OC PMID: 27870576
44. Suntrup-Krueger S., Schmidt S., Warnecke T., Steidl C., Muhle P., Schroeder J.B., Labeit B., Minnerup J., Dziewas R. Extubation readiness in critically ill stroke patients. *Stroke.* 2019. 50 1981-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024643 PMID: 31280655
45. Steidl C., Bösel J., Suntrup-Krueger S., Schönenberger S., Al-Suwaidan F., Warnecke T., Minnerup J., Dziewas R. Tracheostomy, extubation, reintubation: airway management decisions in intubated stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2017. 44. 1-9 DOI: 10.1159/000471892 PMID: 28395275
46. Schönenberger S., Al-Suwaidan F., Kieser M., Uhlmann L., Bösel J. The SETscore to predict tracheostomy need in cerebrovascular neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2016. 25. 94-104 DOI: 10.1007/s12028-015-0235-5 PMID: 26842719
47. Schefold J.C., Berger D., Zürcher P., Lensch M., Perren A., Jakob S.M., Parviainen I., Takala J. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (dynamics): a prospective observational trial. *Crit Care Med.* 2017. 45. 2061-9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002765 PMID: 29023260
48. McCann M.R., Hatton K.W., Vsevolozhskaya O.A., Fraser J.F. Earlier tracheostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with hemorrhagic stroke: associated factors and effects on hospitalization. *J Neurosurg.* 2019. 4. 1-7. DOI: 10.3171/2018.7.JNS181345 PMID: 30611136
49. McCredie V.A., Alali A.S., Scales D.C., Adhikari N.K.J., Rubenfeld G.D., Cuthbertson B.H., Nathens A.B. Effect of early versus late tracheostomy or prolonged intubation in critically ill patients with acute brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2017. 26. 14-25. DOI: 10.1007/s12028-016-0297-z PMID: 27601069

References:

1. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Ralph L.S., Anderson L.M., Truelsen T., Martin O'D., Barker-Collo S., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Murray C.; Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Globl Health.* 2013. 1 (5). 259–81. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5 PMID: 25104492
2. Parfenov V.A., Khasanova D.R. Ischemic Stroke. Moscow : MIA. 2012. 288. in Russian.
3. Backhaus R., Aigner F., Schlachetzki F., Steffling D., Jakob W., Steinbrecher A., Kaiser B., Hau P., Boy S., Fuchs K., Bogdahn U., Ritzka M.; Inventory of a neurological intensive care unit: who is treated and how long? *Neurol Res Int.* 2015. 696038. DOI: 10.1155/2015/696038 PMID: 26199757.

4. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015. 46(10). 3020-3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074 PMID: 26123479
5. Samary C.S., Ramos A.B., Maia L.A., Rocha N.N., Santos C.L., Magalhães R.F., Clevelario A.L., Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R., Cruz F.F., Capelozzi V.L., Ferreira T.P.T., Koch T., de Abreu M.G., Dos Santos C.C., Pelosi P., Silva P.L., Rocco P.R.M. Focal ischemic stroke leads to lung injury and reduces alveolar macrophage phagocytic capability in rats. *Crit Care*. 2018. 22. 249. DOI:10.1186/s13054-018-2164-0 PMID: 30290827
6. Griczan A.I., Dovbysh N.Yu. Diagnostics and intensive therapy of ventilator-associated pneumonia in patients with acute cerebrovascular accident. *Novosibirsk :Nauka*. 2019. 148. in Russian.
7. Smith C.J., Bray B.D., Hoffman A., Meisel A., Heuschmann P.U., Tyrrell P.J., Rudd A.G. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015. 4. e001307.
8. Bösel J. Use and timing of tracheostomy after severe stroke. *Stroke*. 2017. 48. 2638-43. DOI: 28733479 PMID: 10.1161/STROKEAHA.117.017794
9. Asehnoune K., Roquilly A., Cinotti R. Respiratory management in patients with severe brain injury. *Crit Care*. 2018. 22(1). 76. DOI: 10.1186/s13054-018-1994-0. PMID: 29558976
10. Samary C.S., Pelosi P., Leme Silva P., Rocco P.R.M. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. *Crit Care*. 2016. 20(1). 391. DOI: 10.1186/s13054-016-1573-1. PMID: 27923376
11. Duan J., Bai L., Zhou L., Han X., Huang S. Decreasing re-intubation using prophylactic noninvasive ventilation in elderly patients: a propensitymatched study. *J Crit Care*. 2019. 50. 77–81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.019 PMID: 30500567
12. Stevens R.D., Puybasset L. The brain-lung-brain axis. *Intensive Care Med*. 2011. 37. 1054-6. DOI: 10.1007/s00134-011-2233-1 PMID: 21544691
13. Tsai A.S., Berry K., Beneyto M.M., Gaudilliere D., Ganio E.A., Culos A., Ghaemi M.S., Choisy B., Djebali K., Einhaus J.F., Bertrand B., Tanada A., Stanley N., Fallahzadeh R., Baca Q., Quach L.N., Osborn E., Drag L., Lansberg M.G., Angst M.S., Gaudilliere B., Buckwalter M.S., Aghaeepour N. A year-long immune profile of the systemic response in acute stroke survivors. *Brain*. 2019. 142. 978–91. DOI: 10.1093/brain/awz022 PMID: 30860258
14. Hoffmann S., Harms H., Ulm L., Nabavi D.G., Mackert B.M., Schmehl I., Jungehulsing G.J., Montaner J., Bustamante A., Hermans M., Hamilton F., Göhler J., Malzahn U., Malsch C., Heuschmann P.U., Meisel C., Meisel A. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia—the PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017. 37. 3671–82. DOI: 10.1177/0271678X16671964 PMID: 27733675
15. Zapata-Arriaza E., Moniche F., Blanca P-G., Bustamante A., Escudero-Martínez I., Uclés O., Ollero-Ortiz Á., Sánchez-García J.A., Gamero M.Á., Quesada Á., Vidal De Francisco D., Romera M., De la Cruz C., Sanz G., Montaner J. External validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores for predicting stroke-associated pneumonia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.059 PMID: 29103860
16. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018. 49. e46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158 PMID: 29367334
17. Jeon S.B., Choi H.A., Badjatia N., Schmidt J.M., Lantigua H., Claassen J., Connolly E.S., Mayer S.A., Lee K. Hyperoxiamay be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome

- after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014. 85. 1301–7. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307314 PMID: 24860138
18. Roffe C., Nevatte T., Sim J., Bishop J., Ives N., Ferdinand P., Gray R. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA*. 2017. 318. 1125–35. DOI: 10.1001/jama.2017.11463 PMID: 28973619
19. Carney N., Totten A.M., O'reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W.J., Bell M.J., Bratton S.L., Chesnut R., Harris O.A., Kisson N., Rubiano A.M., Shutter L., Tasker R.C., Vavilala M.S., Wilberger J., Wright D.W., Ghajar J. Brain Trauma Foundation TBI guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017. 80. 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432 PMID: 27654000
20. Rajajee V., Riggs B., Seder D.B. Emergency neurological life support: airway, ventilation, and sedation. *Neurocrit Care*. 2017. 27(Suppl 1). 4–28. DOI: 10.1007/s12028-017-0451-2 PMID: 28913751
21. Jaber S., De Jong A., Pelosi P., Cabrini L., Reignier J., Lascarrou J.B. Videolaryngoscopy in critically ill patients. *Crit Care*. 2019. 23. 221 DOI: 10.1186/s13054-019-2487-5 PMID: 31208469
22. Cabrini L., Landoni G., Baiardo Radaelli M., Saleh O., Votta C.D., Fominskiy E., Putzu A., Snak de Souza C.D., Antonelli M., Bellomo R., Pelosi P., Zangrillo A. Tracheal intubation in critically ill patients: a comprehensive systematic review of randomized trials. *Crit Care*. 2018. 22. 6. DOI: 10.1186/s13054-017-1927-3 PMID: 29351759
23. Mosier J.M., Hypes C.D., Sakles J.C. Understanding preoxygenation and apneic oxygenation during intubation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2017. 43. 226–8. DOI: 10.1007/s00134-016-4426-0 PMID: 27342820
24. Frat J-P., Ragot S., Girault C., Perbet S., Prat G., Boulain T. et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2016. 646–52 DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30093-5 PMID: 27245914
25. Tejerina E., Pelosi P., Muriel A., Peñuelas O., Sutherasan Y., Frutos-Vivar F., Nin N., Davies A.R., Rios F., Violi D.A., Raymonds K., Hurtado J., González M., Du B., Amin P., Maggiore S.M., Thille A.W., Soares M.A., Jibaja M., Villagomez A.J., Kuiper M.A., Koh Y., Moreno R.P., Zeggwagh A.A., Matamis D., Anzueto A., Ferguson N.D., Esteban A. Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care*. 2017. 38. 341–5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.010 PMID: 27914908
26. Borsellino B., Schultz M.J., Gama de Abreu M., Robba C., Bilotta F. Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review. *Expert Rev Respir Med*. 2016. 10. 1123–32. DOI: 10.1080/17476348.2017.1235976 PMID: 27635737
27. Robba C., Bonatti G., Battaglini D., Rocco R.M.P., Pelosi P. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Critical Care*. 2019. 23. 388–92 DOI: 10.1186/s13054-019-2662-8 PMID: 31791375
28. Georgiadis D., Schwarz S., Baumgartner R.W., Veltkamp R., Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 2001. 26. 174–81. DOI: 10.1161/hs0901.095406 PMID: 11546901
29. Grican A.I., Gazenkampf A.A., Grican G.V. Respiratory support in stroke patients. *Krasnojarsk. OOO Jelektrobyttehnika*. 2014. 172. in Russian.
30. Algera A.G., Pisani L., Bergmans D.C.J., den Boer S., de Borgie C.A.J., Bosch F.H., Bruin K., Cherpanath T.G., Determann R.M., Dondorp A.M., Dongelmans D.A., Endeman H., Haringman J.J., Horn J., Juffermans N.P., van Meenen D.M., van der Meer N.J., Merkus M.P., Moeniralam H.S., Purmer I., Tuinman P.R., Slabbekoorn M., Spronk P.E., Vlaar A.P.J., Gama de Abreu M., Pelosi P., Serpa Neto A., Schultz M.J., Paulus F. RELAx - REstricted versus liberal positive

- end-expiratory pressure in patients without ARDS: protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018. 19. 272. DOI: 10.1186/s13063-018-2640-5 PMID: 29739430
31. Nemer S.N., Caldeira J.B., Santos R.G., Guimarães B.L., Garcia J.M., Prado D., Silva R.T., Azeredo L.M., Faria E.R., Souza P.C. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *J Crit Care*. 2015. 30. 1263-6 DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.07.019 PMID: 26307004
 32. Pelosi P., Rocco P.R.M., Gama de Abreu M. Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2018. 22. 72. DOI: 10.1186/s13054-018-1991-3 PMID: 29558993
 33. Zhang X., Yang Z., Wang Q., Fan H. Impact of positive end-expiratory pressure on cerebral injury patients with hypoxemia. *Am J Emerg Med*. 2011. 29. 699-703 DOI: PMID:
 34. Roth C., Ferbert A., Deinsberger W., Kleffmann J., Kästner S., Godau J., Schüller M., Tryba M., Gehling M. Does prone positioning increase intracranial pressure? A retrospective analysis of patients with acute brain injury and acute respiratory failure. *Neurocrit Care*. 2014. 21. 186-91. DOI: 10.1007/s12028-014-0004-x PMID: 24985500
 35. Thelandersson A., Cider Å., Nellgård B. Prone position in mechanically ventilated patients with reduced intracranial compliance. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006. 50. 937-41 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01037.x PMID: 16923087
 36. Simonis F.D., Binnekade J.M., Braber A., Gelissen H.P., Heide J., Horn J., Innemee G., de Jonge E., Juffermans N.P., Spronk P.E., Steuten L.M., Tuinman P.R., Vriens M., de Vreede G., de Wilde R.B., Serpa Neto A., Gama de Abreu M., Pelosi P., Schultz M.J. PReVENT - protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015. 16. 226. DOI: 10.1186/s13063-015-0759-1 PMID: 26003545
 37. Robba C., Donnelly J., Bertuetti R., Cardim D., Sekhon M.S., Aries M., Smielewski P., Richards H., Czosnyka M. Doppler non-invasive monitoring of ICP in an animal model of acute intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2015. 23. 419-26. DOI: 10.1007/s12028-015-0163-4 PMID: 26268137
 38. Godet T., Chabanne R., Marin J., Kauffmann S., Futier E., Pereira B., Constantin J.M. Extubation failure in brain-injured patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2017. 126. 104-14. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001379 PMID: 27749290
 39. Wang S., Zhang L., Huang K., Lin Z., Qiao W., Pan S. Predictors of extubation failure in neurocritical patients identified by a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014. 9. e112198. DOI: 10.1371/journal.pone.0112198 PMID: 25486091
 40. Kutchak F.M., Debesaitys A.M., Rieder M.M., Meneguzzi C., Skueresky A.S., Forgiarini Junior L.A., Bianchin M.M. Reflex cough PEF as a predictor of successful extubation in neurological patients. *J Bras Pneumol*. 2015. 41. 358-64. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004453 PMID: 26398756
 41. Cinotti R., Bouras M., Roquilly A., Asehnoune K. Management and weaning from mechanical ventilation in neurologic patients. *Ann Transl Med*. 2018. 6. 381 DOI: 10.21037/atm.2018.08.16 PMID: 30460255
 42. Asehnoune K., Seguin P., Lasocki S., Roquilly A., Delater A., Gros A., Denou F., Mahé P.J., Nesseler N., Demeure-Dit-Latte D., Launey Y., Lakhal K., Rozec B., Mallédant Y., Sébille V., Jaber S., Le Thuaut A., Feuillet F., Cinotti R. Extubation success prediction in a multicentric cohort of patients with severe brain injury. *Anesthesiology*. 2017. 12. 338-46. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001725 PMID: 28640020
 43. McCredie V.A., Ferguson N.D., Pinto R.L., Adhikari N.K.J., Fowler R.A., Chapman M.G., Burrell A., Baker A.J., Cook D.J., Meade M.O., Scales D.C. Airway management strategies for brain-injured patients meeting standard criteria to consider extubation: a prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017. 14. 85-93 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201608-620OC PMID: 27870576

44. Suntrup-Krueger S., Schmidt S., Warnecke T., Steidl C., Muhle P., Schroeder J.B., Labeit B., Minnerup J., Dziewas R. Extubation readiness in critically ill stroke patients. *Stroke*. 2019. 50: 1981-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024643 PMID: 31280655
45. Steidl C., Bösel J., Suntrup-Krueger S., Schönenberger S., Al-Suwaidan F., Warnecke T., Minnerup J., Dziewas R. Tracheostomy, extubation, reintubation: airway management decisions in intubated stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2017. 44: 1-9 DOI: 10.1159/000471892 PMID: 28395275
46. Schönenberger S., Al-Suwaidan F., Kieser M., Uhlmann L., Bösel J. The SETscore to predict tracheostomy need in cerebrovascular neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2016. 25: 94-104 DOI: 10.1007/s12028-015-0235-5 PMID: 26842719
47. Schefold J.C., Berger D., Zürcher P., Lensch M., Perren A., Jakob S.M., Parviainen I., Takala J. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (dynamics): a prospective observational trial. *Crit Care Med*. 2017. 45: 2061-9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002765 PMID: 29023260
48. McCann M.R., Hatton K.W., Vsevolozhskaya O.A., Fraser J.F. Earlier tracheostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with hemorrhagic stroke: associated factors and effects on hospitalization. *J Neurosurg*. 2019. 4: 1-7. DOI: 10.3171/2018.7.JNS181345 PMID: 30611136
49. McCredie V.A., Alali A.S., Scales D.C., Adhikari N.K.J., Rubenfeld G.D., Cuthbertson B.H., Nathens A.B. Effect of early versus late tracheostomy or prolonged intubation in critically ill patients with acute brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2017. 26: 14-25. DOI: 10.1007/s12028-016-0297-z PMID: 27601069

doi : 10.52485/19986173_2021_1_95

УДК [616-092:547.922]:577.2

Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Егорова И.Э., Семинский И.Ж.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ (сообщение 2)*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003. г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1*

Резюме. Многоступенчатый процесс обратного транспорта холестерина находится под контролем микроРНК, которые широко изучаются в последние десятилетия. МикроРНК контролируют внутриклеточный синтез, транспорт липидов, в том числе и холестерина, из клетки и поступление ЛП в клетку, образование ЛП, β -окисление жирных кислот. Таким образом микроРНК принимают участие в метаболизме липидов на разных этапах. Часть микроРНК контролируют обратный ток холестерина. На этапе оттока холестерина из пенистых клеток и формирования зрелых частиц ЛПВП важную роль играют микроРНК, регулирующие экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров А1 (ABCA1) и G1 (ABCG1): miR-33 a/b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a. Также показано, что микроРНК участвуют в селективном поглощении холестерина через рецепторы-мусорщики класса В, типа I (SR-B1) для ЛПВП в печени: miR-185, miR-96, miR-223, miR-125, miR-145. Вследствие обширного участия микроРНК в процессе обратного тока холестерина они представляют интерес как терапевтические мишени для коррекции атеросклероза. Имеются доказательства увеличения в плазме ЛПВП при ингибировании miR-33. Другая микроРНК (miR-223) может служить прогностическим признаком инфаркта миокарда.

Ключевые слова: атеросклероз, микроРНК.

Gutsol L.O., Minakina L.N., Egorova I.E., Seminskiy I.Z.

REVERSE TRANSPORT OF CHOLESTEROL AND ITS REGULATION THROUGH MOLECULAR MECHANISMS (message 2)*Irkutsk state medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003*

Abstract. The multistage process of reverse cholesterol transport is under the control of microRNAs, which have been widely studied in recent decades. MicroRNAs control intracellular lipid synthesis, transport of lipids, including cholesterol, from the cell and the entry of LP into the cell, LP formation, β -oxidation of fatty acids. Thus, microRNAs take part in lipid metabolism at different stages. Some of microRNAs control the reverse flow of cholesterol. At the stage of cholesterol outflow from foam cells and the formation of mature HDL particles, an important role is played by microRNAs that regulate the expression of ATP-binding cassette transporters A1 (ABCA1) and G1 (ABCG1); these are miR-33 a / b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a / b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a. It has also been shown that microRNAs are involved in the selective uptake of cholesterol through class B, type I scavenger receptors for HDL in the liver: miR-185, miR-96, miR-223, miR-125, miR-145. Due to the extensive participation of miRNAs in the reverse flow of cholesterol, they are of interest as therapeutic targets for the correction of atherosclerosis. There is evidence of an increase in plasma HDL when miR-33 is inhibited. Another microRNA (miR-223) may be a predictor of myocardial infarction.

Key words: atherosclerosis, microRNA

Исследования последних десятилетий показывают, что важный вклад в регуляцию обмена липидов вносит система микроРНК. МикроРНК (miR) – малые некодирующие молекулы РНК, оказывающие влияние на трансляцию и деградацию мРНК. Они являются эффективными посттранскрипционными регуляторами генной экспрессии. МикроРНК кодируются как в межгенных областях, так и внутри интронов генов. Действие микроРНК основано на их неполной гибридизации с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные к данной микроРНК сайты [1-6].

Регуляция генов с помощью микроРНК является строго консервативным механизмом и обнаруживается почти у всех многоклеточных организмов, включая животных и растения [7].

За последнее десятилетие показано, что микроРНК оказывают влияние на все этапы обратного транспорта холестерина (ОТХ), включая биогенез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), отток холестерина (Хс) из клеток и желчную секрецию [8,9].

На этапе оттока холестерина из пенистых клеток важную роль играют микроРНК, регулирующие экспрессию ABCA1 и ABCG1. Наиболее изученные из них — miR-33 a/b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a.

MiR-33a/b. В семействе микроРНК-33 выделяют два члена: miR-33a и miR-33b. Обе эти микроРНК являются интронными и располагаются в пределах генов белков, связывающих стеролрегулирующие элементы в ДНК (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) – SREBP-2 и SREBP-1, соответственно.

Обе микроРНК транскрибируются совместно с генами-хозяевами и регулируют сходные физиологические процессы [10].

В мышинных и человеческих клетках miR-33a ингибирует образование АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1), тем самым ослабляя отток холестерина из пенистых клеток на апоА-1. И, наоборот, ингибирование miR-33 вызывает повышение концентрации ABCA1 и АТФ-связывающего кассетного транспортера G1 (ABCG1), а также активацию процесса ОТХ и увеличение в крови уровня ЛПВП [11].

МикроРНК-33a/b имеют также и другие функции. Установлено, что miR-33a/b нарушают процесс экспрессии нескольких генов, включая протеинкиназу, контролирующую энергетический баланс клетки и карнитин-пальмитоилтрансферазу I – митохондриальный фермент, который катализирует перенос ацильной группы от молекулы ацил-СоА жирных кислот с длинной углеводородной цепью на молекулу карнитина с образованием ацилкарнитина и свободной молекулы кофермента А [12]. Наконец, среди прочих мишеней miR-33 находится и сам ген-хозяин этих микроРНК – SREBP-1. SREBP являются важными регуляторами транскрипции генов, участвующих в метаболизме липидов.

Для биосинтеза холестерина SREBP активируют экспрессию генов, таких как β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим А редуктазы (HMG-СоА-редуктазы), HMG-СоА-синтазы (HMGCS) и мевалонаткиназы (MVK). Для поглощения холестерина из ЛПВП SREBP активируют экспрессию рецептора-мусорщика SR-B1. Для синтеза жирных кислот SREBP активируют экспрессию генов, таких как синтаза жирных кислот (FASN) и ацетил-СоА-карбоксилаза (ACC) [13]. SREBP-1 наиболее распространен в печени и надпочечниках, тогда как SREBP-2 экспрессируется во многих тканях [14].

Таким образом, основные пути влияния miR-33 на обмен липидов – внутриклеточный экспорт Хс, образование ЛПВП, β -окисление жирных кислот [15].

По результатам нескольких исследований было высказано предположение, что miR-33a/b способствуют уменьшению гибели стволовых клеток костного мозга путем подавления p53 и, соответственно, p53-опосредованного апоптоза [16,17].

MiR-758. В семействе микроРНК-758 выделяют два члена: miR-758-3p и miR-758-5p. MiR-758-3p играет важную роль в регуляции ABCA1-опосредованного оттока холестерина из клеток. Однако механизм участия miR-758-5p в метаболизме холестерина до сих пор неясен. В. R. Li и соавторы обнаружили, что miR-758-5p уменьшает общее накопление Хс в пенистых клетках благодаря значительному снижению поглощения Хс и не влияет на процесс ОТХ [18].

MiR-144. Исследования показали, что miR-144 регулирует метаболизм Хс путем подавления экспрессии ABCA1, а ингибирование активности miR-144 увеличивает уровни ЛПВП в плазме у мышей [19, 20]. Исследования В.Р. Ли соавторами, С.М. Ramirez с соавторами также показали, что повышение уровней miR-144 в изолированных гепатоцитах или макрофагах приводило к снижению оттока Хс к апоА-1 с низким содержанием липидов, а также к снижению уровней белка ABCA1. Основное различие между этими двумя исследованиями miR-144 заключалось в предлагаемом механизме, регулирующем транскрипцию этой микроРНК. V.T. de Aguiar и его коллеги определили miR-144 в качестве прямой мишени для ядерного рецептора FXR [20]. Farnesoid X receptor (FXR) – рецептор

фарнезоида X – член суперсемейства ядерных рецепторов, представляет собой фактор транскрипции, активируемый лигандом. Было показано, что этот рецептор играет решающую роль в контроле гомеостаза желчных кислот, метаболизма липопротеинов и глюкозы, регенерации печени, роста кишечных бактерий и реакции на гепатотоксины. Таким образом, разработка агонистов FXR может оказаться полезной для лечения диабета, холестериновых камней в желчном пузыре, а также токсичности для печени и кишечника.

C.M. Ramirez и соавторы идентифицировали miR-144 как прямую мишень ядерного рецептора – «рецептора печени X» (LXR) [19]. LXR является членом семейства ядерных рецепторов факторов транскрипции и тесно связан с ядерными рецепторами, такими как PPAR, FXR и RXR. X-рецепторы печени (LXR) являются важными регуляторами гомеостаза холестерина, жирных кислот и глюкозы. Раньше LXR были классифицированы как орфанные ядерные рецепторы, однако после открытия в качестве лигандов эндогенных оксистероинов они были впоследствии деорфанизированы.

MiR-27a/b. Несколько групп исследователей показали, что семейство miR-27 является высоко консервативным и присутствует у млекопитающих. Выделены два члена этой микроРНК: miR-27a и miR-27b. Эти микроРНК непосредственно регулируют экспрессию ABCA1 в разных клетках. Увеличение концентрации miR-27a и miR-27b привело к снижению оттока Хс на апоА-1. Однако дополнительные исследования показали, что miR-27a/b не оказывают влияние на накопление Хс в клетках, но регулируют уровни свободного клеточного Хс и эфиров Хс [21, 22].

MiR-26. D.Suni соавторы обнаружили, что сверхэкспрессия miR-26a приводила к активации LXR и снижению оттока холестерина на апоА-1. И, наоборот, подавление miR-26a ингибитором приводило к усилению LXR-зависимого оттока холестерина в клетках [23].

MiR-148a разнонаправленно влияет на процесс ОТХ. L. Goedeke и соавторы характеризуют miR-148a как отрицательный регулятор биосинтеза и активности апо В/Е-рецепторов, которые обеспечивают поступление ЛПНП в клетки. Ингибирование miR-148a также увеличивает экспрессию в гепатоцитах рецепторов для ЛПВП и, таким образом, снижает содержание ЛПВП в плазме. Ингибирование miR-148a увеличивало уровень белка ABCA1 и приводило к повышенному оттоку Хс к апоА-1. Также эти исследования подтвердили, что miR-148a регулирует экспрессию ABCA1 в печени [24,25].

MiR-128. В этом семействе микроРНК выделяют два члена: miR-128-1 и miR-128-2. Обе микроРНК играют значимую роль в регулировании холестерина гомеостаза. Исследования miR-128-1 показали, что длительное ингибирование этой miR у мышей с врожденной гиперхолестеринемией приводит к заметному уменьшению циркулирующих ЛПОНП и ЛПНП и стеатоза печени. Как и miR-148a, miR-128-1 достоверно снижала экспрессию ABCA1 в макрофагах [26].

MiR-128-2 нацелена на «ретиноидный рецептор X» (RXR α) и таким образом ингибирует индуцированную LXR экспрессию ABCA1. Интересно, что miR-128-2 увеличивает экспрессию SREB-2 и уменьшает экспрессию SREBP-1, ABCA1, ABCG1 и RXR α [27].

MiR-302a также участвует в регуляции концентрации ABCA1. В своих экспериментах S.Meiler и соавторы продемонстрировали, что подавление синтеза miR-302a предотвращает прогрессирование атеросклероза [28].

Поступление Хс из ЛПВП в гепатоциты также регулируется определенными микроРНК.

L. Wang и соавторы обнаружили, что miR-185, miR-96 и miR-223 участвуют в селективном поглощении холестерина ЛПВП в качестве посттранскрипционных регуляторов SR-BI печени. Было обнаружено, что микроРНК непосредственно взаимодействуют с 3'UTR SR-BI и таким образом регулируют поглощение холестерина из ЛПВП в печеночных клетках [29].

MiR-223. Исследования K. C.Vickers и соавторов показали, что у людей miR-223 не только регулирует поглощение ЛПВП посредством прямого воздействия на SR-B1, но и ингибирует биосинтез Хс путем прямого подавления ферментов синтеза стиролов β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтазы 1 и метилстиролмонооксигеназы 1. Было

обнаружено, что ингибирование miR-223 значительно увеличивает концентрацию SR-B1 и увеличивают поглощение в клетках холестерина ЛПВП.

Кроме того, было обнаружено, что miR-223 косвенно стимулирует экспрессию ABCA1, влияя через транскрипционный фактор Sp3 на синтез мРНК и тем самым усиливая отток Хс из клеток.

Проведенные исследования показали, что miR-223 является ключевым посттранскрипционным регуляторным узлом, контролирующим гомеостаз холестерина. Было обнаружено, что miR-223 прямо или косвенно регулирует три ключевых процесса, которые определяют внутриклеточный и системный уровни Хс: биосинтез Хс, поглощение и отток. Кроме того, miR-223 может также участвовать в регуляции превращения Хс в желчные кислоты и их экскрецию.

Синтез miR-223 регулируется концентрацией Хс в клетке: уменьшение Хс приводит к снижению транскрипции miR-223 [30].

Z. Hu и соавторы предоставили доказательства того, что SR-B1 является прямой мишенью для miR-125a и miR-455. Эти микроРНК, влияя на SR-B1, негативно регулируют селективное поглощение ЛПВП гепатоцитами. Они непосредственно воздействуют на 3' нетранслируемый конец мРНК SR-B1 и отрицательно регулируют экспрессию этого белка, а также опосредуемое им избирательное накопление в ЛПВП эфиров Хс и поддерживаемый ЛПВП стероидогенез. Посттранскрипционное подавление miRNA-125a и miRNA-455 экспрессии SR-B1 уменьшается вторым посредником цАМФ за счет того, что он понижает уровень этих микроРНК [31].

MiR-24. M. Wang и соавторы проанализировали функции miR-24 в отношении экспрессии SR-B1, поглощения ЛПВП и метаболизма липидов. Эти исследования показали, что сверхэкспрессия miR-24 ингибировала экспрессию SR-B1 путем прямого воздействия на 3' UTR мРНК SR-B1 и подавления поглощения ЛПВП, а также и стероидогенеза в стероидогенных клетках [32].

Среди основных белков, участвующих в процессе формирования липопротеинов и переноса ими Хс в печень, лишь для некоторых обнаружены воздействующие на них микроРНК. Возможно, это связано с тем, что большинство мРНК, кодирующих белки, имеют относительно короткие 3'-нетранслируемые области UTR (70-200 нуклеотидов), а этот факт ограничивает возможность регуляции, опосредованной микроРНК [33].

Осознание роли микроРНК в качестве регуляторов метаболизма холестерина в последние годы привлекло большой интерес исследователей, т.к. они регулируют множество факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом обзоре мы описали ряд микроРНК, которые способствуют регуляции метаболизма ЛПВП. Эти исследования показывают, что микроРНК интегрированы в комплексные генетические сети, регулирующие холестериновый гомеостаз. Однако установление относительного вклада каждой некодирующей РНК в управление метаболическим гомеостазом всего организма все еще представляет собой сложную проблему.

МикроРНК контролируют все этапы обмена холестерина в организме и поэтому представляют интерес как потенциальные терапевтические мишени для лечения атеросклероза [34].

Проводятся различные исследования по целенаправленной модуляции miRNAs с целью коррекции липидного обмена. Разрабатываются две основные стратегии манипулирования miRNA: подавление эффектов целевой miRNA или введение в организм miRNA для увеличения ее активности. Для подавления эффектов микроРНК используют антагонисты miRNA – олигонуклеотиды, содержащие комплементарные последовательности эндогенных miRNA. Несколько независимых исследований *in vivo* продемонстрировали, что ингибирование miR-33 с использованием различных стратегий приводит к значительному увеличению экспрессии ABCA1 в печени и уровней ЛПВП в плазме.

Также было замечено, что экспрессия многих miRNA изменяется при различных заболеваниях. Исследования C. Li с соавторами показали, что содержание miR-223

увеличивается в пять раз в крови у людей после разрыва атеросклеротической бляшки. Этот факт может быть использован для прогнозирования развития инфаркта миокарда. [35].

Таким образом, обратный транспорт ХС регулируется различными типами микроРНК на всех его этапах.

Список литературы:

1. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009. 136. 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
2. Krek A., Grun D., Poy M. N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet*. 2005. 37. 495-500. DOI: 10.1038/ng1536.
3. Song M.A., Paradis A.N., Gay M.S., Shin J., Zhang L. Differential expression of microRNAs in ischemic heart disease. *Drug Discov Today*. 2015. 20(2). 223-235. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.004.
4. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. 33 (2). 178-185. DOI: 10.1161 / ATVBAHA.112.300144.
5. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004. 431. 350-355.
6. Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet*. 2008. 9. 102-114.
7. Carrington J. C., Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science*. 2003. 301. 336-338. DOI: 10.1126/science.1085242.
8. Rottiers V., Naar A.M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012. 13. 239-250.
9. Jeon T.I., Osborne T.F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2041–2046.
10. Najafi-Shoushtari S. H., Kristo F., Li Y. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science*. 2010. 328. 1566-1569. DOI: 10.1126/science.1189123.
11. Koh Ono M.D. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *Journal of Cardiology*. 2016. 67 (1). 28-33.
12. Dávalos. A., Goedeke L., Smibert P., Ramírez C.M., Warriar N. P., Andreo U., Cirera-Salinas D., Rayner K., Suresh U., Pastor-Pareja J.C., Esplugues E., Fisher E.A., Penalva L. O., Moore K.J., Suárez Y., Lai E.C., Fernández-Hernando C. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108 (22). 9232-9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108.
13. Madison B.B. Srebp2: A Master Regulator of Sterol and Fatty Acid Synthesis. *J. Lipid Res*. 2019. 6. 1-8.
14. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys*. 2010. 501. 177-181. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.004.
15. Xu X., Bao-Liang S. SREBP: a novel therapeutic target. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2013. 45 (1). 2–10. DOI: 10.1093/abbs/gms112.
16. Herrera-Merchan A., Cerrato C., Luengo G., Dominguez O., Piris M.A., Serrano M., Gonzalez S. miR-33-mediated downregulation of p53 controls hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2010. 9 (16). 3277-3285.
17. Fuster J. J., Andrés V. A role for miR-33 in p53 regulation: New perspectives for hematopoietic stem cell research. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2010. 9 (17). 3397-3398.
18. Li B.R., Xia L.Q., Liu J., Liao L.L., Zhang Y., Deng M., Zhong H.J., Feng T.T., He P.P., Ouyang X. P. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. 494 (1-2). 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.
19. Ramirez C.M., Rotllan N., Vlassov A.V. Control of Cholesterol Metabolism and Plasma HDL Levels by miRNA-144. *Circ Res*. 2013. 112 (12).1529-1531.

20. de Aguiar V.T., Tarling E., Kim T. et al. MicroRNA-144 Regulates Hepatic ABCA1 and Plasma HDL Following Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1602-1612.
21. Zhang M., Wu J. F., Chen W. J. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis.* 2014. 234. 54-64.
22. Goedeke L., Rotllan N., Ramirez C. M. miR-27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis.* 2015. 243. 499-509.
23. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Letters.* 2012. 586 (10). 1472-1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068.
24. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J. F., Ramirez C. M., Araldi E., Lin C.-S., Anderson N. N., Wagschal F., de Cabo R., Horton J. D., Lasuncion M. A., Näär A. M., Suarez Y., Fernandes-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015. 21. 1280-1289.
25. Goedeke L., Wagschal A., Fernández-Hernando C., Näär A. M. miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2047-2052.
26. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S. H., Wang L. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med.* 2015. 21. 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.3980.
27. Adlakha Y. K., Khanna S., Singh R., Singh V. P., Agrawal A., Saini N. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis. *Cell Death Dis.* 2013. 4 (8). e780.
28. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. 35. 323-331.
29. Wang L., Jia X. J., Jiang H. J. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol.* 2013. 33. 1956-1964.
30. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G, Shoucri B.M., Toth C.L., Taylor R.C., Palmisano B.T., Tabet F., Cui H.L., Rye K.-A., Sethupathy P., Remalery A.T. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. 111. 14518-14523.
31. Hu Z., Shen W.J., Kraemer F.B., Azhar S. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells. *Mol Cell Biol.* 2012. 32 (24). 5035-5045. DOI: 10.1128/MCB.01002-12.
32. Wang M., Li L., Liu R., Song Y., Zhang X., Niu W., Kumar A. K., Guo Z., Hu Z. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1. *Gene.* 2018. 668. 196-203. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.072.
33. Baldán Á., de Aguiar V. T. Q. miRNAs and High-Density Lipoprotein Metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2053-2061. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2016.01.021.
34. Solly E.L., Dimasi C.G., Bursill C.A., Psaltis P.J., Tan J.T.M. MicroRNAs as Therapeutic Targets and Clinical Biomarkers in Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2199. DOI: 10.3390/jcm8122199.
35. Li C., Fang Z., Jiang T., Zhang Q., Liu C., Zhang C., Xiang Y. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med. Genom.* 2013. 6. 16. DOI: 10.1186/1755-8794-6-16.

References:

1. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009. 136. 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
2. Krek A., Grun D., Poy M. N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet.* 2005. 37. 495-500. DOI: 10.1038/ng1536.
3. Song M. A., Paradis A. N., Gay M. S., Shin J., Zhang L. Differential expression of microRNAs in ischemic heart disease. *Drug Discov Today.* 2015. 20 (2). 223-235. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.004.

4. Fernández-Hernando C., Ramírez C. M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013. 33 (2). 178-185. DOI: 10.1161 / ATVBAHA.112.300144.
5. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004. 431. 350-355.
6. Filipowicz W., Bhattacharyya S. N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.* 2008. 9. 102-114.
7. Carrington J. C., Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science.* 2003. 301. 336-338. DOI: 10.1126/science.1085242.
8. Rottiers V., Naar A. M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012. 13. 239-250.
9. Jeon T. I., Osborne T. F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2041–2046.
10. Najafi-Shoushtari S. H., Kristo F., Li Y. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science.* 2010. 328. 1566-1569. DOI: 10.1126/science.1189123.
11. Koh Ono M. D. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *Journal of Cardiology.* 2016. 67 (1). 28-33.
12. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P., Ramírez C. M., Warriar N. P., Andreo U., Cirera-Salinas D., Rayner K., Suresh U., Pastor-Pareja J. C., Esplugues E., Fisher E. A., Penalva L. O., Moore K. J., Suárez Y., Lai E. C., Fernández-Hernando C. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011. 108 (22). 9232-9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108.
13. Madison B. B. Srebp2: A Master Regulator of Sterol and Fatty Acid Synthesis. *J. Lipid Res.* 2019. 6. 1-8.
14. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys.* 2010. 501. 177-181. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.004.
15. Xu X., Bao-Liang S. SREBP: a novel therapeutic target. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2013. 45 (1). 2–10. DOI: 10.1093/abbs/gms112.
16. Herrera-Merchan A., Cerrato C., Luengo G., Dominguez O., Piris M. A., Serrano M., Gonzalez S. miR-33-mediated downregulation of p53 controls hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell cycle (Georgetown, Tex.).* 2010. 9 (16). 3277-3285.
17. Fuster J. J., Andrés V. A role for miR-33 in p53 regulation: New perspectives for hematopoietic stem cell research. *Cell cycle (Georgetown, Tex.).* 2010. 9 (17). 3397-3398.
18. Li B. R., Xia L. Q., Liu J., Liao L. L., Zhang Y., Deng M., Zhong H. J., Feng T. T., He P. P., Ouyang X. P. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. 494 (1-2). 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.
19. Ramirez C. M., Rotllan N., Vlassov A. V. Control of Cholesterol Metabolism and Plasma HDL Levels by miRNA-144. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1529-1531.
20. de Aguiar V.T., Tarling E., Kim T. et al. MicroRNA-144 Regulates Hepatic ABCA1 and Plasma HDL Following Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1602-1612.
21. Zhang M., Wu J. F., Chen W. J. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis.* 2014. 234. 54-64.
22. Goedeke L., Rotllan N., Ramirez C. M. miR-27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis.* 2015. 243. 499-509.
23. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Letters.* 2012. 586 (10). 1472-1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068.
24. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J. F., Ramirez C. M., Araldi E., Lin C.-S., Anderson N. N., Wagschal F., de Cabo R., Horton J. D., Lasuncion M. A., Näär A. M., Suarez Y., Fernandez-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015. 21. 1280-1289.

25. Goedeke L., Wagschal A., Fernández-Hernando C., Näär A. M. miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2047-2052.
26. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S. H., Wang L. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015. 21. 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.3980.
27. Adlakha Y.K., Khanna S., Singh R., Singh V.P., Agrawal A., Saini N. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis. *Cell Death Dis*. 2013. 4 (8). e780.
28. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. 35. 323-331.
29. Wang L., Jia X. J., Jiang H. J. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol*. 2013. 33. 1956-1964.
30. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G, Shoucri B.M., Toth C.L., Taylor R. C., Palmisano B.T., Tabet F., Cui H.L., Rye K.-A., Sethupathy P., Remalery A. T. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. 111. 14518-14523.
31. Hu Z., Shen W.J., Kraemer F.B., Azhar S. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells. *Mol Cell Biol*. 2012. 32 (24). 5035-5045. DOI: 10.1128/MCB.01002-12.
32. Wang M., Li L., Liu R., Song Y., Zhang X., Niu W., Kumar A. K., Guo Z., Hu Z. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1. *Gene*. 2018. 668. 196-203. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.072.
33. Baldán Á., de Aguiar V. T. Q. miRNAs and High-Density Lipoprotein Metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2053-2061. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.01.021.
34. Solly E.L., Dimasi C.G., Bursill C.A., Psaltis P.J., Tan J.T.M. MicroRNAs as Therapeutic Targets and Clinical Biomarkers in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019. 8 (12). 2199. DOI: 10.3390/jcm8122199.
35. Li C., Fang Z., Jiang T., Zhang Q., Liu C., Zhang C., Xiang Y. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med. Genom*. 2013. 6. 16. DOI: 10.1186/1755-8794-6-16.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_103

УДК 616.33-006-072.1

¹ Скажутина Т.В., ²Цепелев В.Л.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИНЦИПЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ КАСКАДА КОРРЕА

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Красногорская городская больница № 2», 143400, г. Красногорск,
Ильинское шоссе, военный городок «Павшино» 2, корпус В;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а

Резюме. В обзоре обобщены данные литературы о роли эндоскопии в диагностике каскада Корреа, который представляет собой последовательное развитие аденокарциномы через этапы прогрессирования предраковых состояний от хронического неатрофического гастрита к хроническому атрофическому гастриту с последующим формированием кишечной метаплазии, приводящей к интраэпителиальной неоплазии. Особое внимание уделено критериям ранней диагностики аденокарциномы желудка. Представлены принципы и стандарты эндоскопического мониторинга больных с предраковыми заболеваниями желудка.

Ключевые слова: Каскад Корреа, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия, аденокарцинома, диагностика, эндоскопия.

¹Skazhutina T.V., ²Tsepelev V.L.

OPPORTUNITIES AND PRINCIPLES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF DIFFERENT STAGES OF CORREA'S CASCADE

¹Krasnogorsk City Hospital №2, 2, housing Bilyinskoye highway, «Pavshino»,
Krasnogorsk, Russia; 143400.,

²Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Summary. The review summarizes literature data on the role of endoscopy in the diagnosis of Correa's cascade, which is sequential development of adenocarcinoma through the stages of precancerous conditions' progression from chronic non-atrophic gastritis to chronic atrophic gastritis with subsequent appearance of intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia. We paid special attention to criteria of early endoscopic diagnosis of gastric adenocarcinoma. We presented endoscopic monitoring principles and standards of patients with gastric precancerous conditions.

Keywords: Correa's cascade, intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma, diagnostics, endoscopy.

Эзофагогастроуденоскопическое исследование, как правило, становится первым навыком в освоении специальности врача-эндоскописта. Данное обстоятельство нередко приводит к формированию ложных и ошибочных ощущений, что метод технически прост, диагностические находки предсказуемы, а врачебные риски низки. Отсутствие настороженности на этом фоне способствует пренебрежению детальным осмотром, цена чему – неверная верификация воспалительных изменений, кажущихся, на первый взгляд, идентичными для множественных вариаций гастритов. Ведущая цель эндоскопической диагностики в большей степени всегда была представлена канцеропревенцией, однако, даже на фоне роста технологичности оборудования, ключевое место в определении онкологических рисков отводится патоморфологам. Сопутствующая трудность заключается в невозможности обеспечения тотальных биопсий с целью верификации вида гастрита, а также существенными сложностями в определении групп риска в соответствии с полученной эндоскопической картиной [1]. Отчасти данное обстоятельство сохраняется по причине отсутствия единой клинической и эндоскопической классификации, позволяющей четко интерпретировать полученную макроскопическую картину и определять показания для забора гистологического материала. Открытие бактерии *Helicobacter pylori*, являющейся

ведущим этиологическим фактором развития хронического гастрита, сыграло эпохальную роль в пересмотре подхода к вопросам канцерогенеза в желудке [2].

Helicobacter pylori ассоциированный гастрит представляет собой инфекционное заболевание, этиологическим фактором развития которого является одноименная бактерия, относящаяся к категории канцерогенов [3]. Отведение данному инфекционному агенту столь значимой роли объясняется присутствием ряда специфических эффектов, таких как угнетение апоптоза и активация ростовых факторов и стволовых клеток, запускающих неопластический процесс в слизистой оболочке желудка, находящий отражение в так называемом каскаде Корреа [4]. Каскад Корреа - это последовательное развитие аденокарциномы через этапы прогрессирования предраковых состояний от неатрофического хронического гастрита к атрофическому гастриту с последующим формированием полной и неполной метаплазии, приводящей к интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени. Причем последняя является пограничным «рубежом» канцерогенеза и уже на сегодняшний день относится к категории рака *insitu* [5]. Дополнительными весомым фактором инициации данного процесса, помимо бактерии *Helicobacter pylori*, считаются нитросоединения [6].

Эндоскопическая диагностика хронического гастрита осуществляется в соответствии с Киотской классификацией. Разработка и значимость последней, в первую очередь, объясняется существенным преобладанием хеликобактерного гастрита, характерного для восточной, а в частности, японской популяции [7]. Накопленный многотысячный опыт наблюдений позволил отчетливо отследить критерии и механизмы формирования предраковых состояний в условиях контаминации *Helicobacter pylori*, являющейся доказанным этиологическим фактором развития рака желудка. Более того, если некоторое время назад только атрофический гастрит относили к категории предрака, то на сегодняшний день уже неатрофический хеликобактерный гастрит занимает эту позицию [8].

В основе Киотской классификации лежит отражение ключевых критериев, характерных для контаминации в слизистой желудка *Helicobacter pylori*, а также остаточных явлений после эрадикационной терапии. Кроме того, авторами выделены эндоскопические находки, относящиеся к достоверным показателям отсутствия инфицирования, причем принципиально важной является специфичность локализации обнаруженного признака, поскольку, нередко, выявление находки в других отделах не исключает присутствия бактерии [9].

Доказанными критериями отсутствия *Helicobacter pylori* являются:

1. Регулярное распределение собирающих венул в пределах малой кривизны от нижней трети тела до угла желудка. Обнаружение собирающих венул в своде не исключается на фоне инфицирования.
2. Полипы фундальных желез - образования, представляющие собой не истинные полипы, а кистозные расширения. Характерная локализация - тело и свод желудка.
3. Красные полосы любой локализации (гребневидная эритема). Нередко является признаком гастродуоденального рефлюкса.
4. Множественные белесоватые плоско приподнятые поражения (островки фовеолярной гиперплазии или гиперпластические изменения фовеолярного эпителия фундальных желез). Локализация - свод и тело желудка. Необходима дифференциальная диагностика с очагами кишечной метаплазии. Формируются на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) [10, 11].

Диагностика первого этапа каскада предраков осуществляется на основании обнаружения достоверных признаков инфицирования *Helicobacter pylori*, к числу которых относятся:

1. Диффузная эритема (гиперемия) тела и антрального отдела.
2. Внутрислизистые геморрагии или точечная эритема верхней трети тела желудка.
3. Отек слизистой оболочки тела и антрального отдела. Характерный эндоскопический признак отека - четкость границ желудочных полей.
4. Расширение желудочных полей в теле.

5. Полиморфизм желудочных полей в теле и антральном отделе желудка.
6. Утолщенные и извитые складки тела желудка.
7. Зернистость слизистой в антральном отделе – гиперплазия лимфоидных фолликулов собственной пластинки слизистой оболочки. Однако на сегодняшний день признак является сомнительным, поскольку может свидетельствовать о присутствии другого инфекционного агента. Кроме того, схожая картина возможна при МАЛТ-лимфомах, в связи с чем требуется дифференциальная диагностика [12]. Причем важно отметить, что существуют теории, согласно которым не исключается роль *Helicobacter pylori* как этиологического фактора в развитии опухолей лимфоидной ткани за счет инициации и активации В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Кроме того, при проведении эрадикационной терапии нередко наблюдается ремиссия [13].
8. Фовеолярно-гиперпластические полипы всех отделов желудка.
9. Ксантомы всех отделов желудка, причем, нередко в литературных публикациях описывается сочетание ксантом с ранним раком желудка. Объяснением данному факту может служить механизм формирования ксантомы через атрофию слизистой с последующей локальной гиперплазией эпителиоцитов и внутриклеточным накоплением липидов, являющимся признаком дистрофии.

Относительно эрозивного процесса в желудке Киотская классификация приводит достаточно неожиданные данные – «плоские» эрозии, эрозии на «приподнятом основании», а также гематин являются достаточно частыми находками по окончании курса эрадикации. Отчасти данный факт можно объяснить так называемым «синдромом рикошета» на фоне отмены ингибиторов протонной помпы, а также ухода бактерии. Дополнительным «go-home» симптомом является картографическая эритема желудка, формирующаяся из диффузной эритемы на фоне эрадикации.

Кроме того, согласно Киотской классификации, определение высокого риска развития рака желудка осуществляется при обнаружении 4-х и более принципиально важных параметров хронического хеликобактерного гастрита, среди которых: диффузная гиперемия, утолщение складок, нодулярная гиперплазия, а по мере прогрессирования – атрофия и кишечная метаплазия [10, 14].

При эндоскопическом осмотре в узком спектре света с увеличением определяется неправильная микроструктура поверхности с уменьшением выраженности капиллярной сети. В теле желудка субэпителиальный капиллярный рисунок имеет вид пчелиных сот без коллекторных венул, в антральном отделе нормальный субэпителиальный капиллярный рисунок на фоне воспалительных изменений, как правило, не определяется. Оценка ямочного рисунка осуществляется в соответствии с классификацией Таhара и соавторов и, как правило, выявляются 2-й и 3-й типы (ямки неправильной формы с эритемой вокруг за счет расширения капилляров и тубулярные ямки с закрученными капиллярами). Выраженность воспалительных изменений, в свою очередь, напрямую коррелирует с изменением выводных протоков желез – их расширение является признаком интенсивной воспалительной реакции [6].

Кроме того, важно отметить, что согласно Сиднейской системе, существует 2 фенотипа хронического хеликобактерного гастрита: классический антральный и фундальный (мультифокальный). Топографическое подразделение связано с выявленной зависимостью между локализацией воспалительного процесса и конечным его исходом – в 1% случаев антрального хеликобактерного гастрита образуются дуоденальные язвы без риска развития рака желудка [13].

По мере прогрессирования неатрофического фундального (мультифокального) хеликобактерного гастрита происходит окончательное разрушение железистых структур слизистой и нарастание воспалительных изменений на фоне уреазной активности бактерии, проводящее к инициации фиброза и развитию атрофии слизистой оболочки желудка. Характерным эндоскопическим критерием развития хронического атрофического хеликобактерного гастрита является обнаружение очагов атрофии любой локализации, по

мере прогрессирования имеющих отчетливую тенденцию к мультифокальному распространению. Риск развития аденокарциномы при данном виде гастрита составляет 0,3-1,0% [15]. Осмотр в узком спектре света при увеличении позволяет верифицировать в участках атрофии утрату правильного субэпителиального рисунка и ямочного паттерна. Кроме того, характерным для прогрессирования атрофических изменений в теле является процесс антрализации - смена фовеолярного типа микрорисунка на гребневидный или желобоватый, наиболее характерный для антрального отдела. Однако важно отметить, что эндоскопическая диагностика в большинстве случаев остается лишь промежуточным звеном в констатации хронического хеликобактерного атрофического гастрита, поскольку визуальная оценка распространенности и выраженности атрофических изменений остается субъективной и от того недостаточно достоверной [16]. Постановка диагноза осуществляется на основании данных эзофагогастродуоденоскопии, лабораторной верификации (серологическая диагностика крови и кала и дыхательный уреазный тест) и заключения патоморфолога. Кроме того, возможно исследование сывороточного пепсиногена [6, 17].

Крайне важно отметить, что причиной развития атрофии, относящейся к предраковым процессам, является не только хеликобактерный, но и аутоиммунный гастрит, характеризующийся утратой париетальных и главных клеток без разрушения желез с замещением клеточных элементов фундальных желез тубулярными железистыми структурами щеечных мукоцитов и формированием так называемой «слизистой метаплазии» [18]. В патогенезе аутоиммунного гастрита на фоне снижения функциональной активности главных и париетальных клеток происходит значительное уменьшение секреции пепсиногена, соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла с последующим нарастанием секреторной активности клеток-стимуляторов – G-клеток, продуцирующих гастрин, и ECL-клеток, секретирующих гистамин, с повышением уровня гастрина до 350 пг/мл и выше [19, 20]. По причине описанных механизмов аутоиммунный атрофический гастрит является предраковым процессом для нейроэндокринных опухолей I типа - карциноида из ECL-клеток - за счет гиперплазии последних на фоне гипергастринемии. Аутоиммунный атрофический гастрит также является предраком для аденокарциномы, развивающейся из главных клеток, и диффузного рака желудка за счет заселения слизистой оболочки кишечной флорой в условиях анацидности с нарушением обмена нитратов и переводом последних в нитриты – канцерогены 1 порядка [21, 22]. По причине формирующейся анацидности, пациентам с аутоиммунным гастритом противопоказан прием ингибиторов протонной помпы. Этиология аутоиммунного атрофического гастрита считается многофакторной, но до конца остается неизвестной. Согласно существующим исследованиям, патология является проявлением системного аутоиммунного процесса. Встречается более чем у трети больных с аутоиммунным тиреоидитом, также выявляется при болезни Грейвса, диабете I типа, болезни Аддисона, витилиго, миастении Гравис, первичной яичниковой недостаточности. Кроме того, не исключается роль *Helicobacter pylori* в качестве триггерного механизма в запуске аутоиммунной реакции через механизмы молекулярной мимикрии, цитотоксичности и микрохимеризма. Нередко тесты на обнаружение бактерии остаются отрицательными, однако, в ряде случаев возможно ассоциированное или конкурентное течение аутоиммунного гастрита тела желудка с хеликобактерным гастритом антрального отдела – так называемый «микст-гастрит». Кроме того, аутоиммунный гастрит сопровождается развитием гиперхромной B12-дефицитной анемии, манифестирующей спустя 5-6 лет с момента заболевания и осложняющейся при отсутствии лечения фуникулярным миелозом спинного мозга с развитием пернициозной злокачественной анемии [23]. Эндоскопически данный вид гастрита характеризуется изолированной очаговой или диффузной атрофией тела желудка, у ряда больных изменения обнаруживаются и в проксимальных отделах. В слизистой антрума, как правило, не вовлеченной в патологический процесс, выявляется исключительно воспалительная реакция. При лабораторной диагностике у 95% больных обнаруживаются аутоантитела к париетальным клеткам, в 50% - к внутреннему фактору

Кастла. Конечным диагностическим звеном, как и при хеликобактерном атрофическом гастрите, становится патоморфологическое заключение [24].

Ключевая цель гистологического исследования при обнаружении атрофических изменений слизистой желудка отводится прогнозированию рисков и констатации текущего на момент диагностики процесса для каждого конкретного пациента [25]. Общепринятым протоколом, широко применяемым на территории России, является Сиднейский протокол, предполагающий неприцельное взятие биоптатов минимум из 4 точек с отдельной маркировкой образцов и позволяющий унифицировать обнаруженные морфологические изменения, такие как: воспаление, атрофия и метаплазия. Забор гистологического материала проводится по большой и малой кривизне – 2 биоптата из тела, 2 - из антрума. Также ряд авторов рекомендует дополнительный забор материала из угла желудка (1 биоптат), однако, информативность биопсии из данной локализации многими ставится под сомнение [26]. Применение указанного протокола достаточно достоверно в обнаружении *Helicobacter pylori* и выявлении выраженности воспаления, однако, практически исключает оценку распространенности атрофии. По литературным данным, метод чувствителен исключительно для определения атрофического процесса в теле желудка, в то время как недостоверен для верификации очаговой атрофии, кроме того, оценка морфологических изменений в теле и антральном отделе осуществляется раздельно. Данный факт определяет ключевой недостаток метода – отсутствие четких критериев стратификации рисков развития рака желудка, а также признаков регресса воспаления и атрофии, констатация которого стала особенно важно после появления данных об обратимости атрофии после эрадикации. Ряд авторов, с целью решения данной проблемы, рекомендует к использованию расширенные протоколы – 12 неприцельных биопсий у пациентов без факторов риска с уменьшением количества биоптатов по мере увеличения рисков, однако, и подобный подход не исключает пропуск очаговых изменений [27].

Необходимость разработки нового подхода в прогнозировании рисков развития рака желудка у каждого конкретного пациента привела к созданию и внедрению в клиническую практику гистологической системы верификации стадии гастрита «OLGA» (Operative Linkfor Gastritis Assessment). На основании данного протокола осуществляется интегральная оценка выраженности атрофии в теле и антральном отделе желудка по баллам для каждого полученного биоптата с учетом топографического распределения. Риск развития аденокарциномы прямо пропорционален выраженности и распространенности атрофии и чаще всего соответствует III и IV баллам. Забор биопсийного материала осуществляется в количестве минимум 5 биоптатов – 3 из антрального отдела, 2 из тела; также допускается вариант – по 2 биоптата из тела и антрума, 1 из угла желудка.

Важно отметить, что основной недостаток системы «OLGA» заключается в субъективности и вариабельности оценки атрофии в одном и том же биоптате разными гистологами, в связи с чем использование атрофических изменений в качестве единственного и ключевого прогностического фактора является недостаточным. По данной причине экспертами была предложена дополнительная модифицированная шкала «OLGIM» (Operative Linkfor Intestinal Metaplasia), нацеленная на определение распространенности кишечной метаплазии в 5 биоптатах слизистой желудка (по 2 из большой и малой кривизны – антрум и тело, 1 биоптат – угол желудка) и позволяющая осуществлять более детальный и достоверный отбор пациентов в группы высокого риска развития рака желудка [28]. Это проводится с целью дальнейшего прицельного динамического мониторинга, поскольку известно, что риск развития аденокарциномы на фоне кишечной метаплазии возрастает в 2,5 раза в сравнении с общей популяцией [29].

Важно отметить, что формирование кишечной метаплазии представляет собой предпоследний потенциально обратимый этап каскада Корреа и отражает адаптационные механизмы слизистой желудка в ответ на прогрессирующую атрофию с утратой желез и присоединение гастроудоденального рефлюкса в качестве фонового процесса путем

трансдифференцировки зрелых клеток. Известно, что кишечная метаплазия подразделяется на 3 основных типа:

- полная (I тип) или тонкокишечноподобная характеризуется появлением клеток Панета и бокаловидных клеток, секретирующих только сиаломуцины, причем тонкокишечный эпителий не склонен к малигнизации;
- неполная (II тип) или толстокишечноподобная представляет переходный этап метаплазии, в котором бокаловидные клетки помимо сиаломуцинов начинают секретировать сульфомуцины;
- неполная (III тип) или толстокишечноподобная характеризуется активной секрецией бокаловидными клетками сульфомуцинов с исчезновением клеток Панета и расширением желез. Данный вид метаплазии обладает наиболее высоким риском развития дисплазии и малигнизации.

Эндоскопически в белом свете кишечная метаплазия визуализируется в виде небольших серо-белых слегка приподнятых над слизистой бляшек, формирующих неровную поверхность. К уточняющим методам визуализации метапластического процесса относится хромоскопическое исследование с индигокармином, позволяющее осуществить четкую дифференцировку патологических очагов, а также осмотр в узком спектре света с увеличением, позволяющий обнаружить ворсинчатую или линейную микроструктуры поверхности и специфический для кишечной метаплазии признак – серо-голубые гребни (Lightbluecrest) [30, 31].

Важно отметить, что маркером повышенного риска развития рака желудка в большей степени является не тип кишечной метаплазии, а распространенность зоны замещения желудочного эпителия, причем объем кишечной метаплазии в 20% и более свидетельствует о высоком риске развития аденокарциномы. Кроме того, в случае развития аденокарциномы на фоне кишечной метаплазии, дифференцировка последней на типы в слизистой, окружающей опухоль, исчезает.

Наиболее частая локализация кишечной метаплазии – антральный отдел желудка, однако, существует механизм замены фундальных желез пилорическими с инициацией процесса антрализации проксимальных отделов желудка. Данный вид метаплазии именуется псевдопилорической или SPEM-метаплазией (Spasmolytic Polypeptid-Expressing Metaplasia) и четко связан с контаминацией *Helicobacter pylori* [32]. Более того, на фоне эрадикационной терапии нередко происходит миграция бактерии в проксимальные отделы желудка с последующей долгосрочной колонизацией участков SPEM-метаплазии. Последние макроскопически представляют собой нежные белесые приподнятые бляшки, ограниченно расположенные в проксимальных отделах желудка. На сегодняшний день известно, что псевдопилорическая метаплазия тесно связана с процессом канцерогенеза, однако, существует ряд спорных данных. Согласно одним, в пределах SPEM-метаплазии имеется морфологический фенотип бруннеровых желез, в связи с чем, процесс представляет собой предшествующий кишечной метаплазии этап и является пренеопластическим для кишечного типа рака [33]. Согласно другим данным, псевдопилорическая метаплазия является самостоятельным «образованием», являющимся предраком для аденокарциномы некишечного типа и имеющим связь с раком, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр [34]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, четких рекомендаций по эндоскопической диагностике SPEM-метаплазии не разработано.

Касательно морфологической диагностики атрофии и метаплазии, многочисленные сравнительные клинические исследования продемонстрировали очевидное преимущество в определении группы риска развития рака желудка систем «OLGA» и «OLGIM» перед Сиднейским протоколом, однако, на сегодняшний день широкого внедрения на территории России система еще не получила. Также важно отметить, что применение эндоскопического оборудования экспертного уровня существенно продвинуло специальность в диагностике атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка, допустив отказ от множественных биопсий в пользу прицельности последних. Кроме того, использование

режима NBI с близким фокусом позволяет осуществить достоверную эндоскопическую оценку стадии атрофических изменений (EGA – endoscopicgastricatropy) без гистологической верификации в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto, согласно которой ключевое место в диагностике отводится определению эндоскопической атрофической границы, подразделяющейся на закрытый и открытый тип. По мере распространения процесса от закрытого типа к открытому осуществляется градация стадии атрофии с увеличением риска развития аденокарциномы от EGAI (C1, C2) слабовыраженной до EGAI (C3, O1) умеренной и EGAI (O2, O3) тяжелой, причем результаты достойно коррелируют с Сиднейским протоколом и системой «OLGA». Также существует модифицированная классификация Kimura-Takemoto, в соответствии с которой оценка границы атрофических изменений осуществляется по точкам, определяемым Сиднейским протоколом для взятия биопсии. Градация изменений соответствует 4 стадиям: C1 – антральный атрофический гастрит, C2 – с преобладанием атрофии в антруме, C3 – с преобладанием атрофии в теле и последняя стадия – пангастрит [35].

Для эндоскопической оценки метаплазии (EGGIM – endoscopic gradation of gastrointestinal metaplasia) осуществляется прицельный увеличительный осмотр в узком спектре слизистой пяти областей (антральный отдел и тело по большой и малой кривизне и угол желудка) [36]. При этом определяют степень метаплазии по баллам с увеличением риска развития рака по возрастанью: 0 баллов – отсутствие кишечной метаплазии, 1 балл – фокусы менее 30% поверхности, 2 балла – диффузная кишечная метаплазия более 30% слизистой желудка. Проведенные исследования констатировали высокую результативность метода в прогнозировании групп высокого риска и соответствие его показателям Сиднейского протокола и системы «OLGIM» [37, 38].

Самым серьезным, а также заключительным предраковым этапом каскада Корреа, предшествующим формированию аденокарциномы, является дисплазия, представляющая собой интраэпителиальное неопластическое поражение без признаков стромальной инвазии любой макроскопической структуры. Согласно ВОЗ, характерными и ключевыми признаками дисплазии являются: клеточная атипия, нарушение дифференцировки клеток и дезорганизация структуры слизистой оболочки [29]. Вопрос классификации процесса на сегодняшний день остается открытым и, более того, спорным. В соответствии с макроскопической картиной, возвышающееся образование именуется аденомой (в рамках предрака желудка это тубулярная аденома и аденома кишечного типа), плоское или западающее – дисплазией [39]. Градация выраженности диспластических изменений осуществляется по двум степеням: низкой и высокой степени, причем последняя рассматривается в качестве рака *in situ* в соответствии с Венской классификацией:

- 1) отсутствие дисплазии;
- 2) неопределенная дисплазия/неоплазия;
- 3) неинвазивная неоплазия низкой степени (аденома/дисплазия слабой степени);
- 4) неинвазивная неоплазия высокой степени (аденома/дисплазия тяжелой степени, неинвазивная карцинома, подозрение на инвазивную карциному);
- 5) инвазивная неоплазия (внутрислизистая карцинома, карцинома с подслизистой или глубокой инвазией).

Процесс, как правило, формируется в пределах зоны кишечной метаплазии, чаще всего в антральном отделе, но при распространенной метапластической атрофии может обнаруживаться в любом отделе, причем, низкой степени – в пределах участков полной метаплазии, высокой степени – в пределах неполной. Кроме того, важно понимать, что в рамках понятий «дисплазия низкой степени» и «дисплазия высокой степени» не предполагается этапность перехода от одного к другому [40]. Изначально представлены 2 разных клон клеток, одни характеризуются меньшими диспластическими изменениями, другие – большими. По мере прогрессирования фоновых процессов на смену клонов клеток с дисплазией низкой степени через механизмы клеточной гибели приходят клоны клеток, характеризующихся диспластическими изменениями высокой степени [41].

При эндоскопической диагностике в пределах участков кишечной метаплазии обнаруживаются возвышающиеся (тубулярная аденома), западающие или плоские (дисплазия) очаги, характеризующиеся относительно достоверными специфическими признаками. При использовании увеличительной эндоскопии в прицельном осмотре ямочного рисунка чаще всего обнаруживаются ворсинчатые полигональные ямки или ямки в виде сетки, что в соответствии с классификацией Sakaki соответствует CD и D типам, причем сглаживание ямок прогрессивно повышает вероятность существования фокусов тяжелой дисплазии и раннего рака. Кроме того, в диагностике очагов с дисплазией низкой степени обнаруживается полиморфизм ямок с сохранением регулярности, в очагах с дисплазией высокой степени принципиально важное значение имеют три ключевые характеристики: нерегулярность микрососудистого рисунка, нерегулярность ямочного рисунка и наличие демаркационной линии [42]. При этом обнаружение указанных критериев является признаком как дисплазии высокой степени, так и аденокарциномы. Касательно прицельной диагностики аденом, макроскопически чаще имеющих вид стелющихся полиповидных образований различного размера, при осмотре в узком спектре света с увеличением критерием крайней выраженности диспластических изменений является появление внутриклеточного индикатора дистрофического процесса, так называемой белой матовой субстанции (Whiteopaquesubstance), представляющей собой патологическое накопление липидов [41, 43].

В целом диагностика предраковых заболеваний желудка представляет собой крайне трудоемкий раздел, все еще имеющий открытые и полемичные вопросы. Во многом трудности связаны с неравномерным оснащением современным оборудованием, отсутствием единого патоморфологического подхода и накоплением достаточного клинического опыта в исключительно экспертных эндоскопических центрах. Более того, существующий протокол MAPSII (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach) диагностического мониторинга больных с предраковыми заболеваниями нацелен на использование хромоэндоскопического оборудования высокого разрешения, которым большинство клиник страны все еще не обладает. Согласно MAPSII, первый этап включает эндоскопическое исследование в режиме ZOOM+NBI с прицельной (таргетированной) биопсией, либо минимум из 4 стандартных точек (по 2 биоптата из тела и антрального отдела по большой и малой кривизне желудка). При выявлении *Helicobacter pylori*, терапией первой линии является эрадикация в течении 14 дней [13]. При обнаружении атрофического гастрита и кишечной метаплазии осуществляется оценка выраженности последних в соответствии с применяемой системой (OLGA, OLGIIM, EGA, EGGIM). При обнаружении слабой атрофии в антральном отделе без кишечной метаплазии, а также в случаях кишечной метаплазии в антруме или теле без отягощенного семейного анамнеза и контаминации бактериями, пациенты в мониторинг не включаются. При наличии кишечной метаплазии тела или антрального отдела желудка с отягощенным анамнезом, персистенцией *Helicobacter pylori* и аутоиммунным гастритом, а также распространенной атрофии и метаплазии без семейного анамнеза каждые 3 года осуществляется эндоскопический контроль экспертного уровня с прицельной биопсией нерегулярных областей. При верификации распространенной атрофии и метаплазии у больных с отягощенным анамнезом аналогичный мониторинг выполняется каждые 1-2 года [44]. В случае патоморфологического обнаружения диспластических изменений с видимым образованием выполняется резекция процесса (EMR, ESD) с проведением окончательного стадирования и последующим мониторингом каждый год [45]. При отсутствии видимого образования, но обнаружении дисплазии высокой степени контроль выполняется через 6 месяцев, при дисплазии низкой степени – через 12 месяцев. При повторном отсутствии видимого патологического участка осуществляется рестадирирование гастрита с корректировкой дальнейшего динамического мониторинга [37].

Таким образом, становится очевидно, что во многом диагностический успех определяется крайне объективным фактором – уровнем оснащенности эндоскописта. Частое

несоответствие имеющегося оборудования текущим тенденциям, казалось бы, способно препятствовать своевременному обнаружению предраковых процессов. Однако всегда необходимо помнить о присутствии в арсенале эндоскописта возможности обеспечения дополнительного гистологического исследования, достоверно проливающего свет на происходящие в желудке процессы. В связи с этим, сотрудничество с патоморфологами – один из самых важных факторов, способных укрепить и совершенствовать диагностический потенциал эндоскописта в обнаружении и профилактике предраковых заболеваний желудка.

Список литературы:

1. Ghosn Y., Kamareddine M.H., Tawk A., Ayash N.B., Ayash H.B., Mokamer N., Yared R., Aoun M., Khoury S., Cortas G., Jabbour G., Bedran K., Farhat S. Analysis of Gastric and Duodenal Biopsy Results in Patients Presenting With Dyspepsia: A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Sep 9. 6(1). e000330. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000330.
2. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the world wide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. 47(7). 868-876.
3. Plummer M., Franceschi S., Vignat J. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer.* 2014. 136. 487-490.
4. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019 Sep 15. 11(9). 665–678. Published online 2019 Sep 15. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665.
5. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriya Y. et al. Prevention of gastric cancer: eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18. 1699. DOI -10.3390/ijms18081699.
6. Holleczeck B., Schöttker B., Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int. J. Cancer.* 2020 May 15. 146(10). 2773-2783. doi: 10.1002/ijc.32610. Epub 2019 Aug 29.
7. Gupta S., Tao L., Murphy J.D. et al. Race/ethnicity-, socioeconomic status-, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. *Gastroenterology.* 2019. 156. 59-62.
8. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech.* 2017. 10. 89-104.
9. Sugano K., Tack J. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015. 64. 1353-1367.
10. Yagi K. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002 Jan. 17(1). 39-45.
11. Jeong C.Y., Kim N., Lee H.S., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J-W., Lee D.H. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J. Gastroenterol.* 2019 Jul. 74(1). 17-29. English. Published online Jul 26, 2019. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.1.17>.
12. Niknam R., Manafi A., Maghbool M., Kouhpayeh A., Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth. J. Med.* 2015. 73. 236-41.
13. Peng F.B., Graham D.Y., Tan M.C. *Helicobacter pylori*: An Update. IDSE. Infected disease special edition. APRIL 24, 2020.
14. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J. Gastroenterol.* Feb 7, 2020. 26(5). 466-477. Published online Feb 7, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.466.
15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018. 68(6). 394-424.

16. Niknam R., Manafi A., Fattahi M.R., Mahmoudi L. The association between gastric endoscopic findings and histologic premalignant lesions in the Iranian rural population. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94. e 715.
17. Mahmoudi L., Sharifzadeh F., Mousavi S., Pourabbas B., Niknam R. Susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: Comparison of E-test and disk diffusion for metronidazole and mutations in *rdxA* gene sequences of *Helicobacter pylori* strains. *Trend sin Pharm. Sci.* 2015. 1. 235-42.
18. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The Changing Face of Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: An Updated Comprehensive Perspective. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar. 18(3). 215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011. Epub 2019 Jan 11.
19. Parrish C.R. Chronic Atrophic Gastritis: Don't Miss These Nutritional Deficiencies. *Practical Gastroenterology*. April 2020. p. 34-39.
20. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. 10. e0142080.
21. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep. 68(9). 1545-1575.
22. Gluckman C.R., Metz D.C. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current Gastroenterology Reports*. 2019. 21. 13.
23. Wang H., Li L., Qin L.L. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2018. Issue 3. Art. No.: CD004655.
24. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J. Gastroenterol.* 2017 January 28. 23(4). 563-572.
25. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. February 2017. 112 (2). 212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
26. Yang Y.X., Brill J., Krishnan P. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology*. 2015. 149. 1082-1087.
27. Hassan T.M.M., Al-Najjar S.I., Al-Zahrani I.H., Alanazi F.I.B., Alotibi M.G. *Helicobacter pylori* chronic gastritis up dated Sydney grading in relation to endoscopic finding sand H. pylori Ig G antibody: diagnostic methods. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2016 Oct-Dec. 4(4). 167-174. Published on line 2016 Mar 24. doi: 10.1016/j.jmau.2016.03.004.
28. Vance R.B.Jr., Kubiliun N., Dunbar K.B. How do we manage gastric intestinal metaplasia? A survey of clinical practice trends for gastrointestinal endoscopists in the United States. *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61. 1870-1878. doi: 10.1007/s10620-016-4107-4. Epub 2016 Mar 17.
29. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H., Meng L., Wang X., Xu Y., Zhao J., Lu. B. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Scientific Reports*. volume 9. Article number: 14909 (2019) Published: 17 October 2019.
30. Muto M., Yao K., Uedo N. et. al. Magnifying endoscopy simple diagnostical go rithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Digestive Endoscopy*. 2016. 28. 379-393.
31. Buxbaum J.L., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M. et al. Narrow-band imaging versus white light vs mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest. Endosc.* 2017. 86. 857-865.
32. Sáenz J.B., Vargas N., Mills J.C. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows *Helicobacter Pylori* to Expand Its Intra-gastric Niche. *Gastroenterology*. 2019 Jan. 156(1). 160-174. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.050. Epub 2018 Oct 1.
33. Vange P., Bruland T., Bakke I. The cytoprotective protein clusterin is over expressed in hypergastrinemic rodent models of oxyntic preneoplasia and promotes gastric cancer cell survival. *PLoS ONE*. September 13. 2017. 12(9). 0184514. DOI: 10.1371/journal.pone.0184514.

34. Aasarod K.M., Waldum H.L., Stunes A.K., Sandvik A.K., Flatberg A., Mjones P., Syversen U., Bakke I., Fossmark R. Gastric Corpus Mucosal Hyperplasia and Neuroendocrine Cell Hyperplasia, but not Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia, Is Prevented by a Gastrin Receptor Antagonist in H+/K+ATPase Beta Subunit Knockout Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 927. doi:10.3390/ijms21030927.
35. Quach D.T., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy According to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin. Endosc.* 2019 Jul. 52(4). 321-327. Published on line 2019 Jul 22. doi: 10.5946/ce.2019.072.
36. Gawron A.J., Shah S.C., Altayar O. et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia - natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology.* 2020. 158. 705-731.
37. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) and Sociedade Port. Endoscopy. 2019. 51(4). 365-388.
38. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., Castro R., Libânio D., Galli G., Lahner E., Di Giulio E., Annibale B., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy.* 21 Dec 2018. 51(6). 515-521. DOI: 10.1055/a-0808-3186.
39. Lee S.W. Diagnosis and management of gastric polyps. *Korean J. Med.* 2016. 90. 307-312.
40. Niknam R., Manafi A., Taghavi S.A. Relationship between Helicobacter Pylori infection and gastric dysplasia: Results from histology of gastric samples in the South of Iran. *J. Med. Sci.* 2019 Jun 2. 39. 177-81. Available from: <http://www.jmedscindmc.com/text.asp?2019/39/4/177/261575>.
41. Sung J.K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* 2016. 31(2). 201-209. Published on line: February 26, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
42. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J.W., Choe J-Y. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019; 25(4): 469-484 Published online Jan 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
43. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J., Choe J-Y.. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019. 25(4). 469-484. Published online Jan. 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
44. Gupta S., Li D., Serag H.B., Davitkov P., Altayar O., Sultan S., Falck-Ytter Y., Mustafa R.A. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology.* February 2020. 158(3). 693-702. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.
45. Banks M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019. 1. 1-31. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126.

References:

1. Ghosn Y., Kamareddine M.H., Tawk A., Ayash N.B., Ayash H.B., Mokamer N., Yared R., Aoun M., Khoury S., Cortas G., Jabbour G., Bedran K., Farhat S. Analysis of Gastric and Duodenal Biopsy Results in Patients Presenting With Dyspepsia: A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Sep 9. 6(1). e000330. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000330.
2. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the world wide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. 47(7). 868-876.

3. Plummer M., Franceschi S., Vignat J. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer*. 2014. 136. 487-490.
4. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2019 Sep 15. 11(9). 665–678. Published online 2019 Sep 15. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665.
5. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriya Y. et al. Prevention of gastric cancer: eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. 18. 1699. DOI -10.3390/ijms18081699.
6. Hollecze B., Schöttker B., Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int. J. Cancer*. 2020 May 15. 146(10). 2773-2783. doi: 10.1002/ijc.32610. Epub 2019 Aug 29.
7. Gupta S., Tao L., Murphy J.D. et al. Race/ethnicity-, socioeconomic status-, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. *Gastroenterology*. 2019. 156. 59-62.
8. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017. 10. 89-104.
9. Sugano K., Tack J. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015. 64. 1353-1367.
10. Yagi K. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002 Jan. 17(1). 39-45.
11. Jeong C.Y., Kim N., Lee H.S., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J-W., Lee D.H. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J. Gastroenterol*. 2019 Jul. 74(1). 17-29. English. Published online Jul 26, 2019. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.1.17>.
12. Niknam R., Manafi A., Maghbool M., Kouhpayeh A., Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth. J. Med*. 2015. 73. 236-41.
13. Peng F.B., Graham D.Y., Tan M.C. *Helicobacter pylori*: An Update. IDSE. Infected disease special edition. APRIL 24, 2020.
14. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J. Gastroenterol*. Feb 7, 2020. 26(5). 466-477. Published online Feb 7, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.466.
15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018. 68(6). 394-424.
16. Niknam R., Manafi A., Fattahi M.R., Mahmoudi L. The association between gastric endoscopic findings and histologic premalignant lesions in the Iranian rural population. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94. e 715.
17. Mahmoudi L., Sharifzadeh F., Mousavi S., Pourabbas B., Niknam R. Susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: Comparison of E-test and disk diffusion for metronidazole and mutations in *rdxA* gene sequences of *Helicobacter pylori* strains. *Trend sin Pharm. Sci*. 2015. 1. 235-42.
18. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The Changing Face of Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: An Updated Comprehensive Perspective. *Autoimmun. Rev*. 2019 Mar. 18(3). 215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011. Epub 2019 Jan 11.
19. Parrish C.R. Chronic Atrophic Gastritis: Don't Miss These Nutritional Deficiencies. *Practical Gastroenterology*. April 2020. p. 34-39.
20. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. 10. e0142080.
21. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep. 68(9). 1545-1575.

22. Gluckman C.R., Metz D.C. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current Gastroenterology Reports*. 2019. 21. 13.
23. Wang H., Li L., Qin L.L. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2018. Issue 3. Art. No.: CD004655.
24. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J. Gastroenterol.* 2017 January 28. 23(4). 563-572.
25. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. February 2017. 112 (2). 212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
26. Yang Y.X., Brill J., Krishnan P. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology*. 2015. 149. 1082-1087.
27. Hassan T.M.M., Al-Najjar S.I., Al-Zahrani I.H., Alanazi F.I.B., Alotibi M.G. *Helicobacter pylori* chronic gastritis up dated Sydney grading in relation to endoscopic finding and H. pylori Ig G antibody: diagnostic methods. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2016 Oct-Dec. 4(4). 167-174. Published on line 2016 Mar 24. doi: 10.1016/j.jmau.2016.03.004.
28. Vance R.B.Jr., Kubiliun N., Dunbar K.B. How do we manage gastric intestinal metaplasia? A survey of clinical practice trends for gastrointestinal endoscopists in the United States. *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61. 1870-1878. doi: 10.1007/s10620-016-4107-4. Epub 2016 Mar 17.
29. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H., Meng L., Wang X., Xu Y., Zhao J., Lu. B. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Scientific Reports*. volume 9. Article number: 14909 (2019) Published: 17 October 2019.
30. Muto M., Yao K., Uedo N. et. al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Digestive Endoscopy*. 2016. 28. 379-393.
31. Buxbaum J.L., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M. et al. Narrow-band imaging versus white light vs mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest. Endosc.* 2017. 86. 857-865.
32. Sáenz J.B., Vargas N., Mills J.C. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows *Helicobacter Pylori* to Expand Its Intra-gastric Niche. *Gastroenterology*. 2019 Jan. 156(1). 160-174. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.050. Epub 2018 Oct 1.
33. Vange P., Bruland T., Bakke I. The cytoprotective protein clusterin is over expressed in hypergastrinemic rodent models of oxyntic preneoplasia and promotes gastric cancer cell survival. *PLoS ONE*. September 13. 2017. 12(9). 0184514. DOI: 10.1371/journal.pone.0184514.
34. Aasarod K.M., Waldum H.L., Stunes A.K., Sandvik A.K., Flatberg A., Mjones P., Syversen U., Bakke I., Fossmark R. Gastric Corpus Mucosal Hyperplasia and Neuroendocrine Cell Hyperplasia, but not Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia, Is Prevented by a Gastrin Receptor Antagonist in H+/K+ATPase Beta Subunit Knockout Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 927. doi:10.3390/ijms21030927.
35. Quach D.T., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy According to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin. Endosc.* 2019 Jul. 52(4). 321-327. Published on line 2019 Jul 22. doi: 10.5946/ce.2019.072.
36. Gawron A.J., Shah S.C., Altayar O. et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia - natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology*. 2020. 158. 705-731.
37. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) and Sociedade Port. Endoscopy. 2019. 51(4). 365-388.
38. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., Castro R., Libânio D., Galli G., Lahner E., Di Giulio E., Annibale B., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia

- (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 21 Dec 2018. 51(6). 515-521. DOI: 10.1055/a-0808-3186.
39. Lee S.W. Diagnosis and management of gastric polyps. *Korean J. Med.* 2016. 90. 307-312.
40. Niknam R., Manafi A., Taghavi S.A. Relationship between *Helicobacter Pylori* infection and gastric dysplasia: Results from histology of gastric samples in the South of Iran. *J. Med. Sci.* 2019 Jun 2. 39. 177-81. Available from: <http://www.jmedscindmc.com/text.asp?2019/39/4/177/261575>.
41. Sung J.K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* 2016. 31(2). 201-209. Published on line: February 26, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
42. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J.W., Choe J-Y. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019; 25(4): 469-484 Published online Jan 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
43. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J., Choe J-Y.. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019. 25(4). 469-484. Published online Jan. 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
44. Gupta S., Li D., Serag H.B., Davitkov P., Altayar O., Sultan S., Falck-Ytter Y., Mustafa R.A. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. February 2020. 158(3). 693-702. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.
45. Banks M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019. 1. 1-31. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМИ НАБЛЮДЕНИЯМИ

doi : 10.52485/19986173_2021_1_117

УДК: 616.831-008.6-053.3-056.7

¹Батаева Е.П., ¹Игнатьева А.В., ²Казанцева А.Н., ²Молчанова Т.С.

СИНДРОМ ШТУРГЕ–ВЕБЕРА–КРАББЕ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Краевая детская клиническая больница, 672000, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме: В предлагаемой статье представлен современный обзор литературы, освещающий малоизвестное заболевание у детей – синдром Штурге-Вебера. Обзор проиллюстрирован клиническим примером редкой бисимптомной формы указанного синдрома, проявившейся левосторонней гемангиомой кожи лица и шеи, наличием кальцинатов в веществе головного мозга на стороне, противоположной от сосудистой опухоли, характерных судорожных приступов по типу «джексоновских припадков», начинающихся также на стороне, противоположной кожным проявлениям.

Ключевые слова: синдром Штурге–Вебера, судорожный синдром, гемангиома, ангиоматоз, кальцинаты, ребенок.

¹Bataeva E.P., ¹Ignatyeva A.V., ²Kazantseva A.N., ²Molchanova T.S.

SYNDROME OF STURGE-WEBER-KRABBE: A SCIENTIFIC REVIEW AND A CLINICAL OBSERVATION

¹Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;

²Regional children's clinical hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, Russia, 672000

Summary: The proposed article presented a contemporary literature review of the obscure disease in children - Sturge-Weber syndrome. The review is illustrated by a clinical example of a rare bisymptomatic form of this syndrome manifested by left-sided hemangioma of the skin of the face and neck, the presence of calcifications in the brain matter on the side opposite to the vascular tumor, characteristic convulsive seizures of the "Jacksonian seizures" type, starting also on the side opposite to the cutaneous manifestations.

Key words: Sturge-Weber syndrome (SWS), convulsive syndrome, hemangioma, angiomatosis, calcinates, child.

Синдром Штурге–Вебера (энцефало-тригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера, невоидная аменция) – тяжелое врожденное прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением кожи, глаз, нервной системы или нейрокожный синдром, относящийся к факоматозам с ангиоматозным поражением глаз, кожи и церебральных оболочек [1]. Факоматозы – группа наследственных, прогрессирующих заболеваний, объединенных общими звеньями патогенеза, в отличие от более широкой группы нейрокожных синдромов. Распространенность синдрома невелика: 1 случай на 20 000-50 000 детей [2]. Еще в 19 веке (1879) г. английский офтальмолог W.A. Sturge описал ярко-красную капиллярную гемангиому на лице в районе иннервации третичного нерва у шестилетнего ребенка с глаукомой и судорожными припадками, начинающимися с противоположной от гемангиомы стороны. Автор считал, что неврологические проявления заболевания вторичны по отношению к невоидному поражению мозга, аналогичному на лице. Через 40 лет, в 1922 г. F. Weber отметил рентгенологические особенности заболевания, включая внутрочерепные кальцификаты у пациента с телеангиэктатическим невусом, буфтальмом и гемипарезом. В 1934 г. Krabbe описал патологоанатомическую картину заболевания. В 1937 г. Vander Hoeve включил синдром в группу факоматозов (прогрессирующих генетически детерминированных

патологий, проявляющихся полиморфными симптомами с преимущественным поражением нервной системы, кожи, органа зрения и сопровождающихся появлением различных новообразований висцеральных органов) [3].

Заболевание возникает в результате нарушения венозной канализации в зародышевом листке на 4-8-й недели внутриутробного развития. В свою очередь, известны хромосомные нарушения, описанные учеными Naugward и Bower, которые обнаружили у таких больных трисомию по 22 хромосоме в 1960 году, а в 1963 исследователи Dent, Damanty и Edward выявили лишнюю Y-хромосому у больных с характерной триадой симптомов. В свое время Päten и Styls открыли транслокацию фрагмента неизвестной хромосомы на короткое плечо хромосомы из группы D [1]. Shirley M.D. и Tang H. обнаружили связь заболевания с соматической мутацией в гене GNAQ в 9 хромосоме [2]. Среди возможных факторов, способных вызывать подобные поломки, выделяют дисфункцию щитовидной железы у женщины во время беременности, отравление химическими веществами в первом триместре, прием некоторых лекарственных препаратов, употребление алкоголя, наркотиков, курение табака, внутриутробные инфекции [1].

Клинические разделяют следующие формы синдрома Штурге-Вербера: 1. С полной триадой симптомов (ангиоматоз кожных покровов, глаукома, судорожные приступы, связанные с ангиоматозом мозговых оболочек) 2. Бисимптомные формы – сочетание ангиомы кожи с глаукомой или ангиомой мозговых оболочек. 3. Моносимптомные формы (менингеальная ангиома, ангиома кожных покровов, хориоидальная ангиома) [1]. Так же известны дополнительные симптомы заболевания, проявляющиеся со стороны ЦНС в зависимости от возраста пациента: для детей грудного периода характерны эпилепсия, гемипарез, инсультоподобные признаки; дошкольников и детей раннего школьного возраста часто беспокоят упорные головные боли, синдром дефицита внимания, плохая память; у подростков и взрослых наблюдают явные психические заболевания (депрессия) [4]. Тем не менее главным симптомом при синдроме Штурге-Вербера выступает ангиома на коже, которая имеется уже при рождении в виде «пламенеющего» невуса, расположенного чаще всего на одной стороне лица – в 70% случаях в зоне иннервации I и II ветвей тройничного нерва, у 30% детей – кожный процесс является двусторонним, а в 40% случаев невус находится только на туловище и конечностях. Только у 5% больных проявлений со стороны кожи не отмечается. Риск развития симптома при наличии какого-либо порока развития сосудов лица составляет примерно 8%. Так называемые, «винные пятна», затрагивающие всю зону иннервации V1 (глазное деление тройничного нерва), с высокой долей вероятности (78%) прогнозируют появление неврологических и/или глазных расстройств, однако риск развития глазных и/или неврологических расстройств с частичным вовлечением V1 оценивается примерно в 26%. В 52% случаев в дополнение к «винным пятнам» на коже лица присоединяются пятна, локализующиеся на других частях тела [2, 5].

Поражение глаз наблюдается у 30-70% больных, оно может быть врожденным или развиваться на втором году жизни, проявляется глаукомой, гемангиомой хориоидеи, нарушением формирования стенки капилляров конъюнктивы эписклеры и радужной оболочки, увеличением размеров роговицы [2]. Эти проявления могут быть ассоциированы только с «пламенеющим» невусом в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Глаукома развивается вследствие наличия сосудистого образования в сосочко-макулярной части, которое, кальцифицируясь, создает повышение внутриглазного давления, которое иногда выявляют случайно, при профилактических осмотрах. Повышение давления обычно невелико – до 30 мм рт. ст. Также в качестве находок у таких пациентов диагностируют сужение полей зрения, снижения его остроты, иногда определяется небольшая застойная инъекция. Невусы могут определяться на конъюнктиве, в сосудистой оболочке и в других отделах глаза. Дилатация и извитость эписклеральных сосудов может наблюдаться из-за повышения эписклерального венозного давления, приводящего к снижению градиента давления, необходимого для поддержания нормального оттока внутриглазной жидкости. Возможно преждевременное старение трабекулярной сети и шлеммова канала [6]. Глаукома

при синдроме обычно односторонняя, соответствует стороне ангиомы кожи, плохо реагирует на медикаментозную терапию, что может диктовать необходимость проведения хирургического вмешательства. Гетехромия радужки клинически определяется как нарушение пигментации радужной оболочки, охватывающей значительную часть радужки с одной или двух сторон [10,11]. Различают первичную и вторичную гетехромию в результате перенесенного ирита или иридоциклита, полную и частичную. При наличии гетехромии с более темным цветом радужки на стороне ангиомы кожи лица повышается риск развития вторичной глаукомы у пациентов. Среди реже встречающихся офтальмологических проявлений у пациентов с синдромом Штурге-Вербера были описаны нейрооптикопатия, прогрессирующая гиперметропия и интропия, аномалии сосудов конъюнктивы, радужки, сетчатки. Гибель зрительного нерва чаще всего бывает двусторонняя в результате диффузного церебрального ангиоматоза. Все другие перечисленные клинические признаки, как правило, являются проявлением хориоидальной гемангиомы [15]. Как правило, достаточно рутинного осмотра с помощью щелевой лампы (биомикроскопия), чтобы обнаружить большинство изменений у пациентов с описываемым заболеванием. У маленьких пациентов из-за невозможности контакта офтальмологическое обследование рекомендуется проводить в состоянии медикаментозного сна.

Судороги, встречающиеся в 70-90% случаях, чаще всего начинаются уже в младенчестве, реже в подростковом и взрослом возрасте. У трети детей судороги манифестируют во время любого заболевания, сопровождающегося фебрильной температурой, при этом у большинства больных в течение всей жизни отмечается предрасположенность к развитию приступов во время лихорадки вплоть до эпилептического статуса. Приступы обычно фокальные, часто по типу «джексоновского марша», могут быть вторично генерализованными. Очень характерно серийное, кластерное течение приступов, сменяющееся периодом ремиссии. У некоторых детей судороги изначально генерализованные, тонико-клонического характера, известно также достаточное количество больных с простыми парциальными приступами, а при вовлечении в патологический процесс миндалин тела перисильвиарной области наблюдаются приступы апноэ, как эквивалентов судорог. Эпилептический статус описан, как часто регистрируемое состояние при описываемом синдроме, при этом клинически в этих случаях преобладает выраженная длительная слабость в половине тела, сопровождаемая выпадением новых полей зрения, а своевременная запись ЭЭГ может выявить фокальные очаги замедления нормального ритма клеток коры, однако не регистрирует характерной эпилептиформной активности. Эпилептические припадки проявляются до 1 года у 75% младенцев, в 86% случаях – до 2 лет, до 5 лет – у 95% детей. Приступы эпилепсии могут продолжаться в течение всей жизни [7]. У части пациентов синдром может проявляться рядом судорожных приступов, а впоследствии никак не проявляться в течение нескольких месяцев и даже лет, причем без медикаментозного контроля. У 60 % пациентов судороги не купируются медикаментозным лечением и не требуют оперативного вмешательства. Эпилепсия, проявившаяся до 2 лет, чаще всего приводит к умственной отсталости, за счет отложения кальция в местах сосудистых аномалий, длительной гипоксии мозга. Часто слабоумие, как результат частых припадков, сочетается с выраженными изменениями в эмоционально-волевой сфере: злопамятность, эгоцентризм, аффективность, мстительность. У больных ухудшаются память, внимание, способность усваивать новые сведения; указанные факторы значительно осложняют процесс обучения и воспитания [8, 9, 10].

Ведущими симптомами двигательной сферы также являются пирамидные нарушения – повышение сухожильных рефлексов, гемипарезы на стороне, противоположной ангиоме лица. Мозговые ангиомы расположены в большинстве случаев на мягкой мозговой оболочке, нередко – в левой затылочной области. Описаны мозжечковые и спинальные локализации ангиом [12].

Описанная патогномоничная клиническая картина болезни не позволяет выставить окончательный диагноз без характерных патологических изменений, выявленных при

инструментальных методах исследования. КТ головного мозга более информативна для обнаружения интракраниальных кальцификатов, повторяющих форму борозд и извилин, которые чаще всего затрагивают теменно-затылочные участки коры и/или сосудистое сплетение. «Золотым стандартом» при диагностике синдрома Штурге-Вебера является магнитно-резонансная томография: определяются глиозные изменения белого вещества головного мозга в T₂-режиме, атрофия коры головного мозга, проявляющаяся расширением ипсилатерального бокового желудочка, наличие кальцификатов в конвекситальных отделах полушарий, изменения белого вещества и сосудистых сплетений [9, 13]. При МР-ангиографии не выявляются вены, либо регистрируются их расширение, извилистость, а то и запустевание. На томограммах головного мозга в участках, пораженных ангиоматозом, определяются очаги гипоперфузии коры в артериальную и венозную фазы. В режиме DWI выявляются гиперинтенсивные участки, как результат местного накопления воды и дегенерации клеток мозга. При ЭЭГ выявляют межполушарную асимметрию и эпилептические паттерны – фокальные и генерализованные. Ангиография, являясь достаточно инвазивным методом исследования, используется только в качестве прехирургической диагностики [13, 14].

В лечении необходим мультидисциплинарный подход с участием неврологов, иногда – нейрохирургов, дерматологов, офтальмологов. В первую очередь направлено на раннюю профилактику эпилептических приступов с целью предотвращения неврологического дефицита. Препаратами выбора выступают карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, топирамат, как в сочетании, так и в качестве монотерапии. Для профилактики судорожного синдрома в случае болезни отработан строгий подход к ведению больных с лихорадкой. В случае мигренозных болей – симптоматическая терапия – анальгетики. Наблюдение дерматолога позволяет своевременно ограничить распространение патологического процесса, при этом оправдано применение лазеротерапии. Используют также препараты для нормализации секреции глазной жидкости, диуретики, кислородотерапия и т.д. Хирургическое удаление мозговых гемангиом не всегда оправдано, и является методом выбора, хотя еще в 20 веке описаны случаи благоприятного исхода оперативного вмешательства [15, 16].

Прогноз заболевания сомнительный, во многом определяется фактом, сроками манифестации, частотой эпилептических припадков, эписпастов, характером офтальмологических патологических изменений, степенью распространения кожной гемангиомы.

Представляется клиническое наблюдение за ребенком раннего возраста с диагностированным синдромом Штурге–Вебера–Краббе. Девочка П., родилась от 1 беременности, 1 срочных оперативных родов в перинатальном центре г. Красноярска, выписана на 3 сутки в удовлетворительном состоянии. Беременность протекала на фоне ОРВИ на 5-6 неделе, анемии беременной легкой степени тяжести на 32 неделе (прием препаратов железа). До беременности мама страдала хроническим гастритом, панкреатитом, хроническими запорами на фоне долихосигмы, в 2017 году обнаружен вирус Эпштейн-Барр. Ребенок в возрасте 3 месяца 2 дня поступил в отделение раннего возраста № 2 ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы в состоянии средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики. На вторые сутки от момента поступления у ребенка развился судорожный синдром, в виду чего он был переведен в отделение анестезиологии и реанимации в тяжелом состоянии. Дальнейшее лечение после относительной стабилизации состояния проходило в отделении раннего возраста №1 этой же больницы. В первые трое суток судорожный синдром неоднократно повторялся, что потребовало назначения плановой противосудорожной терапии, впоследствии конвульсии были купированы. Проведен консилиум с целью уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения больного. Выставлен диагноз – ВАР ЦНС: ангиоматоз Штурге-Вебера. Вторичный менингоэнцефалит неуточненной этиологии, тяжелой степени, острое течение. Эпилепсия структурная, фокальная, вторично-генерализованные приступы. Анемия легкой степени,

смешанного генеза. Гнойный конъюнктивит, острое течение. Белково-энергетическая недостаточность 1 степени. Диагноз подтвержден: данными КТ головного мозга, МРТ головного мозга, НСГ, повторными осмотрами невролога-эпилептолога.

Состояние ребёнка в отделении раннего возраста длительное время оставалось тяжелым, за счет грубой неврологической симптоматики, судорожного, анемического синдромов, интоксикации, вегето-висцеральных расстройств. Судороги отличались четким началом на стороне, противоположной кожной ангиоме, при сохраненном сознании, и распространялись по телу в определенной последовательности сверху вниз. Девочка находилась на искусственном вскармливании в физиологическом объеме, отмечались нечастые срыгивания после приема пищи. Наблюдалось снижение аппетита, эмоциональный негативизм, бледность кожных покровов, наличие гемангиомы на левой половине шеи, лица и волосистой части головы теменной области. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительных систем изменений не выявлено. Физиологические отправления по характеру и частоте соответствуют возрасту.

В лабораторных исследованиях на протяжении периода госпитализации отмечались анемия легкой степени тяжести – Нв – от 100г/л до 105г/л; умеренный лейкоцитоз лимфоцитарного характера при поступлении: ($12,1 \times 10^9$ /л) с последующей нормализацией лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. При исследовании биохимических показателей крови, бактериальных посевов крови, мочи, кала, ликвора патологических изменений не выявлено.

Носоглоточные мазки на панель ОРВИ от 23.03.2020г.: отрицательный результат; ликвор методом ПЦР на ВПГ, ЦМВ, вирус Эпштейн-Барра: - отрицательный результат. Общий анализ ликвора: белок 1 г/л, цитоз 6 клеток, глюкоза – д2,9 ммоль/л; белок – 0,4 г/л, цитоз 2 клетки. Кровь методом ПЦР от 23.03.2020г. на ВПГ 1, 2, 6 тип, ЦМВ, вирус Эпштейн-Барр: отрицательный результат от 23.03.2020г.

Данные инструментальных обследований: УЗИ абдоминальное от 16.03.2020 г.: Умеренные реактивные изменения сосудов печени, селезенки. Нейросонография от 16.03.2020г.: Диффузные изменения паренхимы головного мозга. Умеренное расширение субарахноидального пространства, нельзя исключить наличие небольшого взвеси в субарахноидальном пространстве. Признаки лентикюлостриарной минерализирующей вазопатии. ЭКГ от 16.03.2020г.: синусовый ритм. ЭхоКГ от 18.03.2020г: Функционирующие овальное окно, шириной 2-3 мм и артериальный проток (супрастернально аортальное устье 2 мм), аортальная регургитация 0-1 степени. МРТ головного мозга от 29.03.2020г.: МР-признаки менингоэнцефалита. КТ головного мозга от 25.03.2020г.: в височной доле справа, по ходу борозд и извилин определяются "червеобразные" гиперденсивные участки (кальцинаты). Признаки болезни Штурге-Вебера. ЭЭГ от 27.03.2020г: биоэлектрическая активность мозга соответствует возрасту, региональной, пароксизмальной и эпилептиформной активности не выявлено, диффузные изменения биоэлектрической активности легкие.

Проконсультирован(а) специалистами: невролог от 20.03.2020г.: ВАР ЦНС: ангиоматоз Штурге-Вебера. Осложнение: Вторичный менингоэнцефалит неуточненной этиологии, тяжелой степени, острое течение. Эпилепсия структурная, фокальная, вторично-генерализованные приступы. Окулист от 17.03.2020г.: Врожденный гнойный дакриоцистит левого глаза. Состояние после промывания носослезного канала. Заворот нижнего века левого глаза. Кардиолог от 23.03.20г.: Функционирующие овальное окно и артериальный проток. НК0. Хирург от 18.03.2020г.: Капиллярная ангиодисплазия кожи лица, теменной области слева.

Проведено лечение: инфузионная терапия, нейротропная, дегидратационная, кардиометаболическая терапия, витамины группы В, С, Д, препараты железа (III), иммунокорректирующая (Ig класса G), симптоматическая терапия, проводился подбор противосудорожной терапии – вальпроевая кислота (депакин) 1,0 × 3 раза, леветирацетам (кепра). На фоне лечения отмечалась положительная динамика – судороги купировались, улучшился эмоциональный тонус, уменьшился анемический синдром. При контрольных

инструментальных обследовании головного мозга какой-либо динамики не выявлено. Девочка выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства г. Красноярск.

Таким образом, данный случай характеризуется типичной клинико-инструментальной симптоматикой, что позволяет своевременно подобрать терапию и стабилизировать состояние ребенка, тем самым предотвратить или уменьшить вероятность резидуального интеллектуального дефекта.

Список литературы:

1. Басинский В.А. Горбунова Э.А., Невген Д.В. О синдроме Штурге-Вебера. Журнал Гродненского гос. мед. Ун-та. 2010. 1. 103–104.
2. Щедеркина И.О., Лившиц М.И., Кузьмина Е.В., Селивестрова Е.В., Кессель А.Е., Петрайкина Е.Е. Синдром Штурге-Вебера у детей. Особенности клиники, диагностики и подходов к терапии пароксизмальных состояний на примере трех клинических наблюдений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. 199(11). 55-64.
3. Бижева, М. А. Синдром Стерджа-Вебера. Энцефалотригеминальный ангиоматоз Молодой ученый. 2018. 40. 111-113.
4. Броун Томас, Холмс Грегори Эпилепсия. Клиническое руководство. М. Бином, 2020 г. Беар Марк Ф., Коннорс Барри У., Парадизо Майкл А. Нейронауки. Исследование мозга. Том 1. М. Диалектика. 2020.
5. Миронов С. Е., Кудряшов Н. В., Горбунов А. А. Фармакология. Блок 1. Нервная система. М. Практическая медицина, 2020.
6. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Козина Е.В., Чешейко Е.Ю., Ильенков С.С., Цуприкова М.Е. Поражения органа зрения при синдроме Штурге-Вебера. Забайкальский медицинский вестник 2017. 2. 196-203.
7. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. М. ГЭОТАР-Медиа. 2020.
8. Стивен М. Стал Основы психофармакологии. Теория и практика. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
9. Шова Н.И., Михайлов В.А., Коровина С.А., Алексеева Д.В. Эпилепсия при синдроме Штурге-Вебера: обзор литературы и описание клинического случая. Клинические случаи 2020. 1. 67-73.
10. Gerwin B.D., Char D.H. Retinal vascular anomaly in Sturge-Weber syndrome. Retin. Cases Brief Rep. 2011. V. 5. № 3. P. 245–248.
11. Akhtar F., Ali M., Zaheer N., Kausar A. Hypermetropia as a presentation of diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome. J. Coll. Physicians. Surg. Pak. 2012. 22. 1. 53-55.
12. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ. Sturge—Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013. 268 (21). 1971- 1979.
13. Greydanus D. E., Pratt H. D., Pryson M. Other syndromes: Sturge-Weber syndrome. Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan. eds. I.L. Rubin, J. Merrick, D. E. Greydanus, D. R. Patel. Springer. 2016. 891–894.
14. Hussain R. N., Jmor F., Damato B., Heimann H. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of choroidal haemangioma associated with Sturge-Weber syndrome. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2016.. 143-146.
15. Arora K. S., Quigley H. A., Comi A. M., Miller R. B., Jampel H. D. Increased choroidal thickness in patients with Sturge-Weber syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2013. 131(9). 1216-1219.
16. Koenraads Y., van Egmond-Ebbeling M. B., de Boer J. H., Imhof S. M., Braun K. P. J., Porro G. L. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicenter cohort. *Acta Ophthalmol*. 2016. 94(7). 638-645.

References:

1. Basinsky V.A. Gorbunova E.A., Nevgen D.V. About the Sturge-Weber syndrome. Journal of the Grodno State Medical University. Un-ta. 2010. 1. 103-104. in Russian.

2. Shchederkina I.O., Livshits M.I., Kuzmina E.V., Selivestrova E.V., Kessel A.E., Petryaikina E. E. Sturge-Weber syndrome in children. Features of the clinic, diagnosis and approaches to the treatment of paroxysmal states on the example of three clinical observations. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2019. 199(11). 55-64. in Russian.
3. Bizheva, M.A. Sturge-Weber syndrome. *Encephalotrigeminal angiomatosis Young scientist*. 2018. 40. 111-113. in Russian.
4. Brown Thomas, Holmes Gregory Epilepsy. *Clinical Leadership*. M. Bean, 2020 Bear Mark F., Connors Barry W., Paradiso Michael A. *Neuroscience. Brain research. Volume 1. M. Dialectics*. 2020. in Russian.
5. Mironov S.E., Kudryashov N.V., Gorbunov A.A. *Pharmacology. Block 1. The nervous system. M. Practical medicine*, 2020. in Russian.
6. Olshanskaya A.S., Schneider N.A. Dmitrenko D.V., Kozina E.V., Chesheyko E.Yu., Ilyenkov S.S., Tsuprikova M.E. Lesion of the organ of vision in the Sturge-Weber syndrome / *Zabaikalsky meditsinskii vestnik* 2017. 2. 196-203. in Russian.
7. Keshishyan E.S., Sakharova E.S. Evaluation of the psychomotor development of an early age child in the practice of a pediatrician. 2020. in Russian.
8. Stephen M. *Fundamentals of Psychopharmacology. Theory and practice*. M: GEOTAR-Media, 2020. 9. S. A., Alekseeva D. V. *Clinical cases* 2020. 1. 67-73. in Russian.
9. Shova N. I., Mikhailov V. A., Korovina S. A., Alekseeva D. V. Epilepsy in Sturge-Weber syndrome: literature review and clinical case description. *Clinical cases* 2020. 1. 67-73. in Russian.
10. Gerwin B.D., Char D.H. Retinal vascular anomaly in Sturge-Weber syndrome. *Retin. Cases Brief Rep*. 2011. 5(3). 245-248.
11. Akhtar F., Ali M., Zaheer N., Kausar A. Hypermetropia as a presentation of diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak*. 2012. 22(1). 53-55.
12. Shirley M.D., Tang H., Gallione C.J. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013. 268 (21). 1971-1979.
13. Greydanus D.E., Pratt H.D., Pryson M. Other syndromes: Sturge-Weber syndrome. *Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan*. eds. I.L. Rubin, J. Merrick, D. E. Greydanus, D. R. Patel. Springer. 2016. 891-894.
14. Hussain R. N., Jmor F., Damato B., Heimann H. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of choroidal haemangioma associated with Sturge-Weber syndrome. *Photodiagnosis Photodyn. Ther*. 2016. 15. 143-146.
15. Arora K.S., Quigley H.A., Comi A.M., Miller R.B., Jampel H.D. Increased choroidal thickness in patients with Sturge-Weber syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2013. 131(9). 1216-1219.
16. Koenraads Y., van Egmond-Ebbeling M.B., de Boer J.H., Imhof S.M., Braun K.P.J., Porro G.L. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome: a systematic review and Dutch multicenter cohort. *Acta Ophthalmol*. 2016. 94(7). 638-645.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_124

УДК 616.333-053.2:616.853-053.2

Маруева Н.А., Ширшов Ю.А., Хижук И.В.

**НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ
С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ, У ДЕТЕЙ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. При гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей возможно возникновение редкой неврологической патологии – синдрома Сандифера. Имеется большая вероятность ошибочной диагностики первичных поражений нервной системы. Дифференциальная диагностика эпилепсии и синдрома Сандифера сложна, одной из причин затруднений установления диагноза является то, что данные инструментальных методов не всегда имеют абсолютное диагностическое значение. В статье представлен случай пациента с синдромом Сандифера с клинически не значимыми эпилептическими изменениями на электроэнцефалограмме.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, синдром Сандифера, диагностика.

Marueva N.A., Shirshov Yu.A., Chizuk I.V.

**NEUROLOGICAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH GASTROESOPHAGEAL
REFLUX IN CHILDREN**

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

Abstract. Children with gastroesophageal reflux disease can develop a rare neurological pathology, Sandifer syndrome. There is a high probability of erroneous diagnosis of primary lesions of the nervous system. Differential diagnosis of epilepsy and Sandifer syndrome is complex. One of the reasons for the difficulties in making the diagnosis is that the data of instrumental methods do not always have an absolute diagnostic value. The article presents a case of a patient with Sandifer syndrome with clinically insignificant epileptic changes on the electroencephalogram.

Key words: epilepsy, children, Sandifer syndrome, diagnosis.

Многие пароксизмальные состояния и заболевания по своим внешним проявлениям напоминают эпилептические приступы. Пароксизм – это преходящие, ограниченные во времени, самостоятельно разрешающиеся симптомы. При эпилепсии пароксизмальное событие обусловлено гиперсинхронной и избыточной нейрональной активностью. Причиной неэпилептических пароксизмов могут являться соматогенные, нейрогенные и психогенные расстройства [1]. Согласно данным литературы, от 20 до 25% пациентов с диагнозом «эпилепсия», а при установлении диагноза «фармакорезистентная эпилепсия» – до 45%, ею не страдают [2, 3, 4]. Объективные сложности в дифференциальной диагностике объясняются и тем, что возможно сочетание пароксизмальных состояний неэпилептического происхождения с эпилепсией [2]. Важно помнить, что установление диагноза эпилепсии влечёт за собой социальные, медицинские, психологические и экономические последствия [2, 5, 6]. Но и промедление с назначением лечения может вести к ухудшению течения заболевания. Поскольку ошибочно установленный диагноз препятствует назначению адекватного лечения и выздоровлению пациента как с эпилепсией, так и с неэпилептическими пароксизмальными состояниями [3, 4].

Одним из соматогенных состояний, требующим проведения дифференциальной диагностики с эпилепсией, является синдром Сандифера [2, 5, 7, 8]. Синдром Сандифера – это состояние с эпизодами тонического напряжения в мышцах верхних конечностей и шеи с наклоном головы, которое обусловлено гастроэзофагальным рефлюксом (ГЭР) у детей первых лет жизни [2, 5]. В 1969 году в Великобритании радиолог Джон Сатклифф назвал ассоциацию диафрагмальной грыжи с движениями головы и шеи «синдромом Сандифера». Первое упоминание о случае синдрома Сандифера представлено в публикации М. Kinsburna

и D. Охона [7]. Истинная распространенность синдрома Сандифера неизвестна, предположительно он встречается примерно у 1 % детей с ГЭР [5].

Выделяют два типа синдрома Сандифера. Причиной синдром Сандифера I типа является ГЭР. Этот вариант возникает у детей до 6 месяцев. Отличие синдрома Сандифера II типа заключается в том, что в этом случае ГЭР обусловлен наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, и, хотя клиническая картина такая же, как и при I типе, страдают дети старшего возраста [2].

Отдельные авторы описывают случаи, когда причиной синдрома Сандифера может служить парез желудка [9]. Также существует гипотеза, что необычные позы, кривошея и тикоподобные движения при синдроме Сандифера могут быть вызваны неизвестным фактором, который вызывает наклон головы с одновременным сокращением мышц передней брюшной стенки, что и приводит к появлению рефлюкса [5, 6].

Типичные проявления синдрома Сандифера представлены диспептическими нарушениями, которые сочетаются с пароксизмальными состояниями с напряжением мышц шеи, плечевого пояса, или генерализованным сокращением мускулатуры. Дистоническая поза может сохраняться 1-3 мин, иногда сопровождается апноэ, остановкой взора и незначительными подёргиваниями в конечностях. Описанные эпизоды обычно возникают в течение первых 30 мин после еды [3, 4, 5, 8]. Течение рассматриваемого патологического состояния может осложняться присоединением респираторных осложнений, с появлением кашля, хрипов, стридора [5]. В литературе описаны случаи, когда у ребёнка с синдромом Сандифера отсутствовали признаки ГЭР и связь дистонических эпизодов с приёмом пищи [5]. В таких ситуациях риск установления неверного диагноза особенно высок, именно поэтому Международная противосудорожная лига отнесла синдром Сандифера в группу различных событий, имитирующих эпилепсию [3, 4, 5].

Синдром Сандифера обычно диагностируют у детей от 1,5 до 3 лет [10]. По материалам других авторов, синдром Сандифера чаще встречается в возрасте 2 месяцев [5]. При наличии сопутствующих психических расстройств его проявления сохраняются вплоть до взрослого возраста [5, 10].

Отдельные авторы указывают, на то, что риск развития синдрома Сандифера выше у детей при соматической патологии, такой как бронхиальная астма, муковисцидоз [6], пищевой аллергии [5, 11], в частности, к белку коровьего молока [5], анемии, болезнях обмена веществ, синдроме Брахмана – де Ланге и Опица [5]. Описаны случаи сочетания синдрома Сандифера с неврологическими заболеваниями [12], синдромом Веста [5, 8].

Некоторые авторы, считают, что все пациенты с синдромом Сандифера нуждаются в проведении исследования нервной системы (электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализации), большинство же исследователей рекомендуют подобные обследования только при выявлении признаков поражения нервной системы [3, 4, 5, 13]. Ведущим методом инструментальной диагностики, позволяющим отдифференцировать эпилепсию и неэпилептические пароксизмальные состояния, является ЭЭГ [1, 5, 14, 15]. Однако, в литературе описаны случаи, когда даже иктальная ЭЭГ при эпилепсии была нормальной, возможны и обратные ситуации с обнаружением эпилептических разрядов у здоровых людей [2, 3, 4]. Согласно данным многих авторов, при синдроме Сандифера регистрация ЭЭГ не выявляет патологической активности [3, 4, 8]. В то же время есть наблюдения, когда в ЭЭГ при синдроме Сандифера регистрируются мультифокальные изменения на фоне замедления основной активности [8].

Вышесказанное указывает на объективные трудности дифференцировки эпилепсии и синдрома Сандифера, и необходимость соотнесения динамических изменений клинической ситуации с результатами инструментальных методов диагностики.

Цель. Демонстрация клинического случая синдрома Сандифера с патологическими изменениями в ЭЭГ в момент пароксизмального события.

Девочка А., 4 года, родилась от III беременности, которая протекала на фоне субкомпенсированной фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной

гипоксии плода, тяжелой преэклампсии, хронического пиелонефрита, хронического панкреатита. В 33 недели была угроза прерывания беременности по поводу чего проводилось лечение в стационаре. Преждевременные оперативные роды на сроке 36 недель с весом 2270 г. Оценка по шкале Апгар 7-7 баллов. Получала лечение в отделении патологии новорожденных с диагнозом: нетравматическое билатеральное внутрижелудочковое кровоизлияние первой степени, синдром угнетения. Со слов мамы развивалась с задержкой моторного развития – начала ходить в 1 год 4 месяца. Наблюдалась у невролога с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы. Синдром двигательных расстройств. Синдром вегетативно-висцеральных нарушений. Натальная травма шейного отдела позвоночника.

Со слов родителей, через три недели после вирусной инфекции с повышением температуры до 40 градусов и катаральными явлениями, появилось светлое пенистое отделяемое из носа слева, при этом отмечались периодические легкие наклоны головы влево. Обратились за помощью к отоларингологу, было назначено лечение. Наклоны головы участились, и приведение головы стало более продолжительным. К наклонам головы присоединилось «урчание» в животе. Эти симптомы появлялись после еды и эмоционального перенапряжения, исчезали во время еды и во сне. По этому поводу обратились к гастроэнтерологу. Проведена рентгеноскопия желудка, которая выявила недостаточность кардии, ГЭР III степени. Заключительный диагноз: гастроэзофагеальная болезнь, ГЭР 3–4 степени. Назначено консервативное лечение, на фоне которого жалобы сохранялись в прежнем объеме. В возрасте 3 лет 8 месяцев обратились к неврологу с жалобами на задержку речевого развития (нет слов, ограниченное понимание обращенной речи), на частые произвольные наклоны головы влево. При осмотре: череп правильной формы. Движение глазных яблок не ограничено. Зрачки D=S. Лицо симметричное. Слух не нарушен. Нистагма нет. Глотание не нарушено. Мышечный тонус снижен в конечностях, D=S. Сухожильные рефлексы живые с рук, с ног оживлены, D=S. Опора с вальгусной установкой стоп. Ходит периодически на носочках, часто запинаясь.

На приеме отмечались кратковременные эпизоды тонического напряжения мышц шеи с наклоном и приведением головы в левую сторону, которые возникли в момент и после осмотра. Невролог рекомендовал консультацию гастроэнтеролога, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, дневной видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭЭГМ). При проведении МРТ головного мозга с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в белом веществе лобных долей субкортикально обнаружены одиночные мелкие очаги с повышенным сигналом, в перивентрикулярном веществе передних рогов боковых желудочков и в базальных ганглиях – расширение перивентрикулярных пространств, ретроцеребеллярная киста 27x16x18 мм. ВЭЭГМ (обследование проведено в отделении функциональной диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита 2 ОАО «РЖД» к.м.н. Петровым А.П.) – основной ритм бодрствования соответствует возрасту. Легкие диффузные изменения. Сон модулирован по фазам, физиологические паттерны non-REM сна выражены удовлетворительно. Клинические события: форсированное пробуждение (в комнату зашла медсестра) в 10:28:24. В 10:31:19 зафиксирован моторный приступ с вовлечением мимической мускулатуры и отклонением головы назад. В ЭЭГ отмечено появление ритмичной тета-волновой активности, рисунок 1.

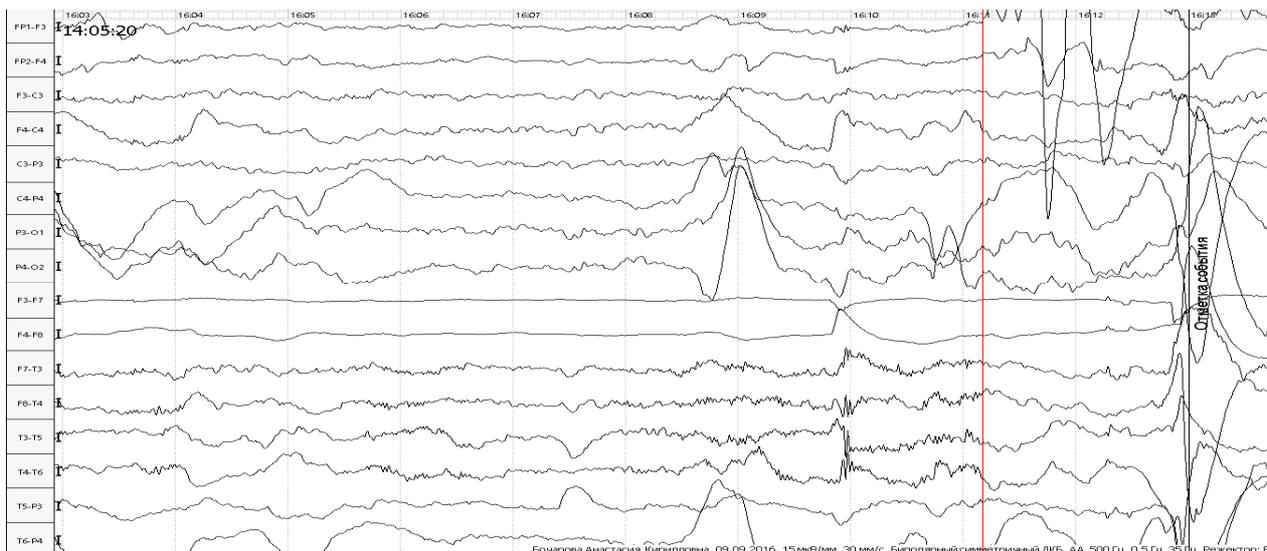


Рис. 1. Пациентка А., фрагмент записи дневного ВЭЭГМ.
Иктальная ЭЭГ – ритмичная тета-волновая активность.

По результатам ВЭЭГМ консультирована неврологом-эпилептологом, выставлен диагноз: фокальная эпилепсия, неуточненной этиологии, фокальные моторные приступы. Задержка темпов речевого развития. Синдром Сандифера. Назначен антиэпилептический препарат (АЭП) – окскарбазепин 20 мг/кг/сутки (300 мг/сут). На фоне лечения приступы сохранялись с прежней частотой.

Проведено оперативное лечение ГЭР. Сразу после хирургического лечения состояние с отрицательной динамикой – резко увеличилась частота приступов. Проведен контрольный ВЭЭГМ, результаты которого остались прежними: зафиксирован фокальный моторный приступ с вовлечением мимической мускулатуры и отклонением головы назад. В ЭЭГ отмечено появление ритмичной тета-волновой активности, рисунок 2.

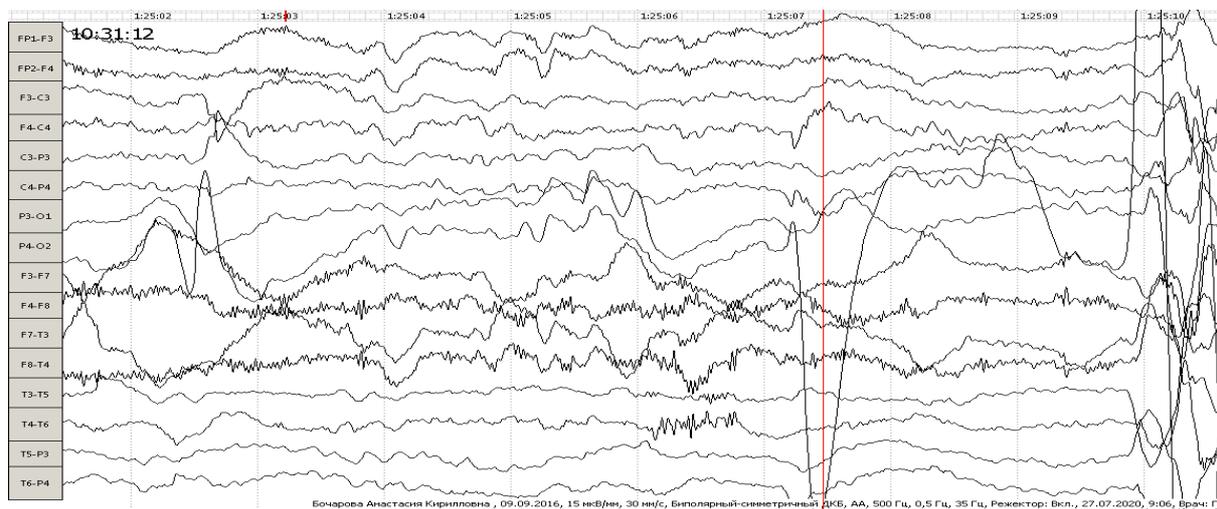


Рис. 2. Пациентка А., фрагмент записи дневного ВЭЭГМ.
Иктальная ЭЭГ - ритмичная тета-волновая активность.

Эпилептолог рекомендовал продолжить приём АЭП в прежней дозе в течение одного месяца после оперативного лечения ГЭР. Через 18 дней после операции приступы стали реже и короче. Через 1 месяц после оперативного лечения ГЭР приступы прекратились, мама ребёнка, в соответствии с рекомендациями специалиста, перестала давать АЭП.

Выводы. Таким образом, синдром Сандифера проявляется неврологической патологией (спастической кривошеей, дистоническими движениями тела) на фоне гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Возможна ошибочная диагностика эпилепсии и органических гиперкинезов, что влечет неадекватную терапию. В представленном клиническом наблюдении, несмотря на регистрацию патологических изменений при проведении ВЭЭГМ, диагноз эпилепсии установлен ошибочно, что подтверждается прекращением приступов после проведения оперативного лечения ГЭР. Поэтому при проведении дифференциальной диагностики эпилепсии и синдрома Сандифера необходимо учитывать возможность регистрации клинически незначимых изменений на ЭЭГ в момент пароксизмального события.

Список литературы:

1. Липатова Л.В., Алексеева Т.М., Малышев С.М. Эпилепсия. Этиология, патоморфология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, принципы терапии. Эпилептический статус. Учебное пособие. СПб. Фолиант. 2019.
2. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Дорофеева М.Ю., Харламов Д.А., Крапивкин А.И., Малиновская О.Н., Горчханова З.К., Пивоварова А.М., Айвазян С.О., Головтеев А.Л., Крайнева Л.С., Гаповнова О.В., Влодавец Д.В. Под редакцией Е.Д. Белоусовой, А.Ю. Ермакова. Дифференциальная диагностика эпилепсии. М. Пульс. 2007.
3. Айвазян С.О. Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. 8 (4). 23-33.
4. Айвазян С.О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. М. 2017.
5. Рогова О.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Синдром Сандифера. Доктор.Ру. 2017. 15 (44). С. 30-34.
6. Fernandez–Alvarez E., Aicardi J. Movement Disorders in Children. MacKeith Press. 2001.
7. Kinsbourn M., Oxon D.M. Hiatus hernia with contortinos of the neck. Lancet. 1964. 1. 1058–1061.
8. Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А., Мызин А.В., Горицкая Т.А., Золотых М.Ю. Синдром Сандифера под «маской» кривошеи. Педиатрия. 2009. 87 (3). 144-147.
9. Cardi E., Corrado G., Cavaliere M., Capocaccia P., Matrunola M., Rea P. et al. Delayed gastric emptying in an infant with Sandifer syndrome. Ital. J. Gastroenterol. 1996. 28(9). 518–9.
10. Somjit S., Lee Y., Berkovic S.F., Harvey A.S. Sandifer syndrome misdiagnosed as refractory partial seizures in an adult. Epileptic Disord. 2004. 6 (1). 49–50.
11. Olguner M., Akgür F.M., Hakgüder G., Aktuğ T. Gastroesophageal reflux associated with dystonic movements: Sandifer's syndrome. Pediatr. Int. 1999. 41(3). 321–2.
12. Lisa De Y., Lynnette J. M. Sandifer's Syndrome in a Child With Asthma and Cerebral Palsy. South Med. J. 2000. 93 (10). 1019–1021.
13. Nalbantoglu B., Metin D.M., Nalbantoglu A. Sandifer's syndrome: a misdiagnosed and mysterious disorder. Iran. J. Pediatr. 2013. 23(6). 715–6.
14. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология, 2-е изд. М. Медицинское информационное агентство. 2010.
15. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. Медицина. 2010.

References:

1. Lipatova L.V., Alekseeva T.M., Malyshev S.M. Epilepsy. Etiology, pathomorphology, pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis, principles of therapy. Epileptic status: Textbook. SPb. Folio. 2019.in Russian.
2. Belousova E.D., Ermakov A.S., Dorofeeva M.Yu., Kharlamov D.A., Krapivin A.I., Malinovskaya O.N., Gorchkhanov Z.K., Pivovarov M.A., Ayvazyan S.O., Golovei L.A., Krainev, L.S., Gaponova O.V., Wlodawer D.V., edited by E.D. Belousova, A.Y. Ermakova. Differential diagnosis of epilepsy. M. Pulse. 2007.in Russian.

3. Ayvazyan S.O. Nonepileptic paroxysmal States imitating epilepsy in children. *Epilepsy and paroxysmal States*. 2016. 8 (4). 23-33.in Russian.
4. Ayvazyan S.O. Surgical treatment of epilepsy in children: indications, questions of pre-surgical examination. M. 2017.in Russian.
5. Rogova O.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Sandifer syndrome. *Doctor.Ru*. 2017. 15 (44). pp. 30-34.in Russian.
6. Fernandez–Alvarez E., Aicardi J. *Movement Disorders in Children*. MacKeith Press. 2001.
7. Kinsbourn M., Oxon D.M. Hiatus hernia with contortinos of the neek. *Lancet*. 1964. 1. 1058–1061.
8. Bobylova M.Yu., Kozlovsky A.S., Polyudov S.A., Myzin A.V., Goritskaya T.A., Zolotykh M. Yu. Sandifer Syndrome under the " mask " of the torticollis. *Pediatrics*. 2009. 87 (3). 144-147.in Russian.
9. Cardi E., Corrado G., Cavaliere M., Capocaccia P., Matrunola M., Rea P. et al. Delayed gastric emptying in an infant with Sandifer syndrome. *Ital. J. Gastroenterol*. 1996. 28(9). 518–519.
10. Somjit S., Lee Y., Berkovic S.F, Harvey A.S. Sandifer syndrome misdiagnosed as refractory partial seizures in an adult. *Epileptic Disord*. 2004. 6 (1). 49–50.
11. Olguner M., Akgür F.M., Hakgüder G., Aktuğ T. Gastroesophageal reflux associated with dystonic movements: Sandifer's syndrome. *Pediatr. Int*. 1999. 41(3). 321–322.
12. Lisa De Y., Lynnette J. M.. Sandifer’s Syndrome in a Child With Asthma and Cerebral Palsy. *South Med. J*. 2000. 93 (10). 1019–1021.
13. Nalbantoglu B., Metin D.M., Nalbantoglu A. Sandifer's syndrome: a misdiagnosed and mysterious disorder. *Iran. J. Pediatr*. 2013. 23(6). 715–716.
14. Zenkov L.R. *Clinical epileptology*, 2nd ed. Moscow: Medical information Agency. 2010.in Russian.
15. Karlov V.A. *Epilepsy in children and adults, women and men*. M.: Medicine. 2010.in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_130

УДК 616.8022-039

Ширшов Ю.А., Ма-Ван-дэ А.Ю., Белозерцев Ф.Ю.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита., ул. Горького, 39А

Резюме. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) или болезнь Лайма (БЛ) – инфекционное природно-очаговое трансмиссивное мультисистемное заболевание, вызываемое спирохетами рода *Borrelia*, переносчиками которых являются иксодовые клещи. Возбудители заболевания – *Borrelia burgdorferi* проявляют тропность к нервной системе, кожным покровам, соединительно-тканым структурам. Так как клиника ИКБ разнообразна, диагностика данного заболевания сопровождается определёнными трудностями, именно по этой причине ИКБ называют «новым великим имитатором». В данной статье описывается клинический случай течения ИКБ у молодой пациентки, который дебютировал и проявлялся многоуровневым поражением нервной системы. Преобладание в клинической картине неврологической симптоматики, без явных признаков общей интоксикации и эпидемиологического анамнеза, без проявлений со стороны кожных покровов, а также в отсутствии нарушений со стороны сердца и опорно-двигательного аппарата вызывало определённые трудности в постановке диагноза, расширяло круг дифференциальной диагностики.

Ключевые слова. Болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, нейроборрелиоз, менингоэнцефалит, менингорadiculoneuropatia.

Shirshov Yu.A., Ma-Van-de A.Yu., Belozertsev F.Yu.

NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CASE OF IXODIC TICK BORRELIOSIS

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogostr., Chita, 672090

Abstract. Ixodidae tick borreliosis (ITB) or Lyme Disease (LD) - natural focal infectious vector-borne multisystemic disease, caused by *Borrelia spirochetes* transported by ixodidae ticks. Causative agents of the disease – *Borrelia burgdorferi* shows tropism to nerve system, dermis, connective tissue structures. As disease patterns of ITB vary, its diagnostic is accompanied by particular difficulties, to this reason ITB is called «the new great imitator». The article describes ITB clinical cases of a young female patient, which has appeared and manifested by multi-level damage of the nerve system. Dominance of neurological symptoms in the disease patterns, without an epidemiological anamnesis, without rashes on the part of the skin, as well as without any disorders from the heart and musculoskeletal system, caused certain difficulties in the diagnosis, and expanded the circle of differential diagnosis.

Key words. Lyme Disease, tickborreliosis, neuroborreliosis, meiningoencephalitis, meningoradiculoneuropathy.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – это инфекционное природно-очаговое трансмиссивное заболевание с клиникой полиорганного поражения (кожа, суставы, мышцы, нервная система, сердце, печень, глаза), возбудителем которого является спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносчиком – иксодовые клещи. Клинические наблюдения по данному заболеванию начали публиковать с конца XIX – начала XX века. Описаны клинические случаи мигрирующей эритемы после укуса иксодового клеща с последующим развитием артропатии, поражения сердечно-сосудистой системы, невропатии черепных нервов, лимфоцитарного менингоэнцефалита. Более подробные исследования клещевого боррелиоза приходятся на 70-е, 80-е годы прошлого века, когда в США А. Стир описал Лайм-артрит, а возбудитель был выделен В. Бургдорфером [1]. Японскими исследователями в 1995г. был идентифицирован новый вид боррелий, передаваемых клещами, - *B. Miyamotoi*, а в последние годы еще один вид патогенных боррелий - *B. spielmanii* [2].

В Российской Федерации заболеваемость за 2019 год составила 5,48‰. В Дальневосточном Федеральном Округе (ФО) в 2019 г. зарегистрировано 293 случая ИКБ: Приморский край - 39 %, Сахалинская область 16,5%, Забайкальский край 15,7%, Республика Бурятия 7,3%, где показатели заболеваемости составили соответственно: 7,70‰, 12,45‰, 5,42‰, 2,74‰. Заражённость боррелиями клещей *I. persulcatus* в 2019 году составила в среднем по РФ 25,2%. [3].

Необходимо отметить, что в ряде субъектов Центрального, Южного и Северо-Кавказского ФО фиксируется устойчивая тенденция к росту заболеваемости клещевым иксодовым боррелиозом. При отсутствии выраженных изменений в показателях заболеваемости по Сибирскому и Дальневосточному ФО в целом, необходимо обратить особое внимание на такие регионы как Кемеровская область – Кузбасс, Республика Тыва и Забайкальский край, где отмечается тенденция к росту заболеваемости ИКБ. В Забайкальском крае уровень заболеваемости ИКБ остаётся ниже среднего, чем по России (5,42‰ и 5,48 ‰ соответственно) на фоне устойчивого роста показателей заболеваемости с 2002 по 2019г. Так же регистрируется увеличение числа беззритемных форм ИКБ, что скорее всего можно объяснить многообразием геновидных особенностей в популяции боррелий и их переносчиков [3].

При анализе заболеваемости ИКБ в Забайкальском крае отмечается волнообразная динамика: за 2017 год зарегистрировано 58 случаев (5,38‰), за 2018г. - 80 случаев (7,46‰), за 2019 год 54 (5,07‰), за 2020 год - 9 случаев (0,84‰) [4].

Таким образом, эпидемиологическая обстановка по ИКБ в целом по РФ, а также в некоторых субъектах (включая Забайкальский край) остаётся напряжённой [3].

Источниками и резервуарами инфекции являются различные виды диких и домашних животных: грызуны, олени, лоси, крупный и мелкий рогатый скот и др. Пути передачи – через укусы клеща (трансмиссивный путь), с фекалиями (втирание в месте укуса при расчёсах), алиментарный путь (употребление сырого козьего молока). Инкубационный период составляет от 1 до 50 дней, в среднем 10-12 дней [5].

В клинической картине ИКБ выделяют III стадии: I – ранняя, общеинфекционных и кожных поражений, II – диссеминированная, характеризующаяся мультисистемным поражением (преимущественно поражение нервной системы и сердца), и персистирующая III (поздняя) стадия – преобладание в клинической картине неврологической симптоматики и артропатий [1].

В классической клинической картине ИКБ первым и патогномоничным является возникновение мигрирующей эритемы (МЭ), в сочетании с общевоспалительным синдромом, который сопровождается гипертермией, головной болью, болевым синдромом в суставах и мышцах. МЭ нередко сопровождается региональной лимфаденопатией, которая регистрируется в половине случаев заболевания [6,7]. МЭ является наиболее частым и достоверным признаком раннего периода ИКБ, и встречается в 55-90% от всех случаев манифестных форм. По многолетним данным Иркутской областной инфекционной клинической больницы, эритематозная форма была у 80,1 % пролеченных больных [8]. Проявление МЭ возможно не всегда (*B. Miyamotoi*). Возникновение МЭ чаще всего связано с поражением *B. afzelii*, инфицирование *B. garinii* в основном протекает с клиникой поражения нервной системы, в то время как *B. burgdorferi* в основном ответственны за поражение опорно-двигательного аппарата [9].

Поражение сердца возникает при диссеминированном процессе и в основном протекает в сочетании с нарушениями со стороны нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Клиническая картина представлена в виде миокардита, перикардита, в сочетании с сердечной недостаточностью, различными нарушениями ритма сердца, которые возможно зарегистрировать с помощью инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭХОКГ).

Артрит при ИКБ протекает с преимущественным поражением крупных суставов – в основном коленных; вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп наблюдается редко [10, 11].

Конъюнктивит возникает у 10-15% пациентов и протекает в сочетании с лихорадкой; возможно возникновение увеита, периорбитального отёка, кератита, эписклерита, хориретинита, панофтальмита [6, 12].

Для поражения нервной системы во II стадию ИКБ характерно наличие триады симптомов: серозный менингит, поражение черепных нервов (чаще вовлекается лицевой нерв), множественная болезненная радикулоневропатия (менингоррадикулоневропатия). Так же возможно развитие энцефалита и появление когнитивных нарушений. При исследовании цереброспинальной жидкости определяется лимфоцитарный плеоцитоз и увеличение уровня содержания белка [13].

У детей в 76% случаев ИКБ протекает в виде нейроборрелиоза. Клиническая картина крайне разнообразна и представлена менингитом – 10% случаев, менингоррадикулоневритом – 18%, энцефалитом – 9%, миелитом – 5%, цереброваскулярными нарушениями – 12%, краниальными невропатиями – 32%, синдромом Баннварта – 29%, цефалгиями – 42%. Нужно отметить, что данные проявления комбинируются и редко протекают изолированно [14].

Верификация диагноза осуществляется с помощью методов ПЦР и ИФА с определением иммуноглобулинов класса М и G. Применение серологических методов значимо с 11-15 дня болезни. [15]. Необходимо отметить, что иммунный ответ у пациентов относительно слабый. IgM образуются в ранние сроки заболевания и их содержание достигает максимального уровня на 3–6 нед. болезни; IgG обнаруживаются позднее - их концентрация увеличивается через 1,5–3 мес. после начала болезни. [16].

Лечение ИКБ - консервативное: сочетание этиотропной и патогенетической терапии. Этиотропная терапия заключается в курсе антибактериальных препаратов группы тетрациклинов – доксицилин 0,1 г 2 раза в сутки 10-14 дней, пенициллин 20000 ед\кг внутримышечно в комбинации с внутривенным введением, ампициллин 100 мг\кг 10-30 дней, амоксициллин (875 мг) + клавулановая кислота (125 мг) 3 раза в сутки 1-14 дней, группа цефалоспоринов – цефтриаксон – 2000 мг в сутки в течение 14 дней, группа макролидов – азитромицин 500 мг в сутки в течение 5-10 дней. Данные препараты соответствуют уровню убедительности рекомендаций А.

В патогенетической терапии применяют общую дезинтоксикационную терапию, глюкокортикостероиды, НПВС, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антиоксиданты, иммуномодулирующие препараты, ноотропы, антигистаминные лекарственные средства [15].

Клиническое наблюдение. Женщина, 37 лет. Обратилась в дежурный стационар в сентябре, предъявляла жалобы на выраженную головную боль давящего характера с преимущественной локализацией слева, боль иррадиировала в левое глазное яблоко. Отмечала боль в шейном отделе позвоночника, выраженное головокружение, пошатывание при ходьбе, нечёткость зрения, двоение в глазах при взгляде прямо. В день поступления отмечалась однократная рвота. Из анамнеза: считает себя больной в течение последнего месяца, когда на фоне полного благополучия возникла головная боль, боли в шейном отделе, головокружение. Обращалась за медицинской помощью, был выставлен диагноз – остеохондроз шейного отдела позвоночника, назначалось лечение (НПВП, миорелаксанты, анальгетики), однако улучшения не наступило. Поводом для обращения в неврологическое отделение послужило возникновение двоения в глазах, усиление головной боли и головокружения, появление рвоты.

Наличие хронических заболеваний отрицает, аллергологический анамнез не отягощён, эпидемиологический анамнез не отягощён – контакт с инфекционными больными отрицает, выезд за границу, факт укуса клещом отрицает. За период заболевания повышение температуры тела отрицает.

Осмотр неврологом. Соматический статус: кожные покровы обычной окраски, высыпаний нет. Отёков нет. В лёгких дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 60 в минуту, АД 110\70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, со стороны мочевыделительной системы нарушений нет.

Неврологический статус: сознание ясное – ШКГ 15 баллов. Менингеальные знаки не выявляются. Глазные щели D=S, птоза нет, зрачки одинаковой формы и величины, хорошо и живо реагируют на свет. Движения глазных яблок в полном объёме с лёгким ограничением движения левого глазного яблока кнаружи, нистагма нет, диплопия при взгляде прямо. Лицо симметричное, язык по средней линии, движения в полном объёме, фасцикуляций, атрофии нет. Глоточный рефлекс живой.

Активные движения в конечностях сохранены. Нормотонус. Глубокие рефлексы: D>S, живые на верхних конечностях, на нижних конечностях D=S, живые. Сила достаточная – 5 баллов. Патологические пирамидные знаки не выявляются.

Координаторные пробы: в позе Ромберга лёгкая атаксия, пальценосовую и коленно-пяточную пробы выполняет удовлетворительно.

Активные движения в позвоночнике несколько ограничены в шейном отделе за счёт болевого синдрома, определяется дефанс мышц шейного отдела позвоночника умеренной степени выраженности, преимущественно слева, при пальпации болезненность. Симптомы натяжения отрицательные. Дермографизм розовый. Тазовые нарушения отрицает.

Обследование при поступлении: общий анализ крови: гематокрит – 34% (норма 39,5-50,3), гемоглобин – 110 г/л (норма 136-172), лимфоциты – 16,7% (норма 19,4 - 44,9), моноциты 11,7% (норма 5,1, - 10,9), тромбоциты $418 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы 0,7% (норма 0,9 - 6). Биохимический анализ крови: АЛТ – 13 МЕ\ед, АСТ – 20 МЕ\ед, глюкоза - 5,8 ммоль\л, креатинин - 56,0 мкмоль\л, мочевины – 4,5 ммоль\л, билирубин - 6,8 мкмоль\л.

ЭКГ - ритм синусовый, ЧСС 60 в минуту. RgОГК – без патологии. МСКТ головы - асимметрия боковых желудочков, без патологических изменений в паренхиме. МСКТ ШОП - остеохондроз шейного отдела позвоночника, унковертебральный артроз.

Учитывая наличие неврологической симптоматики, необходимость дообследования и проведения дифференциальной диагностики, госпитализирована в неврологическое отделение, назначена посиндромная терапия.

На четвёртый день госпитализации пациентка предъявляет жалобы на головную боль, двоение в глазах, в особенности при взгляде влево, лёгкое раздражение на звуковые и световые раздражители, на жгучие боли в межлопаточной области и спине, иррадиирующие в верхние и нижние конечности. В неврологическом статусе отмечается прогрессирование неврологической симптоматики в виде слабо выраженного менингеального синдрома (ригидность заднешейной группы мышц 2 п\п, симптом Кернига и Брудзинского отрицательные), ограничение отведения левого глазного яблока кнаружи, глубокие рефлексы снижены, асимметричны с верхних и нижних конечностей D>S. Эффекта от проводимой терапии не отмечает.

На шестой день госпитализации отмечается ухудшение состояния в виде прогрессирования неврологической симптоматики: возник периферический левосторонний прозопарез, выросла общемозговая симптоматика (вялость, заторможенность, адинамия). Отмечено повышение температуры тела до 37,4-37,8 °С. Проведено повторное МСКТ-исследование головного мозга с целью исключения его очагового поражения, консультация оториноларинголога, УЗИ-почек, ЭХОЭГ, контроль общего, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, проба Нечипоренко.

По данным биохимического анализа крови отклонений от референтных значений нет, в общем анализе крови отмечается повышение скорости оседания эритроцитов до 35 мм\ч, лор-патологии не выявлено, ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы отклонений не выявило, при проведении МСКТ ГМ в сравнении с данными от момента поступления - изменений нет. При проведении ЭХОЭГ выявлены признаки гипертензионного и гидроцефального синдромов.

Учитывая нарастание общемозговой и очаговой симптоматики, для исключения объёмного процесса в левой гемисфере проведена МРТ ГМ с внутривенным контрастированием, патологических изменений головного мозга не выявлено.

Проводится дифференциальный диагноз между нейроинфекцией, неопластическим процессом. Проведена люмбальная пункция с исследованием ликвора на общий анализ, TORCH-инфекции, атипичные клетки.

Ликвор: цитоз – 4 клетки, белок до 2,6 г\л, глюкоза 2,8 ммоль\л, хлориды 121 ммоль\л, TORCH-инфекции отрицательно. Учитывая картину ликвора, складывается впечатление об энцефалите, либо канцероматозе мозговых оболочек.

Исследование ликвора через два дня в динамике: белок 1, 8 г\л, цитоз 58 (лимфоциты), глюкоза и хлориды в норме. Атипичные клетки не обнаружены.

На основании клинической картины, данных лабораторных (лимфоцитарный цитоз при исследовании ЦСЖ) и инструментальных исследований выставлен диагноз: Вирусный менингоэнцефалит (неуточнённый). Умеренные глазодвигательные нарушения, невропатия отводящего нерва слева. Выраженный периферический прозопарез слева. Шейная, поясничная радикулоневропатия.

В лечении добавлено: ацикловир в дозировке 200 мг 5 раз в сутки перорально и меглюмилаакридонатацетат 2,0 внутримышечно по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23.

На фоне проводимого лечения состояние пациентки без динамики: сохраняется головная боль, двоение в глазах, нарушение функций отводящего и лицевого нервов слева, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Параллельно с противовирусной терапией проводится дальнейший диагностический поиск. На основании наличия в клинической картине менингоэнцефалита, симптомов поражения VI и VII пары ЧМН, менингоградикулоневрита, протекающих на фоне общеинфекционного синдрома (синдром Баннварта), помимо хронического базального лептоменингита туберкулёзной этиологии, в круг диагностического поиска включены клещевые нейроинфекции. Обследование: МСКТ лёгких, исследование мокроты и ликвора на МБТ, исследование на ВИЧ-инфекцию, гепатиты, исследование на клещевые инфекции.

Проведена люмбальная пункция. Цитоз - 120 клеток (лимфоциты), белок 1,9 г\л, глюкоза и хлориды - норма. Нормальные данные МСКТ ОГК, отсутствие МБТ в мокроте и ликворе позволили снять диагноз туберкулёзного менингита. Так же исключено поражение ВИЧ-инфекцией.

При исследовании методом ИФА в крови и ликворе антитела к вирусу клещевого энцефалита не выявлены, но обнаружены антитела класса М и G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* как в крови, так и в ликворе. Данная находка в сопоставлении с клинической картиной заболевания позволила выставить диагноз: Иксодовый клещевой боррелиоз, ранний период, острое течение. Безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы, средней степени тяжести. Менингоградикулоневропатия (синдром Баннварта). Серопозитивность по антителам к боррелиям классов IgM и IgG. (МКБ – X: А 69.2 – Болезнь Лайма).

В лечении назначена антибактериальная терапия препаратом группы цефалоспоринов III поколения - цефтриаксон в дозировке 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, кортексин по 10 мг внутримышечно один раз в сутки, витамины группы В, ацетазолamid 250 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки.

На фоне проводимого лечения в течение нескольких дней отмечается четкая положительная динамика в виде уменьшения выраженности общемозгового синдрома, снижения проявлений краниальной невропатии – диплопия уменьшилась, а в дальнейшем полностью регрессировала, движения глазных яблок в полном объёме, прозопарез слева практически регрессировал, менингеальный синдром купирован, боли в шейном и поясничном отделах значительно уменьшились, температура тела нормализовалась.

Так как боррелии тропны к ткани сердечной мышцы, с целью исключения поражения миокарда было проведено эхокардиографическое исследование, по данным которого отклонения от нормы не обнаружены, за исключением пролапса митрального клапана.

Обсуждение. Особенностью ведения больной является широта и сложность дифференциально-диагностического поиска. Выраженность общемозговой и очаговой

симптоматики, прогрессирующее поражение нервной системы требовали прежде всего исключения неопластического процесса с вовлечением глубоких отделов левой гемисферы, либо стволовых структур или мозговых оболочек. С другой стороны, особенности трудовой деятельности (повышенный риск заражения туберкулезом), менингеальный синдром, лимфоцитарный цитоз в ликворе включали в круг дифференциальной диагностики туберкулёзное поражение нервной системы. Дальнейшее развитие заболевания, результаты нейровизуализационного обследования, отсутствие атипичных клеток в ликворе, результаты обследования на туберкулёзную инфекцию позволили исключить указанные виды патологий.

Появление в динамике многоуровневого поражения центральной и периферической нервной системы, развитие синдрома Баннварта (менингоградикулоневропатия с корешковыми болями, периферическое поражение VI, VII пары черепно-мозговых нервов, серозный менингит), а также наличие титров IgM и IgG в крови и ликворе (при отсутствии в начале болезни типичных признаков ЛБ – укуса клещом, МЭ, артралгий, общеинфекционных проявлений) и быстрая положительная динамика на фоне антибактериальной терапии обосновали диагноз ИКБ.

Выводы. В настоящее время Забайкальский край входит в число регионов, являющихся эндемичными по ИКБ, эпидобстановка остается напряженной. ИКБ является распространенным инфекционным заболеванием и характеризуется полиорганным поражением с преимущественным вовлечением нервной системы. Типичная клиническая картина (общеинфекционный синдром, поражение кожных покровов в виде МЭ, вовлечение в процесс суставной, сердечно-сосудистой, нервной системы) наблюдается лишь у каждого третьего – четвертого больного. В сложных случаях серологические методы диагностики (ПЦР, ИФА) являются решающими в постановке диагноза ИКБ. Помимо инфекционистов, с данной патологией могут столкнуться врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, ревматологи, неврологи, дерматовенерологи и, что особо важно, – врачи первичного звена. Трудности в постановке диагноза могут отсрочить начало адекватной терапии и утяжелить прогноз.

Список литературы:

1. Завалишин И.А., Спиринов Н.Н., Бойко А.Н., Никитин С.С. Хронические нейроинфекции. Москва, «ГЭОТАР - Медиа». 2018. 250-251.
2. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Москва, «ГЭОТАР - Медиа». 2018. 584.
3. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019г. в сравнении с периодом 2002-2018г. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. 3.
4. Данные ФБУЗ Центра гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае. <http://cge.megalink.ru/>
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва, «ГЭОТАР - Медиа». 2018. 323.
6. Лесняк О.М. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург. 1999. 226.
7. Steere A.C. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001. 345. 115 - 125.
8. Малов И.В., Аитов К.А., Тарбеев А.К. Клиническая характеристика клещевого боррелиоза. *Журн. инфекционной патологии*. 2003. 10(4). 10–17.
9. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых. Методические рекомендации для врачей. СПб. 2010.
10. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика клещевых иксодовых боррелиозов. Пермь, 1998. 132.
11. Stanek G., Wormserv G. P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012. 379.416-473.
12. Rizzoli A., Hauffe H., Carpi G. et al. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill*. 2011. 16. 1-8.

13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберска Н.Н., Мхиторян Э.А. Деменция. Москва, МЕДпресс – информ. 2010.
14. Скрипченко Н.В. Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста. 2013 г.
15. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. Международная ассоциация специалистов в области инфекции. 2016.
16. Verbon A. The Health Council of the Netherlands' advice on Lyme disease. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2013. 157(29). A6626.

References

1. Zavalishin I.A., Spirin N.N., Boyko A.N., Nikitin S.S. Chronic neuroinfections. Moscow, «GEOTAR - Media». 2018.250-251. in Russian.
2. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Infectious diseases. National manual. Moscow, «GEOTAR - Media». 2018.584. in Russian.
3. Rudakova S.A., Penyavskaya N.A., Bloh A.I., Saveliev D.A., Teslova O.E., Kaneshova, N.E., Rudakov N.V., Trankvilevskiy D.V. Epidemiological situation on Ixodidae tick borreliosis in the Russian Federation in 2019. In comparison with the period 2002-2018. Problems of especially dangerous infections. 2020. 3. in Russian.
4. Data from the Center of Hygiene and Epidemiology in Zabaikalskiikrai. <http://cge.megalink.ru/in-Russian>.
5. Gusev E.I., Konovalov A.N., Geht A.B. Neurology. National manual. Short edition. Moscow, «GEOTAR - Media ». 2018. 323. in Russian.
6. Lesnyak O.M. Lyme –borreliosis. Ekaterinburg, 1999. 226. in Russian.
7. Steere A.C. Lyme disease. N Engl J Med. 2001. 345.115-125.
8. Malov I.V., Aitov K.A., Tarbeev A.K. Clinical characteristics of tick borreliosis. Journal of Infectious Pathology. 2003. 10(4). 10–17. in Russian.
9. Ixodidae tick borreliosis in childhood and adulthood. Methodical recommendations for doctors. Saint Petersburg, 2010. in Russian.
10. Vorobyova N.N. Clinic, treatment and prevention of tick-borne ixodic borreliosis. Perm, 1998. 132. in Russian.
11. Stanek G., Wormserv G. P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2012. 379. 416-473.
12. Rizzoli A., Hauffe H., Carpi G. et al. Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill. 2011. 16. 1-8.
13. Yahn N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., Koberska N.N., Mhitoryan E.A. Dementia, Moscow, MEDpress-inform, 2010. in Russian.
14. Skripchenko N.V. Selected lectures on infectious and parasitic pathology of childhood. 2013. in Russian.
15. Clinical guidelines. Lyme disease in adulthood. International association of infection specialists. 2016. in Russian.
16. Verbon A. The Health Council of the Netherlands' advice on Lyme disease. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2013. 157 (29). A6626.

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

doi : 10.52485/19986173_2021_1_137

УДК: 519.23-614.2

Мудров В.А.

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПОМОЩЬЮ ПАКЕТА ПРОГРАММ SPSS

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Предметом исследования явилось изучение основ применения анализа выживаемости, позволяющего на основании независимых переменных прогнозировать время наступления конкретного события. Темой исследования явился анализ выживаемости в биомедицинских исследованиях. Целью работы явилось описание основных алгоритмов применения анализа выживаемости в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS.

Материалы и методы. Проведен научный обзор основных методов анализа выживаемости в биомедицинских исследованиях. Практические основы применения анализа выживаемости для определения времени наступления конкретного события рассмотрены на примере пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты. Определены оптимальные алгоритмы применения анализа выживаемости в биомедицинских исследованиях. Подробно описаны возможности применения анализа выживаемости в программе SPSS, даны рекомендации по интерпретации полученных результатов анализа.

Заключение. Использование описанных алгоритмов применения анализа выживаемости позволит повысить уровень представления результатов биомедицинских исследований.

Ключевые слова. Статистический анализ, алгоритм, выживаемость, дожитие, время наступления события, метод Каплана-Мейера, регрессионный анализ Кокса, пропорциональность рисков, SPSS.

Mudrov V.A.

SURVIVAL ANALYSIS ALGORITHMS IN BIOMEDICAL RESEARCH USING SPSS SOFTWARE PACKAGE

Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. The subject of the research was to study the basics of using survival analysis, which allows predicting the time of the event onset on the basis of independent variables. The research's topic was survival analysis in biomedical research. The aim of the study was to describe the main survival analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package.

Materials and methods. The scientific review of the main methods of survival analysis in biomedical research is carried out. The practical foundations of using survival analysis to determine the time of the event occurrence are considered on the example of the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, USA).

Results. The optimal algorithms for survival analysis application in biomedical research have been determined. The possibilities of survival analysis using in the SPSS program are described in detail, recommendations for the interpretation of the obtained analysis results are given.

Conclusion. The use of the described survival analysis algorithms will improve a presentation's level of biomedical research results.

Keywords. Statistical analysis, algorithm, survival, time of occurrence, Kaplan-Meier method, Cox regression analysis, proportionality of risks, SPSS.

В данной статье основное внимание уделено общим принципам применения анализа выживаемости/дожития для прогнозирования времени наступления конкретного события. Кроме того, автором рассмотрены основные методы анализа выживаемости, даны рекомендации по интерпретации полученных результатов, рассмотрены алгоритмы применения наиболее популярных методов анализа выживаемости: таблиц выживаемости,

метода Каплана-Мейера и регрессии Кокса. Описание основных алгоритмов применения анализа выживаемости, представленных в доступном для читателя виде, является актуальным методом, позволяющим начинающим исследователям повысить уровень представления своих биомедицинских исследований [1-4].

Анализ выживаемости / дожития / времени наступления события представляет собой метод, позволяющий изучить закономерности наступления конкретного события у представителей наблюдаемой выборки с учетом времени до его наступления. Анализ выживаемости был назван так в связи с его первоначальным применением для анализа выживаемости людей по данным медицинской отчетности [5]. Однако с течением времени данный метод приобрел широкое распространение в медицинской статистике и стал трактоваться как «Анализ времени до наступления события». При этом в медицине под событием стали рассматривать не только летальный исход, но и выздоровление, рецидив или обострение заболевания и другие исходы, представляющие интерес и связанные со временем их наступления [6]. Для удобства работы, при заполнении данных, наличие изучаемого исхода следует кодировать единицей, а его отсутствие – нулем. Период времени от начального события до исследуемого исхода (контрольной точки) называется временем ожидания или временем до события [5]. Цензурированными (неполными) называются данные, которые содержат неполную информацию об исследуемом явлении. Цензурирование считается правосторонним, когда известен момент начала исследования, но не известен момент исхода (наблюдение прекратилось до момента наступления события по каким-либо причинам), и левосторонним, когда известен момент исхода исследования, но не известен момент начала заболевания (наблюдение началось только после наступления события). Левостороннего цензурирования в исследованиях следует избегать [5].

Наиболее распространенными методами анализа дожития являются: таблицы выживаемости, метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса [6]. Таблицы выживаемости и метод Каплана-Мейера предполагают учет не фактической даты начала или исхода / последнего контакта с пациентом, а анализ времени от начала исследования до интересующей контрольной точки (например, пятилетняя выживаемость пациентов с онкогинекологической патологией). Данный период времени исследователь может разделить на более короткие периоды, обосновав с теоретической точки зрения, при этом, необходимость выделения дополнительных контрольных точек (например, одно- и двухлетняя выживаемость). Таблицы дожития, как и метод Каплана-Мейера, позволяет оценивать любой дихотомический исход. Метод Каплана-Мейера представляет собой множительный непараметрический метод, позволяющий оценивать кумулятивную функцию выживания в момент возникновения каждого исхода. Использование таблиц дожития, являющихся по своей сути вариантом метода Каплана-Мейера для сгруппированных данных, позволяет оценивать выживаемость в фиксированные моменты времени от начала наблюдения, определенные самим исследователем. Между тем, использование таблиц дожития представляется более компактным в сравнении с методом Каплана-Мейера, что позволяет применять данный метод для обобщения результатов наблюдения за большими выборками [5].

Регрессия Кокса представляет собой модель пропорциональных рисков, которая изучает зависимость времени наступления события от независимых переменных. Являясь полупараметрическим методом, регрессия Кокса позволяет прогнозировать риск наступления события и оценивать влияние независимых переменных на этот риск. При этом риск является функцией, зависящей от времени наступления события. Основным условием применения регрессии Кокса является наличие линейной взаимосвязи между переменными и логарифмом функции риска наступления события. Объектом исследования может являться пациент, для которого прогнозируют риск наступления события. В качестве независимых переменных (предикторов) могут выступать характеристики объекта (например, срок гестации, пол плода, осложнения беременности и т.д.), которые гипотетически могут влиять на риск наступления конкретного события [6].

Целью работы явилось описание основных алгоритмов применения анализа выживаемости в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS.

Материалы и методы. Научный обзор наиболее популярных методов анализа выживаемости, используемых в биомедицинских исследованиях, проведен на основании анализа отечественных и зарубежных источников литературы. В качестве основополагающих рассмотрены общеизвестные источники, имеющие наибольший авторитет и широкое распространение [1, 3, 5, 6]. Практические основы применения анализа выживаемости для определения времени наступления конкретного события рассмотрены на примере пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и их обсуждение. Цель анализа выживаемости состоит в получении статистических характеристик времени: от определенного момента до наступления некоторого интересующего исследователя события [7].

Согласно рекомендациям САМПЛ при описании анализа выживаемости следует указать [8, 9]:

- 1) цель применения анализа;
- 2) даты или события, соответствующие началу и концу анализируемого периода времени;
- 3) обстоятельства цензурирования данных;
- 4) статистические методы, использованные для оценки выживаемости;
- 5) обоснование применимости метода;
- 6) оценку вероятности дожития для определенных периодов наблюдения в каждой группе и их доверительные интервалы, а также число наблюдений;
- 7) накопленную вероятность событий в виде графика, особенно если события редкие;
- 8) медиану времени до события и ее доверительный интервал для сравнения с результатами других исследований;
- 9) результаты анализа в виде графика (например, Каплана-Мейера) или таблицы;
- 10) статистический метод, использованный для двух и более кривых выживаемости;
- 11) уровень значимости P , полученный при сравнении двух и более групп по времени до события;
- 12) регрессионную модель, использованную для оценки связи между независимыми признаками и выживаемостью или временем наступления события;
- 13) меру риска (например, отношение угроз) и доверительный интервал для каждого независимого признака.

Условия для применения метода Каплана-Мейера [5]:

1. Момент начала наблюдения должен быть четко определен (например, момент появления первых симптомов, установления диагноза и т.д.).
2. Момент исхода должен быть четко определен (например, антенатальная гибель плода, момент диагностики клинического узкого таза и т.д.).
3. Для нецензурированных случаев необходимо знать дату исхода или период времени от начала наблюдения до развития исхода.
4. Для цензурированных случаев необходимо знать дату последнего контакта или период времени от начала наблюдения до последнего контакта.
5. Цензурированные наблюдения не должны отличаться по выживаемости от нецензурированных.
6. Методы оценки выживаемости и определения исхода должны быть одинаковыми для объектов исследования, включенных как на ранних, так и на более поздних сроках исследования.
7. Условия исследования не должны меняться с течением времени и не должны влиять на выживаемость (например, лечение должно быть одинаковым на протяжении всего времени исследования для всех случаев).
8. Доли цензурированных случаев не должны статистически значительно различаться в исследуемых группах до момента окончания периода наблюдения.
9. В анализируемой выборке должно быть более 30 исследуемых объектов.

Алгоритм применения метода Каплана-Мейера в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0 [5, 10]:

1. Необходимо внести исследуемые данные в исходную форму. Если период проведения исследования внесен в базу в виде конкретной единицы времени (минуты, часы, дни, месяцы, годы и т.д.), то проведение дополнительных расчетов не требуется. Если в базу данных внесены даты начала и окончания периода наблюдения, то необходимо выполнить преобразование указанных дат в единицы времени. Рассмотрим наиболее простой способ: в первую очередь следует обратить внимание на то, чтобы указанные даты имели тип переменной «Дата», далее в меню «Преобразование» необходимо выбрать раздел «Вычислить переменную», в результате чего откроется одноименное окно. В верхнем поле слева «Целевая переменная» необходимо указать имя новой переменной, в поле справа «Числовое выражение» необходимо перенести соответствующие переменные (дата начала и дата исхода), из даты исхода вычесть дату начала исследования, нажать на кнопку «ОК», в результате чего в базе данных появится новая переменная, отражающая исследуемый интервал времени в секундах. Если необходимо отразить интервал времени в минутах, то в поле «Числовое выражение» необходимо разность даты исхода и даты начала исследования разделить на 60, если в часах – разделить на 3600, если в днях – разделить на 86400 и т.д.
2. Для использования метода Каплана-Мейера необходимо в меню «Анализ» выбрать раздел «Анализ выживаемости», подраздел «Каплан-Майер». В открывшемся одноименном окне в строку «Время» необходимо перенести переменную, которая кодирует интересующий нас интервал времени (период исследования / наблюдения). В строку «Состояние» необходимо перенести переменную, которая кодирует интересующий нас исход (например, наличие разрыва промежути). Далее необходимо нажать кнопку «Задать событие» и в открывшемся окне «Каплан-Майер: задать событие для переменной состояния» указать цифру, которая отражает развитие исхода в нашем исследовании. После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить». При нажатии в основном окне кнопки «Параметры» откроется окно «Каплан-Майер: Параметры», в котором в поле «Статистика» необходимо поставить галочки напротив «Таблицы дожития», «Среднее и медиана выживания», в поле «Графики» - «Анализ выживаемости». После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить».
3. В строку «Фактор» следует перенести группировочную переменную, которая гипотетически влияет на исход, после чего станет активной кнопка «Сравнить уровни фактора», при нажатии на которую откроется одноименное окно. В открывшемся окне в поле «Статистические критерии» следует поставить галочки напротив «Лонг-ранг», «Бреслоу» и «Тарон-Уэр». Критерий «Лонг-ранг» принимает за нулевую гипотезу предположение, что выживаемость во всех группах равна. Данный критерий может выявить различия только в том случае, если кривые выживаемости не пересекаются, в сравнении с другими критериями в большей степени позволяет выявить поздние различия. Критерий «Бреслоу» оценивает количество наблюдаемых в группах риска развития исхода в каждый момент времени, в сравнении с другими критериями в большей степени позволяет выявить ранние межгрупповые различия. Критерий «Тарон-Уэр» оценивает квадратный корень из числа исследуемых в группе риска, в большей степени позволяет выявить поздние межгрупповые различия. Далее необходимо нажать кнопку «Продолжить», в главном окне «Каплан-Майер» – нажать кнопку «ОК».
4. В полученном заключении программы SPSS в первой таблице представлен сводный отчет по наблюдениям. В таблице дожития представлена накопленная доля дожития (отсутствия изучаемого исхода), рассчитываемая как произведение выживаемости в данный момент времени на выживаемость в предыдущий момент времени. Таблица «Средние значения и медианы для времени выживания» содержит среднее время, медиану ожидаемого времени и их 95% доверительный интервал без события. Данные значения необходимо искать на пересечении соответствующего столбца и строки, соответствующей изучаемому исходу. В

таблице «Полные сравнения» представлены результаты применения трех критериев («Лонг-ранг», «Бреслоу» и «Тарон-Уэр»): необходимо обратить внимание на столбец «Значимость», который позволяет судить о наличии ($p < 0,05$) или отсутствии ($p > 0,05$) значимости различий. На основании наличия значимости двух критериев можно сделать вывод, что между группами имеются значимые различия. График «Функции выживания» содержит графическое отображение происходящих событий в каждой группе исследования, при этом каждое событие отражается на графике «ступенькой» / «шагом вниз». Если кривые выживаемости расходятся сразу и не пересекаются, то также говорят о наличии различий. Момент расхождения кривых отражает момент наблюдения, когда между изучаемыми группами появляются статистически значимые различия.

5. Если имеется более двух групп исследования, указанные критерии («Лонг-ранг», «Бреслоу» и «Тарон-Уэр») свидетельствуют лишь о том, что различия имеются только между некоторыми группами. Чтобы выделить группы, статистически значимо различающиеся между собой, необходимо при нажатии кнопки «Сравнить уровни фактора» в открывшемся окне поставить галочки напротив «Лонг-ранг», «Бреслоу» и «Тарон-Уэр», а также выбрать вариант сравнения «Попарно по все стратам», а не «Сразу по всем стратам». В полученном заключении программы SPSS необходимо обратить внимание на таблицу «Парные значения», в частности на значимость, располагающуюся на пересечении соответствующих групп. Значимость $p < 0,05$ свидетельствует о наличии различий между соответствующими группами.
6. Если исходные данные содержат стратификационную переменную, которая обуславливает их расслоение (например, класс тяжести заболевания), то в основном окне «Каплан-Майер» следует перенести ее в строку «Страты», что позволит проводить анализ выживаемости для каждой стратифицированной переменной по отдельности.
7. Для изучения одновременного влияния большего количества предикторов изучаемого исхода следует применять регрессионный анализ Кокса.

Условия применения таблиц дожития аналогичны таковым для метода Каплана-Мейера [5].

Алгоритм применения таблиц дожития в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0 [5, 10]:

1. Необходимо внести исследуемые данные в исходную форму. Если период проведения исследования внесен в базу в виде конкретной единицы времени (минуты, часы, дни, месяцы, годы и т.д.), то проведение дополнительных расчетов не требуется. Если в базу данных внесены даты начала и окончания периода наблюдения, то необходимо выполнить преобразование указанных дат в единицы времени. Рассмотрим наиболее простой способ: в первую очередь следует обратить внимание на то, чтобы указанные даты имели тип переменной «Дата», далее в меню «Преобразование» необходимо выбрать раздел «Вычислить переменную», в результате чего откроется одноименное окно. В верхнем поле слева «Целевая переменная» необходимо указать имя новой переменной, в поле справа «Числовое выражение» необходимо перенести соответствующие переменные (дата начала и дата исхода), из даты исхода вычесть дату начала исследования, нажать на кнопку «ОК», в результате чего в базе данных появится новая переменная, отражающая исследуемый интервал времени в секундах. Если необходимо отразить интервал времени в минутах, то в поле «Числовое выражение» необходимо разность даты исхода и даты начала исследования разделить на 60, если в часах – разделить на 3600, если в днях – разделить на 86400 и т.д.
2. Для применения таблиц дожития необходимо в меню «Анализ» выбрать раздел «Анализ выживаемости», подраздел «Таблицы дожития». В открывшемся одноименном окне в строку «Время» необходимо перенести переменную, которая кодирует интересующий нас интервал времени (период исследования / наблюдения). В поле «Показывать интервалы времени» необходимо внести значение изучаемого периода времени и шаг (интервал времени, гипотетически играющий значимую роль). В строку «Состояние» необходимо

перенести переменную, которая кодирует интересующий нас исход (например, наличие разрыва промежности). Далее необходимо нажать кнопку «Задать событие» и в открывшемся окне «Таблицы дожития: задать событие» указать цифру, которая отражает развитие исхода в нашем исследовании. После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить». При нажатии в основном окне кнопки «Параметры» откроется окно «Таблицы дожития: Параметры», в котором в поле «График» необходимо поставить галочку напротив «Анализ выживаемости», в поле «Сравнить уровни первого фактора» выбрать «Все». После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить».

3. В строку «Фактор» следует перенести группировочную переменную, которая гипотетически влияет на исход, после чего станет активной кнопка «Задать диапазон», при нажатии на которую откроется одноименное окно. В открывшемся окне необходимо внести интересующие исследователя минимальное и максимальное значение группировочной переменной. После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить», в главном окне «Таблицы дожития» – нажать кнопку «ОК».
4. В полученном заключении программы SPSS в таблице дожития представлен сводный отчет каждой группы исследования. В первом столбце указано начало интервала времени, который продолжается до времени следующего интервала. Во втором столбце указано количество обследованных, достигших определенного интервала времени. Соответственно, в первой строке данного столбца указано общее число пациентов, включенных в исследование. В третьем столбце указано число выбывающих в течение соответствующего интервала времени, в четвертом – число подвергающихся риску в этом интервале времени. В пятом столбце представлено число терминальных случаев (случаев развития исхода), а в шестом – их доля для соответствующего интервала времени. «Доля терминальных случаев» отражает вероятность того, что событие произойдет у члена выборки, который вошел в состав выборки в соответствующем интервале времени. «Доля выживших», входящая в седьмой столбец таблицы, отражает вероятность того, что событие не произойдет у члена выборки, который вошел в состав выборки в соответствующем интервале времени. Доля выживших равна разности единицы и доли терминальных случаев. Наибольший интерес для исследователей представляет восьмой столбец таблицы «Накопленная доля выживших к концу интервала», который позволяет оценить вероятность выживаемости (отсутствия исследуемого исхода) в зависимости от интервала времени (1,0 соответствует 100% выживаемости). В девятом столбце представлена стандартная ошибка функции дожития, с помощью которой оценивают вариабельность функции дожития. Столбец «Плотность вероятности» позволяет оценить вероятность наступления изучаемого события (например, разрыва промежности) в изучаемом интервале времени. Стандартная ошибка плотности вероятности, располагающаяся в одиннадцатом столбце данной таблицы, позволяет оценить вариабельность показателя плотности вероятности. Предпоследний столбец «Коэффициент смертности» отражает вероятность того, что в течение соответствующего интервала времени произойдет событие у того объекта, у которого оно еще не произошло на момент начала этого временного интервала. Последний столбец «Стандартная ошибка коэффициента смертности» отражает вариабельность коэффициента смертности.
5. В таблице «Среднее время выживания» представлено среднее значение ожидаемого времени жизни (отсутствия изучаемого исхода) в каждой исследуемой группе.
6. График «Функции выживания» содержит графическое отображение происходящих событий в каждой группе исследования, при этом каждое событие отражается на графике «ступенькой» / «шагом вниз». Если кривые выживаемости расходятся сразу и не пересекаются, то говорят о наличии различий. Момент расхождения кривых отражает момент наблюдения, когда между изучаемыми группами появляются статистически значимые различия.
7. Таблица «Полные сравнения» содержит значение обобщенного теста Уилкоксона (Гехана), степень свободы и значимость. Значимость $p < 0,05$ свидетельствует о наличии

статистически значимых различий между исследуемыми группами. Уровень значимости $p > 0,05$ не позволяет опровергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий в функции дожития между исследуемыми группами.

8. Для изучения одновременного влияния большего количества предикторов изучаемого исхода следует применять регрессионный анализ Кокса.

Регрессия Кокса в большинстве случаев используется для определения независимого влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления изучаемого события за изучаемый промежуток времени. Регрессия Кокса отличается от логистической регрессии тем, что кроме исхода и предикторов, нас еще интересует период наблюдения. В сравнении с методом Каплана-Мейера и таблицами дожития регрессия Кокса позволяет оценить влияние множества предикторов на исход с учетом периода времени [6].

Условия для применения регрессии Кокса [6]:

1. Отсутствие коллинеарности – отсутствие высокой корреляционной связи между независимыми переменными (предикторами), в противном случае в модель необходимо включить функцию взаимодействия зависимых предикторов.
2. Все переменные должны линейно влиять на логарифм функции риска наступления изучаемого события.
3. Риск наступления изучаемого события должен быть пропорционален для любых двух объектов в любой интервал времени.
4. Момент начала наблюдения должен быть четко определен (например, момент появления первых симптомов, установления диагноза и т.д.).
5. Момент исхода должен быть четко определен (например, антенатальная гибель плода, момент диагностики клинического узкого таза и т.д.).
6. Для нецензурированных случаев необходимо знать дату исхода или период времени от начала наблюдения до развития исхода.
7. Для цензурированных случаев необходимо знать дату последнего контакта или период времени от начала наблюдения до последнего контакта.
8. Цензурированные наблюдения не должны отличаться по выживаемости от нецензурированных.
9. Методы оценки выживаемости и определения исхода должны быть одинаковыми для объектов исследования, включенных как на ранних, так и на более поздних сроках исследования.
10. Условия исследования не должны меняться с течением времени и не должны влиять на выживаемость (например, лечение должно быть одинаковым на протяжении всего времени исследования для всех случаев).
11. Доли цензурированных случаев не должны статистически значимо различаться в исследуемых группах до момента окончания периода наблюдения.
12. В анализируемой выборке должно быть более 30 объектов исследования.

Алгоритм применения регрессии Кокса в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0 [6, 10]:

1. Необходимо внести исследуемые данные в исходную форму. Если период проведения исследования внесен в базу в виде конкретной единицы времени (минуты, часы, дни, месяцы, годы и т.д.), то проведение дополнительных расчетов не требуется. Если в базу данных внесены даты начала и окончания периода наблюдения, то необходимо выполнить преобразование указанных дат в единицы времени. Рассмотрим наиболее простой способ: в первую очередь следует обратить внимание на то, чтобы указанные даты имели тип переменной «Дата», далее в меню «Преобразование» необходимо выбрать раздел «Вычислить переменную», в результате чего откроется одноименное окно. В верхнем поле слева «Целевая переменная» необходимо указать имя новой переменной, в поле справа «Числовое выражение» необходимо перенести соответствующие переменные (дата начала и дата исхода), из даты исхода вычесть дату начала исследования, нажать на кнопку «ОК», в результате чего в базе данных появится новая переменная, отражающая исследуемый

интервал времени в секундах. Если необходимо отразить интервал времени в минутах, то в поле «Числовое выражение» необходимо разность даты исхода и даты начала исследования разделить на 60, если в часах – разделить на 3600, если в днях – разделить на 86400 и т.д.

2. Для применения регрессии Кокса необходимо в меню «Анализ» выбрать раздел «Анализ выживаемости», подраздел «Регрессия Кокса». В открывшемся одноименном окне в строку «Время» необходимо перенести переменную, которая кодирует интересующий нас интервал времени (период исследования / наблюдения). В строку «Состояние» необходимо перенести переменную, которая кодирует интересующий нас исход (например, наличие разрыва промежности). Далее необходимо нажать кнопку «Задать событие» и в открывшемся окне «Регрессия Кокса: задать событие для переменной состояния» указать цифру, которая отражает развитие изучаемого исхода. Следует сказать, что переменная, отражающая исход, не обязательно должна быть дихотомической, в данном окне имеется возможность введения интересующего нас диапазона значений непрерывной переменной, выступающего в данной ситуации в качестве исхода. Кроме того, данное окно позволяет выбрать список значений (например, все три степени ожирения матери) в качестве исхода, добавив их поочередно в квадратное поле в центре окна. После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить».
3. В поле «Ковариаты» необходимо перенести переменные, интересующие исследователя в качестве предикторов. Нажатие кнопки «Категориальные» позволит выбрать категориальные переменные. В качестве опорной следует выбрать первую категорию. Далее следует выбрать метод введения, по умолчанию установлен метод форсированного ввода «Enter», при котором все переменные вводятся в модель одновременно. Начинаящим исследователям изменять тип ввода нецелесообразно. При нажатии кнопки «Графики» откроется одноименное окно, в котором следует поставить галочки напротив «Анализ выживаемости» и «Риск». Для значений категориальных или дихотомических переменных можно выбрать отдельные графики функции риска, перенеся их в строку «Отдельные линии для». При нажатии в основном окне кнопки «Сохранить» откроется окно «Регрессия Кокса: Сохранить», в котором в поле «Сохранить переменные модели» необходимо поставить галочки напротив «Функция выживания», «Функция риска», «DfBeta(s)» и «Частные остатки». После чего необходимо нажать кнопку «Продолжить». В окне «Регрессия Кокса: Параметры», которое появляется при нажатии кнопки «Параметры», следует выбрать «ДИ для $\text{Exp}(B)$ » и «Корреляция оценок» (для проверки первого условия применения регрессии Кокса). После чего в текущем окне необходимо нажать кнопку «Продолжить», а в главном окне «Регрессия Кокса» – нажать кнопку «ОК».
4. В полученном заключении программы SPSS в первой таблице представлен сводный отчет по наблюдениям. В таблице «Категориальное кодирование переменных» отражены принципы кодирования категориальных переменных. Во втором столбце данной таблицы содержится информация о частоте встречаемости объектов исследования в каждой группе. Блок 0 содержит данные о базовой модели без предикторов, следует обратить внимание на значение «-2Log-правдоподобие». Таблица «Универсальные критерии коэффициентов модели» в Блоке 1 содержит значения «-2Log-правдоподобие», «Хи-квадрат» и «Значимость». Уровень значимости $p < 0,05$ свидетельствует о том, что предикторы улучшают прогностическую способность модели. Кроме того, следует иметь в виду, что модель обладает большей прогностической способностью в сравнении с базовой только в том случае, когда «-2Log-правдоподобие» в Блоке 1 меньше, чем в Блоке 0. В данной таблице также представлены значения соответствующих критериев при сравнении модели с таковыми из предыдущего шага, что также отражает прогностическую способность изучаемой модели.
5. Наибольший интерес для исследователя представляет таблица «Переменные в уравнении», в которой особое внимание следует обратить на столбцы «Значимость» и «ДИ 95.0% для $\text{Exp}(B)$ ». Если статистическая значимость (критерия Вальда) $p < 0,05$, то можно сделать

вывод, что соответствующая независимая переменная вносит значимый вклад в прогностическую способность модели. Если 95% доверительный интервал для $\text{Exp}(B)$ включает в себя единицу, то можно сделать вывод, что соответствующая независимая переменная не вносит значимый вклад в прогностическую значимость модели. Столбец « $\text{Exp}(B)$ » отражает отношение рисков: если значение $\text{Exp}(B)$ больше 1, то положительное значение соответствующего предиктора является фактором риска развития изучаемого исхода, если меньше 1 – протективным фактором.

6. Анализ таблицы «Корреляционная матрица коэффициентов регрессии» позволяет проверить первое условие применения регрессии Кокса: отсутствие коллинеарности между исследуемыми предикторами, в противном случае в модель необходимо включить функцию взаимодействия зависимых предикторов (например, произведения соответствующих предикторов) или исключить из модели один из сильно коррелирующих факторов. Следует обратить внимание, что только сильные корреляционные связи (более 0,7) могут влиять на результаты анализа.
7. Графики «Накопленное выживание» и «Накопленный риск» позволяют визуальным способом определить наличие статистической значимости различий между исследуемыми категориями. Если указанные кривые сразу расходятся и не пересекаются, то говорят о наличии различий, в противном случае – об отсутствии. Момент расхождения кривых отражает момент наблюдения, когда между изучаемыми категориями появляются статистически значимые различия.
8. Для проверки третьего условия возможности применения регрессии Кокса, можно использовать стратификационную переменную, которую в основном окне «Регрессия Кокса» следует перенести в строку «Страты», что позволит проводить анализ выживаемости для каждой стратифицированной переменной по отдельности. Если исходные функции риска пропорциональны, то кривые на графиках будут параллельными. Между тем, визуальная оценка графиков позволяет оценить соблюдение третьего условия только ориентировочно.
9. Для проверки указанного третьего следует применять регрессию Кокса с ковариатами, зависящими от времени.

Алгоритм применения регрессии Кокса с ковариатами, зависящими от времени, в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0 [6, 10]:

1. Для применения регрессии Кокса с ковариатами, зависящими от времени, необходимо в меню «Анализ» выбрать раздел «Анализ выживаемости», подраздел «Кокс с ковариатами, завис.от времени». В открывшемся окне «Вычислить зависящую от времени ковариату» в строку «Выражение для T_COV_» необходимо перенести исследуемую временную переменную, которую необходимо разделить на гипотетически значимый интервал времени, новая эквивалентная изучаемой переменной создается автоматически.
2. При нажатии кнопки «Модель» открывается окно, аналогичное таковому в простой регрессии Кокса. Для проверки соблюдения третьего условия необходимо поочередно построить модели с учетом только одного предиктора.
3. Для оценки взаимодействия между исследуемым предиктором с переменной времени необходимо обратить внимание на таблицу «Переменные в уравнении». Значимость $p > 0,05$ в соответствующей строке свидетельствует о соблюдении третьего условия.
4. Другие таблицы в данном заключении аналогичны заключению при применении простой регрессии Кокса.

Для проверки второго условия необходимо оценить мартингальные остатки путем построения базовой модели без включения соответствующего предиктора. После чего необходимо построить график (скатерограмму) зависимости мартингальных остатков новой базовой модели от исключенного предиктора, построить на данном графике прямую Лоесса и визуальным способом оценить линейность данной прямой [6].

Таким образом, наиболее универсальным методом из вышеперечисленных является регрессия Кокса, так как она позволяет не только произвести относительно точный анализ

выживаемости, но и позволяет включить в модель значительное число независимых переменных, влияющих на риск развития конкретного события [6].

Заключение. Использование описанных алгоритмов применения анализа выживаемости позволит повысить уровень представления результатов биомедицинских исследований. Пакет программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» позволяет достаточно просто и наглядно применять основные методы анализа выживаемости для анализа времени наступления изучаемых событий [10].

Список литературы:

1. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб. ДиаСофтЮП. 2005.
2. Левин И.А., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н., Шуметов В.Г. Методология и практика анализа данных в медицине: монография. М. Тель-Авив. АПЛИТ. 2010.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. МедиаСфера. 2006.
4. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press. 2011.
5. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение. 2017. 5. 5-28.
6. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение. 2017. 6. 5-27.
7. Куликов С.М., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Анализ выживаемости или событийный анализ: типовые ошибки ретроспективного метода. Клиническая онкогематология. 2010. 3(2). 176-183.
8. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. International Journal of Nursing Studies. 2015. 52(1). 5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
9. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
10. Наследов А. IBMSPSSStatistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. Санкт-Петербург. Питер. 2013.

References:

1. Buyul A., Cefel P. SPSS: the art of information processing. Moscow. DiaSoft. 2005. in Russian.
2. Levin I.A., Manukhin I.B., Ponomareva Yu.N., Shumetov V.G. Methodology and practice of data analysis in medicine: monograph. Moscow. Tel-Aviv. APLIT. 2010. in Russian.
3. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow. Media Sphere. 2006. in Russian.
4. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press. 2011.
5. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Survival analysis in health sciences using SPSS software. Science & Healthcare. 2017. 5. 5-28. in Russian.
6. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Cox regression in health sciences using SPSS software. Science & Healthcare. 2017. 6. 5-27. in Russian.
7. Kulikov S.M., Parovitchnikova E.N., Savchenko V.G. Survival or time-to-event analysis: common pitfalls of retrospective approach. Clinical oncohematology. 2010. 3(2). 176-183.
8. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. International Journal of Nursing Studies. 2015. 52(1). 5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.

9. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
10. Nasledov A. SPSS Statistics 20 and AMOS: professional statistical analysis of data. Saint-Petersburg. Peter. 2013.in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2021_1_148

УДК: 519.23-614.2

Мудров В.А.

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ROC-АНАЛИЗА В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПОМОЩЬЮ ПАКЕТА ПРОГРАММ SPSS

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Предметом исследования явилось изучение основ применения ROC-анализа, позволяющего определить и сравнить основные показатели информативности изучаемых диагностических методов или тестов. Темой исследования явилось применение ROC-анализа в биомедицинских исследованиях. Целью работы явилось описание алгоритма применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS.

Материалы и методы. Проведен научный обзор возможностей применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях. Практические основы применения ROC-анализа для определения чувствительности и специфичности изучаемых диагностических методов или тестов рассмотрены на примере пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты. Определен оптимальный алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях. Подробно описаны возможности применения ROC-анализа в программе SPSS, даны рекомендации по интерпретации полученных результатов анализа.

Заключение. Использование описанного алгоритма применения ROC-анализа позволит повысить уровень представления результатов биомедицинских исследований.

Ключевые слова. Статистический анализ, алгоритм, ROC-анализ, чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой, SPSS.

Mudrov V.A.

ROC CURVE ANALYSIS ALGORITHM IN BIOMEDICAL RESEARCH USING SPSS SOFTWARE PACKAGE

Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

The aim of the research. The subject of the research was to study the basics of using ROC curve analysis, which allows to determine and compare the main indicators of information content of the studied diagnostic methods or tests. The research's topic was ROC curve analysis in biomedical research. The aim of the study was to describe the ROC curve analysis algorithm in biomedical research using the SPSS software package.

Materials and methods. The scientific review of the possibilities of using ROC curve analysis in biomedical research is carried out. The practical basics of using ROC curve analysis to determine the sensitivity and specificity of the studied diagnostic methods or tests are considered on the example of the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, USA).

Results. The optimal algorithm for ROC curve analysis application in biomedical research have been determined. The possibilities of ROC curve analysis using in the SPSS program are described in detail, recommendations for the interpretation of the obtained analysis results are given. **Conclusion.** The use of the described ROC curve analysis algorithm will improve a presentation's level of biomedical research results.

Keywords. Statistical analysis, algorithm, ROC curve analysis, sensitivity, specificity, area under the curve (AUC), SPSS.

В данной статье основное внимание уделено применению в биомедицинских исследованиях ROC-анализа, позволяющего определить и сравнить основные показатели информативности изучаемых диагностических методов или тестов. Автором в деталях рассмотрен алгоритм применения ROC-анализа в программе SPSS, даны рекомендации по интерпретации полученных результатов. Актуальность данной темы обусловлена тем, что она позволяет начинающим исследователям повысить уровень представления своих биомедицинских исследований [1, 2, 3, 4].

Диагностика и прогнозирование являются неотъемлемой частью биомедицинских исследований. Ежегодно в мире увеличивается число диагностических и прогностических тестов, которые требуют оценки их диагностической информативности. К основным показателям информативности метода относят чувствительность и специфичность, к вспомогательным – точность, прогностичность положительного и отрицательного результатов [5]. Основной проблемой для начинающих исследователей является отсутствие навыка наглядного представления результатов проведенной работы. Так, для оценки чувствительности и специфичности, в принципе, достаточно обладать навыком построения четырехпольных таблиц сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Четырехпольная таблица результатов исследования, позволяющая рассчитать основные и вспомогательные показатели информативности метода / модели / теста

Результат изучаемого метода / теста / модели	Фактическое состояние объекта исследования	
	Положительное	Отрицательное
Положительный	TP (True Positives)	FP (False Positives)
Отрицательный	FN (False Negatives)	TN (True Negatives)

Использование специальных формул позволяет рассчитать показатели информативности изучаемого метода / модели / теста. Между тем, ROC-анализ служит для более точного решения поставленной задачи: ROC-кривая отражает зависимость количества верно классифицированных положительных результатов от количества неверно классифицированных отрицательных результатов в графическом виде [6]. Кроме того, ROC-анализ позволяет определить ряд дополнительных параметров, позволяющих оценить качество модели, не выполняя при этом дополнительных расчетов. При проведении ROC-анализа информативность изучаемых методов или тестов оценивается в сравнении с эталоном, являющимся «золотым стандартом» на данный момент развития науки и техники (например, результат биопсии, гистологии, магнитно-резонансной томографии и т.д.). Высокочувствительные методы / тесты называют идентификаторами, а высокоспецифичные – дискриминаторами [5, 6].

Под чувствительностью (Sensitivity) понимают способность диагностического (прогностического) метода / теста / модели определять (предопределять) положительный результат (например, наступление заболевания). Чувствительность рассчитывается как доля истинно положительных результатов среди общего числа подтвержденных случаев: $Se = 100\% \times TP / D = 100\% \times TP / (TP + FN)$, где Se (Sensitivity) – чувствительность (%), TP (True Positives) – истинно положительные (верно классифицированные положительные) результаты, D – общее число подтвержденных случаев заболевания (положительного результата), FN (False Negatives) – ложноотрицательные (неверно классифицированные положительные) результаты [6, 7]. Чем выше чувствительность изучаемого метода / модели / теста, тем эффективнее диагностика / прогнозирование заболевания (наступления положительного результата). Высокочувствительные методы рекомендуют применять на ранних этапах диагностического процесса, что позволяет сузить круг гипотетически больных людей (положительных результатов) [5].

Под специфичностью (Specificity) понимают способность диагностического (прогностического) метода / теста / модели определять (предопределять) отрицательный результат (например, отсутствие заболевания). Специфичность рассчитывается как доля истинно отрицательных результатов среди общего числа неподтвержденных случаев: $Sp = 100\% \times TN / D = 100\% \times TN / (TN + FP)$, где Sp (Specificity) – специфичность (%), TN (True Negatives) – истинно отрицательные (верно классифицированные отрицательные) результаты, D – общее число неподтвержденных случаев заболевания (отрицательного результата), FP (False Positives) – ложноположительные (неверно классифицированные отрицательные) результаты [6, 7]. Чем выше специфичность изучаемого метода / модели / теста, тем он надежнее. Высокоспецифичные методы исследования рекомендуют применять

на более поздних этапах диагностического процесса, что позволяет эффективно исключить из дальнейшего исследования здоровых людей (отрицательные результаты) [5].

Таким образом, для создания оптимальной диагностической / прогностической системы начинающему исследователю необходимо найти «компромисс» между показателями чувствительности и специфичности, что может быть достигнуто с помощью ROC-анализа в программе SPSS. Наиболее оптимальной точкой отсечения, отражающей этот «компромисс», является точка, ближе всего расположенная к верхнему левому углу графика или максимально удаленная от диагональной прямой линии. Для идеального и дискриминатора, и идентификатора характерен график ROC-кривой, проходящий через верхний левый угол. Доля истинно положительных и отрицательных случаев, в данной ситуации, составляет 100%, а доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов равна нулю. Приближение ROC-кривой к диагональной линии свидетельствует о безэффективности изучаемого метода / модели / теста / классификатора. Оценка площади под ROC-кривой (Area under ROC curve) используется для сравнительного анализа нескольких изучаемых методов / моделей / тестов: чем больше площадь под ROC-кривой, тем выше диагностическая информативность классификатора. Условно между информативностью изучаемого метода и площадью под ROC-кривой имеется следующая зависимость: для высокой информативности характерна площадь, равная 0,9-1,0, для хорошей – 0,8-0,9, для средней – 0,7-0,8, для удовлетворительной – 0,6-0,7, для неудовлетворительной – менее 0,6 [5, 6, 7, 8].

Целью работы явилось описание алгоритма применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS.

Материалы и методы. Научный обзор особенностей применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях проведен на основании анализа отечественных и зарубежных источников литературы. В качестве основополагающих рассмотрены общеизвестные источники, имеющие наибольший авторитет и широкое распространение [1, 3, 5, 6]. Практические основы применения ROC-анализа для определения и сравнения основных показателей информативности изучаемых диагностических методов или тестов рассмотрены на примере пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Результаты и их обсуждение. Основная цель применения ROC-анализа состоит в определении и сравнении чувствительности и специфичности изучаемых диагностических методов / тестов / моделей. В классическом виде ROC-анализ позволяет разделить множество объективно существующих альтернатив на два класса. При использовании количественных данных в качестве классификатора ROC-анализ позволяет установить числовой порог (например, уровень гемоглобина, количество баллов и т.д.), при котором ошибка отнесения объекта исследования к конкретной исследуемой группе будет стремиться к минимуму. Данный порог и является наиболее оптимальной точкой отсечения.

При описании ROC-анализа следует указать [9, 10]:

- 1) цель применения ROC-анализа;
- 2) описательную статистику для всех переменных (изучаемых методов / моделей / тестов), участвующих в анализе;
- 3) чувствительность и специфичность изучаемого метода / модели / теста. Не следует описывать чувствительность и специфичность как слабую, умеренную или высокую, пока не определена оптимальная точка отсечения, удовлетворяющая условиям исследования;
- 4) площадь под ROC-кривой, 95% доверительный интервал для ROC-кривой, ее стандартную ошибку и значимость для каждого изучаемого метода / модели / теста вне зависимости от того, имеется ли статистическая значимость или нет;
- 5) сравнительную таблицу результатов ROC-анализа, позволяющую подтвердить информативность и/или идентифицировать наиболее информативный метод / тест / модель;
- 6) результаты ROC-анализа в виде графика, что позволяет наглядно оценить информативность изучаемых методов / моделей / тестов;

7) наименование использованного статистического программного продукта.

Основные свойства ROC-кривой, которые определяют ее прикладное значение [6, 8]:

1. ROC-кривая представляет собой график, построенный в двухосевой системе координат: по вертикальной оси откладывается доля истинно положительных результатов, по горизонтальной оси - ложноотрицательных результатов.
2. Оценка чувствительности проводится по вертикали, 1-специфичность – по горизонтали.
3. График ROC-кривой представляет собой дугообразную кривую, проходящую над диагональю координатной плоскости. Чем более крутой подъем имеет кривая и чем ближе ее купол к верхнему левому углу, тем выше диагностическая эффективность изучаемого метода / теста / модели.
4. Если площадь под ROC-кривой достоверно больше площади под диагональю координатной плоскости, то вероятность правильной диагностики / прогнозирования с помощью изучаемого метода / модели / теста превышает случайную. Чем выше площадь под ROC-кривой, тем более точным является используемый классификатор. В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что классификатор присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной.
5. С помощью ROC-анализа можно выбрать пороговое значение, которое наилучшим образом разделяет исследуемые группы. Для уточнения оптимального порога нужно задать критерий его определения, т.к. в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия. Критериями выбора порога отсечения могут выступать: требуемая минимальная величина чувствительности метода / модели (например, условия исследования требуют создание метода, обладающего чувствительностью не менее 70%) и соответствующая ей наибольшая величина специфичности; достижение максимальной суммарной чувствительности и специфичности изучаемого метода / модели / теста; достижение баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда они примерно равны [6, 11].

Алгоритм применения ROC-анализа в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0 [6, 12]:

1. Необходимо внести исследуемые данные в исходную форму: один из столбцов должен содержать номинальные данные, отражающие распределение результатов эталонного метода исследования на два класса (желательно использовать «0» для обозначения отрицательного, а «1» для обозначения положительного фактического состояния объекта исследования); другие столбы могут содержать результаты применения изучаемых методов диагностики или прогнозирования, которые могут быть представлены как в виде качественных, так и количественных данных.
2. Для применения ROC-анализа необходимо в меню «Анализ» выбрать раздел «ROC-кривые». В открывшемся одноименном окне в строку «Переменная состояния» необходимо перенести переменную, которая отражает распределение результатов эталонного метода исследования на два класса или кодирует интересующий нас исход (например, наличие разрыва промежности). В строку «Проверяемые переменные» необходимо перенести переменные, которые отражают результаты применения изучаемых методов диагностики или прогнозирования. В качестве значения переменной состояния следует указать «1» при условии, что «0» в исходном наборе данных кодирует отрицательное, а «1» - положительное фактического состояния объекта исследования. В поле «Вывести» следует поставить галочки напротив «ROC кривые», «С диагональной опорной линией», «Стандартная ошибка и доверительный интервал», «Координатные точки ROC-кривой». После чего необходимо нажать кнопку «ОК».
3. В полученном заключении программы SPSS в первой таблице представлен сводный отчет по наблюдениям. На графике «ROC Кривые» имеется графическое представление ROC-кривых, отражающих чувствительность и специфичность исследуемых методов. При использовании номинальных данных в качестве классификатора анализ графика ROC-кривой позволяет определить основные показатели информативности исследуемого

метода, при использовании же количественных данных – точно определить чувствительность и специфичность исследуемого метода на графике в некоторых ситуациях представляется достаточно сложным (рис. 1).

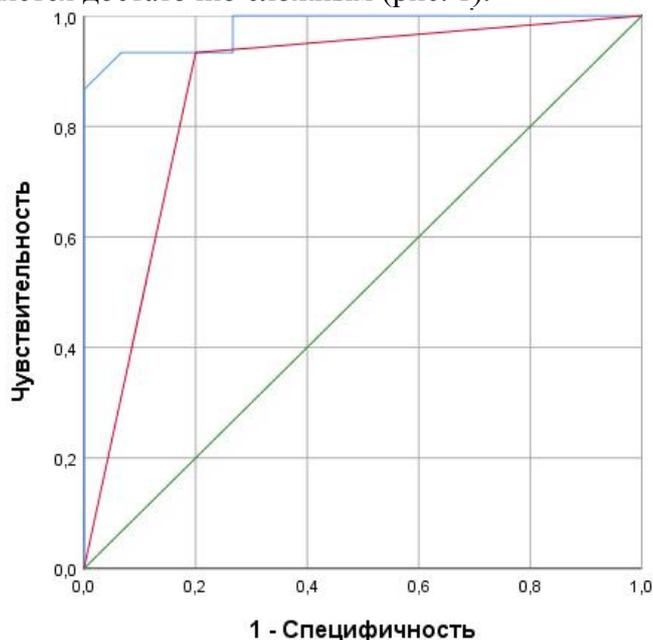


Рис. 1. Площадь под ROC-кривой

Поэтому следует обратить внимание на таблицу «Координаты кривой», в которой необходимо определиться с оптимальным пороком отсечения, исходя из условий проведения исследования. В данной таблице указана «Чувствительность» и «1-Специфичность», поэтому для расчета специфичности необходимо вычесть определенное значение «1-Специфичность» из единицы. В таблице «Площадь под кривой» указана площадь, 95% доверительный интервал для ROC-кривой, ее стандартная ошибка и значимость для каждого изучаемого метода / модели / теста вне зависимости от того, имеется ли статистическая значимость или нет. Чем больше площадь под ROC-кривой, тем выше диагностическая / прогностическая значимость соответствующего классификатора.

4. Двойной щелчок левой кнопкой мыши по графику «ROCКривые» позволяет открыть «Редактор диаграмм», позволяющий настроить требуемый формат графического представления результатов ROC-анализа.

Таким образом, ROC-анализ позволяет наглядно оценить значимость как уже существующих, так и разрабатываемых методов диагностики или прогнозирования.

Заключение. Использование описанного алгоритма применения ROC-анализа позволит повысить уровень представления результатов биомедицинских исследований начинающими исследователями. Программа «IBM SPSS Statistics Version 25.0» позволяет достаточно просто и наглядно применить ROC-анализ для определения и сравнения основных показателей информативности (чувствительности и специфичности) изучаемых диагностических методов или тестов [12].

Список литературы:

1. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб. ДиаСофт. 2005.
2. Левин И.А., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н., Шуметов В.Г. Методология и практика анализа данных в медицине: монография. М. Тель-Авив. АПЛИТ. 2010.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. МедиаСфера. 2006.
4. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press. 2011.

5. Васильев А.Ю., Малый А.Ю., Серов Н.С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. М. ГЭОТАР-Медиа. 2008
6. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016. 8(4). 36-45. doi: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
7. Kumar R., Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. Indian Pediatr. 2011. 48(4). 277-287. doi: 10.1007/s13312-011-0055-4.
8. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters. 2006. 27. 861-874.
9. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. International Journal of Nursing Studies. 2015. 52(1). 5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
10. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
11. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013. 4(2). 627-635.
12. Наследов А. IBMSPSSStatistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. Санкт-Петербург. Питер. 2013.

References:

1. Buyul A., Cefel P. SPSS: the art of information processing. Moscow. DiaSoft. 2005. in Russian.
2. Levin I.A., Manukhin I.B., Ponomareva Yu.N., Shumetov V.G. Methodology and practice of data analysis in medicine: monograph. Moscow. Tel-Aviv. APLIT. 2010. in Russian.
3. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow. Media Sphere. 2006. in Russian.
4. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press. 2011.
5. Vasil'yev A.Yu., Malyy A.Yu., Serov N.S. Analysis of the data of radiation research methods based on the principles of evidence-based medicine: a tutorial. Moscow. GEOTAR-Media. 2008. in Russian.
6. Grigor'ev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. journal infectology. 2016. 8(4). 36-45. in Russian. doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
7. Kumar R., Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. Indian Pediatr. 2011. 48(4). 277-287. doi: 10.1007/s13312-011-0055-4.
8. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters. 2006. 27. 861-874.
9. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. International Journal of Nursing Studies. 2015. 52(1). 5-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
10. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
11. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. Caspian J Intern Med. 2013. 4(2). 627-635.
12. Nasledov A. SPSS Statistics 20 and AMOS: professional statistical analysis of data. Saint-Petersburg. Peter. 2013. in Russian.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Паршина А.А., Цыбиков Н.Н., Караваева Т.М. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЛ-8 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЛИТИЧЕСКОГО НЕТОЗА.....	1
Евсеев А.В., Гирш А.О., Степанов С.С., Стуканов М.М., Еселевич Р.В., Чумаков П.А. ПОДЛИННОСТЬ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ГЕТЕРОГЕННОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ВОЛЕМИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА ЭКСПОНЕНТЫ ГЕМОСТАЗА, ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТАВА КРОВИ.....	5
Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА-3 У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А(Н3N2) И ГРИППОМ В.....	17
Михайлова Н.В., Петрунько И.Л. МОНИТОРИНГ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ НА СЕЛЬСКОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ.....	22
Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А., Емельянов А.С. НЕКОТОРЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ.....	32
Петрова М.М., Шпрах В.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С., Еремина С.С. ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	39
Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Желтовский Ю.В., Козина О.А., Вырупаев А.В., Вырупаева Е.В. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНЫХ ИБС С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ.....	51
Поздняков Д.И. ПРИМЕНЕНИЕ 4-ГИРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТБУТИЛ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ УМЕНЬШАЕТ ИНТЕНСИВНОСТЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ.....	59
Шаповалов К.Г., Сумин С.А., Ярославкин Р.А. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КАК ЮРИДИЧЕСКАЯ ОСНОВА УГОЛОВНОГО ПРЕСЛЕДОВАНИЯ МЕДРАБОТНИКА.....	68
Шилин Д.С., Чепцов Ф.Р., Трусова Ю.С., Рослов В.А., Шаповалов К.Г. ВЛИЯНИЯ МАНЕВРА ПРОН-ПОЗИЦИИ НА НЕКОТОРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2.....	74

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Газенкамф А.А., Грицан А.И., Хиновкер В.В., Симдянкин К.И. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	81
Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Егорова И.Э., Семинский И.Ж. МЕХАНИЗМЫ ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ (сообщение 2).....	95

Скажутина Т.В., Цепелев В.Л.
ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИНЦИПЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ КАСКАДА КОРРЕА.....103

**НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ
КЛИНИЧЕСКИМИ НАБЛЮДЕНИЯМИ**

Батаева Е.П., Игнатъева А.В., Казанцева А.Н., Молчанова Т.С.
СИНДРОМ ШТУРГЕ–ВЕБЕРА–КРАББЕ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР
И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....117

Маруева Н.А., Ширшов Ю.А., Хижук И.В.
НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ
С ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ, У ДЕТЕЙ.....124

Ширшов Ю.А., Ма-Ван-дэ А.Ю., Белозерцев Ф.Ю.
ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ.....130

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мудров В.А.
АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ
В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
С ПОМОЩЬЮ ПАКЕТА ПРОГРАММ SPSS.....137

Мудров В.А.
АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ROC-АНАЛИЗА В БИОМЕДИЦИНСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ С ПОМОЩЬЮ ПАКЕТА ПРОГРАММ SPSS.....148