

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

научно-практический журнал

**УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

---

scientific practical journal

**UNIVERSITY CLINIC**

**№ 1 (34), 2020**

**Главный редактор**

Игнатенко Г.А.

**Зам. главного редактора**

Колесников А.Н.

**Ответственный секретарь**

Смирнов Н.Л.

**Редакционная коллегия**

Абрамов В.А. (Донецк)

Васильев А.А. (Донецк)

Ватутин Н.Т. (Донецк)

Джоджуа А.Г. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

**Редакционный совет**

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Каливрадзиян Э.С. (Воронеж)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

**Университетская Клиника**  
научно-практический журнал

**University Clinic**  
scientific practical journal

№ 1 (34), 2020

**Учредитель журнала**

ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»

**Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

**Издатель журнала**

ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»

**Адрес редакции и издателя**

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (Приказ МОН ДНР № 1466 от 26.12.2017 г.)

Журнал зарегистрирован и индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus International (ICI)

Рекомендовано к изданию  
Ученым советом

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Подписано в печать 28.02.2020

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

## Содержание

Е.Н. Налётова, С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРО- ВОДИМОЙ ПАЦИЕНТАМ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА, ПРО- ЖИВАЮЩИМ НА ДОНБАССЕ..... 5	М.Р. Шаймурзин НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ) ..... 55
А.Н. Колесников, М.Ю. Осканова, В.Д. Слепушкин, Л.Г. Кварацхелия ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВ- МОЙ КАК ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ СТРАТЕГИИ АНАЛГОСЕ- ДАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ..... 12	Ю.И. Коценко, Е.А. Статинова, А.М. Бубликова, О.Л. Максименко СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕН- НОСТИ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИИ ПО НОВОЙ МЕЖДУНА- РОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ – ТРЕТЬЯ РЕДАКЦИЯ (2018)..... 62
И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко, В.А. Решиков, И.А. Лохматова, О.В. Петренко ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ СТРЕСС ВО- ЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ ..... 19	И.С. Греков, М.В. Грушина ИНФАРКТОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА..... 74
О.А. Бешуля ОСОБЕННОСТИ СОМАТОВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТА- ЦИИ, СКЛОННЫХ К УВЛЕЧЕНИЮ КОМПЬЮТЕРАМИ И СЕТЬЮ ИНТЕРНЕТ ..... 24	А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, М.Ю. Осканова, Л.Г. Кварацхелия ПРОБЛЕМЫ АНАЛЬГОСЕДАЦИИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ..... 81
А.Н. Мацынин МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ..... 30	Т.М. Шумляева, А.В. Дубовая, И.П. Фролова, Ю.В. Коломойцева, Л.Н. Кравцова, Е.Г. Гуренко ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ..... 90
А.В. Налетов, Д.А. Карпенко, Н.П. Гуз РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕ- РИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АБДОМИНАЛЬНЫ- МИ БОЛЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ..... 34	Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, А.А. Зейналова, Т.В. Закомолдина, Е.Р. Цирковская, А.В. Сочилин ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКО- ГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА..... 94
И.В. Бугорков, Е.В. Бухтиярова, И.А. Бугоркова ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА..... 38	С.М. Максимова, С.И. Вакуленко, Н.В. Максимова, Т. Халабузарь ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА – ОБЩЕГО ОТКРЫТОГО АТРИОВЕНТИКУЛЯРНОГО КАНАЛА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). 101
Е.Ю. Сероштан, Б.А. Безкаравайный ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ..... 43	В.В. Медведева СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ЛИСТЕРИОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)..... 106
Я.Г. Колкин, Д.П. Филахтов ОСТРЫЕ И ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ГРЫЖ ДИАФРАГМЫ ..... 47	А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, М.В. Соколов, И.К. Ельский, А.К. Мединцева ОПЫТ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В ПРОСВЕТ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО КАНАЛА..... 110
В.С. Сохина ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА..... 50	Я.П. Шатохина, Е.М. Никонова МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИНО- СТРАННЫХ СТУДЕНТОВ, ВРЕМЕННО ПРЕБЫВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ Г. ЛУГАНСКА ..... 115

В.Ю. Чернецкий, Г.В. Лобанов, А.В. Агарков  
КОУЧИНГОВЫЙ ПОДХОД КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД  
ОБУЧЕНИЯ ПО ПРОГРАММЕ ОРДИНАТУРЫ «ТРАВМАТОЛО-  
ГИЯ И ОРТОПЕДИЯ»..... 119

Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, Г.Г. Тарадин,  
В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, О.А. Приколота,  
И.И. Здиховская  
ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВА-  
НИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ИМ. ПРОФ. А.И. ДЯДЫКА ФИПО  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО – НАЧАЛО ..... 129

И.В. Ракитская, И.Н. Цыба, Н.Ф. Яровая  
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: НЕОБХОДИМЫЕ ДИАГНО-  
СТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ..... 135

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).404

Е.Н. Налётова, С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМОЙ ПАЦИЕНТАМ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИМ НА ДОНБАССЕ

Лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных гипертонической болезнью (ГБ), а её эффективность зависит от многих факторов. Важно отметить, что почти 50% пациентов, страдающих артериальной гипертензией, не знают о факте своего заболевания; приблизительно столько же, из тех, кто информирован о своём заболевании, не принимают лечение [1, 7, 8]. Таким образом, лишь четверть больных, страдающих АГ, получает лечение, что и определяет показатели ССЗ и смертности.

К сожалению, эффективность лекарственной терапии у больных, получающих её, как правило, невысока. Чаще причина недостаточного гипотензивного эффекта состоит не только в том, какие антигипертензивные лекарственные средства (АГЛС) принимает больной, а в том, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. приверженности лечению – комплаентности (compliance) [3, 9]. Факторов, определяющих уровень приверженности лечению больных ГБ, много: осознание больным необходимости лечения, стоимость назначенных врачом АГЛС, наличие лекарств в аптеке, кратность приёма препаратов в течение суток и т.д.

Особую категорию больных ГБ составляют лица пожилого возраста, это самая многочисленная группа таких пациентов, их численность превышает 50-60% в популяции [10, 11]. На Донбассе проживает около 700 тысяч лиц пожилого возраста – это практически 30% населения, которое в настоящее время составляет 2,2 млн человек. При этом отмечается сложная ситуация с обеспечением региона медицинскими кадрами – дефицит врачей составляет около 6000 человек. Количество посещений врачей в 2018 году, включая профилактические осмотры, составило более 20 млн [7-9]. Такая нагрузка на медицинский персонал может пагубно отразиться на возможности проводить необходимые беседы с пациентами, направленные на повышение их приверженности лечению [2].

Важными составляющими формирования приверженности лечению у пациентов является наличие доступной качественной информации о заболевании, последствиях отсутствия его лечения и/или нерегулярного соблюдения предписаний врача, о побочных эффектах лекарств, а также о возможной профилактике или снижении риска развития нежелательных явлений, связанных с проведением лекарственной терапии, и т.д. Подробную информацию больной должен получить от врача [8, 9].

Приобретая прописанные врачом лекарства в аптеке, пациент может получить недостающую информацию об их правильном приёме. Провизор довольно часто становится основным консультантом больного/посетителя аптеки по вопросам соблюдения режима приема препаратов, назначенных врачом, а также помогает в выборе АГЛС в рамках «оригинальное (ОЛС) – генерическое (ГЛС)». Это не меняет сути назначенного врачом лечения, но помогает больному приобрести доступные лекарства. Важно подчеркнуть, что консультативная помощь провизоров населению по вопросам применения лекарственных средств регламентирована квалификационной характеристикой специалиста-провизора и, по сути, является его профессиональной обязанностью. В настоящее время практически не раскрыт потенциал участия провизора в формировании приверженности лечению пациентов-посетителей аптек.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить прямые затраты на антигипертензивную лекарственную терапию, обеспечивающую пожилым больным ГБ достижение целевого уровня АД и осуществленную в рамках про-

граммы повышения приверженности лечению, руководимой провизором.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для проведения фармакоэкономического анализа послужила ретроспективная оценка результатов фармакотерапии некомплаентных (согласно тесту Мориски-Грина) [12] больных ГБ пенсионного возраста, проживающих в г. Донецк. Пациенты с 2015-2016 гг. участвуют в проводимой провизором программе повышения комплаентности лечения, назначенного врачом. В исследование было включено 114 человек, у которых на консультативном приёме врача-кардиолога был подтверждён диагноз ГБ II-III стадии. Врач-кардиолог также проанализировал антигипертензивную фармакотерапию, назначенную пациентам на предыдущих этапах лечения (участковым врачом). В случае необходимости были внесены коррективы в лечение в соответствии с клиническим статусом больных.

114 пожилых больных ГБ были случайным образом распределены в две группы: 1-я группа (n=58; 50,9%) и 2-я группа (n=56; 49,1%). Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в двух группах ни по возрасту (p=0,82), ни по полу (p=0,91).

Больные обеих групп на протяжении всего времени участия в программе повышения приверженности лечению, руководимой провизором, вели дневник самоконтроля: регистрировали уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) трижды в сутки (утром, днём и вечером) с указанием времени измерения, учёт приёма АГЛС. Больным 1-ой группы дополнительно в их собственных телефонах устанавливались сигналы-напоминания, согласующиеся со временем приёма АГЛС.

В дальнейшем по вопросам соблюдения режима приёма препаратов, возможных осложнений фармакотерапии и приобретения АГЛС, назначенных лечащим врачом, больные получали консультацию провизора. В зависимости от своих предпочтений или финансовых возможностей больной, после консультации провизора, приобретал ОЛС или ГЛС. В рамках программы повышения комплаентности больные обучались технике измерения артериального давления (АД)

Было проанализировано лечение 114 пациентов. Все они получали комбинированную фармакотерапию: 42 – АГЛС российского и импортного производства (фармакотерапия таких больных не подвергалась фармакоэкономическому анализу), 72 пациента принимали либо только российские (40 человек), либо только им-

портные АГЛС (32 человека). У этих больных были проанализированы дневники, в которых они регистрировали приём АГЛС и уровень АД.

Для оценки соблюдения режима приёма АГЛС и эффективности терапии оценивались данные за 8-ю неделю лечения.

Для проведения фармакоэкономического анализа проводимого лечения был выбран анализ «затраты-эффективность» [4, 5]. Данный анализ позволяет рассчитать коэффициент эффективности затрат, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных для снижения уровня САД на 1 мм рт. ст.:

$$K_{э.з.} = \frac{\text{затраты на лекарственный компонент}}{\Delta \text{САД}}$$

где:

$K_{э.з.}$  – коэффициент эффективности затрат;

$\Delta \text{САД}$  – разница между средними значениями исходного значения САД и САД через 8 недель исследования;

затраты на лекарственный компонент – это сумма стоимости лечения препаратами в течение 8 недель исследования.

Стоимость одного дня лечения (в рублях) рассчитывалась путём деления розничной стоимости препарата в аптеке на количество таблеток в упаковке (стоимость одной таблетки) и умножением на кратность приёма препарата в сутки. Стоимость лечения в ходе исследования (8 недель / 56 дней) рассчитывалась путём умножения стоимости одного дня лечения на 56.

Проведена оценка стоимости лечения до достижения целевого АД (< 140 мм рт.ст.) в специально сформированных группах больных, принимавших лечение только оригинальными или только генерическими АГЛС. При этом оценивались данные об уровне АД из дневников пациентов.

Все остальные результаты исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics и в пакете программ ANalysis Of VAriance (ANOVA). Для представления результатов рассчитывались абсолютные числа и частота их появления (%) [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из анализа данных, представленных в таблице 1, видно, что достижение целевого АД (< 140/90 мм рт. ст.) при использовании ОЛС происходит в диапазоне 12-14 дней. Этот временной интервал вполне соответствует рекомендации о необходимости постепенного снижения АД до целевого, особенно у пожилых лиц. Максимальная стоимость одного дня лечения – 72,67 рубля (диован + арифон), при этом целевое АД было достигнуто через 12 дней лечения. В то

**Таблица 1.**

Оценка стоимости комбинаций ОЛС при достижении целевого АД (<140\90 мм рт. ст.)  
пожилыми больными ГБ

Комбинации препаратов	Количество дней лечения до достижения целевого АД	Стоимость одного дня лечения (рублей)	Стоимость лечения до достижения целевого АД (рублей)
Энап + арифон	12	17,18	206,16
Энап + бритомар	13	17,15	222,95
Диротон + арифон	12	24,08	288,96
Диротон + бритомар	13	24,05	312,65
Конкор + норваск	12	38,27	459,24
Небилет + норваск	13	59,90	778,70
Беталок ЗОК + норваск	-	37,59	-
Диован + арифон	12	72,67	872,04
Диован + бритомар	-	72,64	-
Лозап + арифон	14	20,31	284,34
Лозап + бритомар	-	20,28	-

**Таблица 2.**

Оценка стоимости комбинаций ГЛС при достижении целевого АД (<140\90 мм рт. ст.)  
пожилыми больными ГБ

Комбинации препаратов	Количество дней лечения до достижения целевого АД	Стоимость одного дня лечения (рублей)	Стоимость лечения до достижения целевого АД (рублей)
Эналаприл + индапамид	16	1,06	16,96
Эналаприл + торасемид Канон	17	6,20	105,4
Лизиноприл + индапамид	18	2,05	36,9
Лизиноприл + торасемид Канон	16	7,19	115,04
Бисопролол + амлодипин	17	1,87	31,79
Небиволол + амлодипин	16	7,29	116,64
Метопролол + амлодипин	17	1,17	19,89
Валсартан + индапамид	-	3,82	-
Валсартан + торасемид Канон	16	8,96	143,36
Лозартан + индапамид	-	2,09	-
Лозартан + торасемид Канон	18	7,23	130,14

же время при использовании комбинации диован + бритомар целевое АД не было достигнуто; стоимость одного дня лечения при этом составила 72,64 рубля.

Самыми дорогостоящими комбинациями АГЛС, обеспечивающими достижение целевого

АД, являются диован + арифон и небилет + норваск, а минимальных затрат требовала комбинация энап + арифон (табл. 1).

При сравнении стоимости одного дня лечения и стоимости достижения целевого АД, например, сравнимых комбинаций энап + арифон

Таблица 3.

Характеристика комбинаций ОЛС, используемых пожилыми больными ГБ, достигших целевого АД (&lt;140\90 мм рт. ст.)

Комбинации препаратов	Количество больных, принимающих комбинацию препаратов	Количество больных, достигших целевого АД	Количество больных, достигших целевого АД (1-я группа)	Количество больных, достигших целевого АД (2-я группа)
Энап + арифон	5	2	1	1
Энап + бритомар	3	2	1	1
Диротон + арифон	2	1	1	-
Диротон + бритомар	4	1	1	-
Конкор + норваск	3	2	-	2
Небилет + норваск	3	1	-	1
Беталок ЗОК + норваск	2	-	-	-
Диован + арифон	5	3	1	2
Диован + бритомар	2	-	-	-
Лозап + арифон	1	1	1	-
Лозап + бритомар	2	-	-	-
Всего, абс., (%)	32	13 (40,6%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)

Таблица 4.

Характеристика комбинаций ГЛС, используемых пожилыми больными ГБ, достигших целевого АД (&lt;140\90 мм рт. ст.)

Комбинации препаратов	Количество больных, принимающих комбинацию препаратов	Количество больных, достигших целевого АД	Количество больных, достигших целевого АД (1-я группа)	Количество больных, достигших целевого АД (2-я группа)
Эналаприл + индапамид	4	2	1	1
Эналаприл + торасемид Канон	3	1	1	-
Лизиноприл + индапамид	4	3	3	-
Лизиноприл + торасемид Канон	5	3	1	2
Бисопролол + амлодипин	3	3	1	2
Небиволол + амлодипин	5	2	1	1
Метопролол + амлодипин	3	2	1	1
Валсартан + индапамид	4	-	-	-
Валсартан + торасемид Канон	4	1	1	-
Лозартан + индапамид	2	-	-	-
Лозартан + торасемид Канон	3	1	1	-
Всего, абс., (%)	40	18 (45%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)

Таблица 5.

Достижение целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) пожилыми больными ГБ в рамках программы повышения приверженности лечению, абс., %

Результат	ОЛС	ГЛС	Количество больных
Целевое АД достигнуто	13 (40,6%)	18 (45,0%)	31 (43,1%)
Целевое АД не достигнуто	19 (59,4%)	22 (55,0%)	41 (56,9%)
Всего	32 (100,0%)	40 (100,0%)	72 (100,0%)

(ОЛС) и эналаприл + индапамид (ГЛС), необходимо отметить, что при использовании ГЛС стоимость одного дня ниже в 16,2 раза, а стоимость достижения целевого – в 12,2 раза, чем при приёме больными ОЛС. При обсуждении данного примера важно подчеркнуть, что при использовании комбинации ОЛС целевое АД было достигнуто через 12 дней лечения, а при приёме ГЛС – через 16 дней (табл. 1., табл. 2.).

Достижение целевого АД при приёме пациентами комбинаций ГЛС осуществлялось в диапазоне 16-18 дней (табл. 2), что не превышает рекомендуемых сроков. Самая затратная при этом была комбинация валсартан + торасемид Канон (табл. 2.).

Как видно из таблиц 3 и 4, количество пациентов, достигавших целевого АД при приёме комбинаций ОЛС и ГЛС, – 13 (40,6%) и 18 (45,0%) соответственно, т.е. в обоих случаях больше половины больных не продемонстрировали ожидаемой цели к концу 8-й недели.

Абсолютные результаты достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) при использовании ОЛС и ГЛС представлены в таблице 5.

На рисунке представлена средневзвешенная стоимость достижения целевого АД при применении пожилыми больными ГБ ОЛС и ГЛС. Анализ полученных данных показал, что средневзвешенная стоимость достижения целевого АД при использовании ГЛС – 79,57 (39,71- 119,4 – 95% ДИ), а ОЛС – 428,1 (212,5 – 643,8 – 95% ДИ). Прямые затраты (рублей) для достижения пожилыми больными ГБ целевого АД, в рамках программы повышения приверженности лечению под руководством провизора, при применении ОЛС составляет 428,1±107,8, а ГЛС – 79,6±19,9.

Таким образом, в целом по группе пациентов с АГ, независимо от тяжести АГ, нет убедительных данных о том, что ГЛС лучше снижают АД, чем ОЛС, хотя стоимость достижения целевого уровня АД для ГЛС существенно ниже.

**ВЫВОДЫ**

Клиническая эффективность ОЛС и ГЛС является сопоставимой, а стоимость достижения целевого уровня АД значительно ниже у ГЛС. Это создает условия не только для адекватной замены АГЛС с точки зрения экономической целесообразности, но и для планирования расходов системы здравоохранения, а также для обеспечения эффективного лечения ГБ и снижения затрат на реализацию программ предотвращения сердечно-сосудистой смертности.

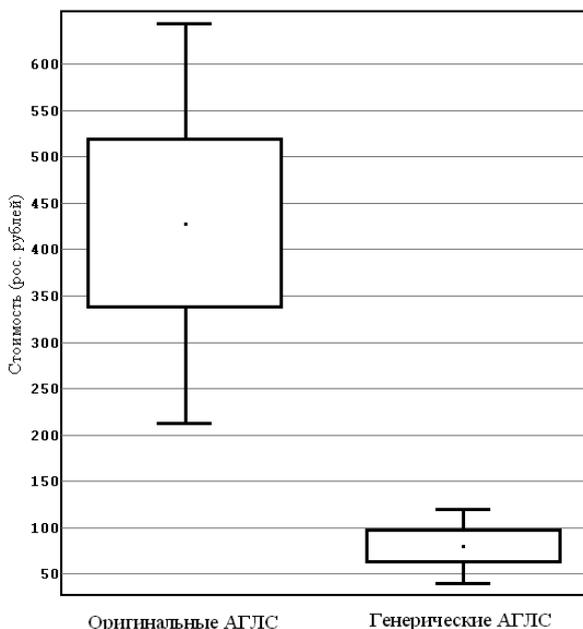


Рисунок. Средневзвешенная стоимость (рос. рублей) достижения целевого АД при использовании пожилыми больными ГБ ОЛС и ГЛС

*Е.Н. Налётова, С.В. Налётов, М.М. Алесинский, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова*

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМОЙ ПАЦИЕНТАМ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИМ НА ДОНБАССЕ**

Причина недостаточного гипотензивного эффекта у больных гипертонической болезнью часто зависит от того, в какой степени пациент следует рекомендациям врача, т.е. от приверженности лечению. Провизор часто становится основным консультантом посетителя аптеки по вопросам соблюдения режима приема препаратов, назначенных врачом, а также помогает в их выборе в рамках «оригинальное – генерическое» лекарственное средство. Это не меняет сути назначенного врачом лечения, но помогает больному сделать лечение доступным.

Нами выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ антигипертензивной лекарственной терапии, проводимой у пожилых больных, про-

живающих на Донбассе, в рамках программы повышения приверженности лечению, руководимой провизором. Клиническая эффективность оригинальных и генерических препаратов является сопоставимой, а стоимость достижения целевого уровня артериального давления значительно ниже у генерических. Это создает условия не только для адекватной замены антигипертензивных препаратов с точки зрения экономической целесообразности, но и для планирования расходов системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, антигипертензивные лекарственные средства, фармакоэкономический анализ.

*E.N. Nalotova, S.V. Nalotov, M.M. Alesinsky, J. Y.Galaeva, O.S. Nalyotova*

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### **COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY CONDUCTED IN RETIREMENT AGE PATIENTS RESIDING IN DONBASS**

The reason for the insufficient hypotensive effect in patients with arterial hypertension often depends on the extent to which the patient follows the doctor's recommendations, in other words from compliance to treatment. The pharmacist often becomes the main consultant for the visitor to the pharmacy regarding compliance with the medication prescribed by the doctor, and also helps in their choice within the original – generic drug. This does not change the essence of the treatment prescribed by the doctor, but helps the patient make the treatment available.

We conducted a comparative pharmacoeconomic

analysis of antihypertensive drug therapy in elderly patients living in Donbass, as part of a pharmacist-led compliance to treatment programme. The clinical efficacy of the original and generic drugs is comparable, and the cost of achieving the target level of blood pressure is significantly lower for generic drugs. This creates the conditions not only for the adequate replacement of antihypertensive drugs from the point of view of economic feasibility, but also for planning the costs of the health system.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive drugs, pharmacoeconomic analysis.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. Низкая приверженность лечению как причина резистентной артериальной гипертонии. Рефрактерная артериальная гипертония. 2014; 28-32.
2. Антропова О.Н., Осипова И.В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертонии. Артериальная гипертония. 2018; 24 (2): 145-150.
3. Балицкая О.П., Артемчук М.А., Коваль А.И. Методика определения оценки качества жизни больных на артериальную гипертонию. Национальная Ассоциация Ученых. 2016; 9 (25): 49-51.
4. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Гокова Н.С., Логвинова В.А. Фармакоэкономический анализ как способ оценки терапии больных с артериальной гипертонией в стационарных условиях. Молодой ученый. 2017. 8: 121-124.
5. Борисов Н.В., Груздева Н.В., Тевосян С.Т. Фармакоэкономика лечения артериальной гипертонии. Молодой ученый. 2019; 6: 43-44.

#### **REFERENCES**

1. Ageev F.T., Fofanova T.V. Nizkaya priverzhennost' lecheniyu kak prichina rezistentnoi arterial'noi gipertenzii. Refrakternaya arterial'naya gipertoniya. 2014; 28-32 (in Russian).
2. Antropova O.N., Osipova I.V. Reaktivnost' na psikhoemotsional'nyi stress: klinicheskie aspekty pri arterial'noi gipertenzii. Arterial'naya gipertenziya. 2018; 24 (2): 145-150 (in Russian).
3. Balitskaya O.P., Artemchuk M.A., Koval' A.I. Metodika opredeleniya otsenki kachestva zhizni bol'nykh na arterial'nuyu gipertenziyu. Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh. 2016; 9 (25): 49-51 (in Russian).
4. Belousova O.V., Belousov E.A., Gokova N.S., Logvinova V.A. Farmakoeconomicheskii analiz kak sposob otsenki terapii bol'nykh s arterial'noi gipertenziei v stacionarnykh usloviyakh. Molodoi uchenyi. 2017. 8: 121-124 (in Russian).
5. Borisov N.V., Gruzdeva N.V., Tevosyan S.T. Farmakoeconomika lecheniya arterial'noi gipertenzii. Molodoi uchenyi. 2019; 6: 43-44 (in Russian).

6. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е. К. 2006; 214.
7. Налётов С.В., Галаева Я.Ю., Коньшева Н.В., Сидоренко И.А., Налётова Е.Н., Белевцова Э.Л., Алесинский М.М., Zubov A.D. Фармакотерапия. Доклинические и клинические исследования. Донецк: Цифровая типография. 2018; 219.
8. Налётов С.В., Алесинский М.М., Налётова Е.Н. COMPLAINTNOST' BOL'NYKH GIPERTONICHESKOI BOLEZNYU V BLOKADNOM DONBASSE. Reshenie problemy v tandeme vracha i provizora. Донецк: Изд-во «НОУЛИДЖ». 2017; 55.
9. Налётова О.С. COMPLAINTNOST' PROZHIVAYUSHCHIKH NA TERRITORII DONBASSA BOL'NYKH GIPERTONICHESKOI BOLEZNYU S VYAVLENNOI DEPRESSIEI I ZHIZNENNYM ISTOSHCHENIEM. Nauchno – prakticheskii zhurnal. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2019; 1 (28): 45-49.
10. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016; 70.
11. Чирин А.С. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016; 1 (6): 85.
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. 1986. 1 (24): 67-74.
6. Lyakh Yu.E. Osnovy komp'yuternoi biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk: Papakitsa E. K. 2006; 214 (in Russian).
7. Naletov S.V., Galaeva Ya.Yu., Konysheva N.V., Sidorenko I.A., Naletova E.N., Belevtsova E.L., Alesinskii M.M., Zubov A.D. Farmakoterapiya. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya. Donetsk: Tsifrovaya tipografiya. 2018; 219 (in Russian).
8. Naletov S.V., Alesinskii M.M., Naletova E.N. Komplaientnost' bol'nykh gipertonicheskoi bolezn'yu v blokadnom Donbasse. Reshenie problemy v tandeme vracha i provizora. Donetsk: Izd-vo «NOULIDZh». 2017; 55 (in Russian).
9. Naletova O.S. Komplaientnost' prozhivayushchikh na territorii Donbassa bol'nykh gipertonicheskoi bolezn'yu s vyyavlennoi depressiei i zhiznennym istoshcheniem. Nauchno – prakticheskii zhurnal. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2019; 1 (28): 45-49 (in Russian).
10. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii. 2016; 70 (in Russian).
11. Chirin A.S. Arterial'naya gipertenziya kak sotsial'no-znachimaya problema sovremennoi Rossii. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2016; 1 (6): 85 (in Russian).
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. 1986. 1 (24): 67-74.

УДК 616-008.63

DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).439

А.Н. Колесников<sup>1</sup>, М.Ю. Осканова<sup>2</sup>, В.Д. Слепушкин<sup>3</sup>, Л.Г. Кварацхелия<sup>1</sup><sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

## ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ СТРАТЕГИИ АНАЛГОСЕДАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию [1], величина которой зависит от типа операции и степени повреждения ткани [2]. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что в свою очередь предрасполагает к послеоперационным инфекциям и сепсису у пациентов [3]. Кроме того, иммуносупрессия также вызывается различными препаратами, применяемыми во время анестезии [4, 5]. Влияние анестетиков на воспалительные цитокиновые профили ранее было определено в основном у хирургических пациентов или пациентов с критическими заболеваниями, когда иммунологический статус неизбежно был изменен из-за хирургического вмешательства, совместного лечения и / или основного заболевания [6-8]. Всё это необходимо учитывать при выборе препаратов для анестезии и седации, поскольку все они сложно взаимодействуют друг с другом и способны вызывать не только положительный, но и отрицательный эффект.

Еще одной проблемой, выявленной нами, является то, что оценка влияния препаратов в ОИТ начинается как бы «с чистого листа», без учета уже имеющихся изменений в соматическом, иммунном и гормональном состояниях, связанных как с самим фактом травмы, так и с фактом оперативного вмешательства и уже имеющимся влиянием препаратов для общей анестезии на пациентов с политравмой.

Дополнительной проблемой является еще и обезболивание. Однако эта проблема далека от разрешения по причине непредсказуемого взаимодействия анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния. В результате термин «анальгоседация» на каком-то этапе утратил свое первоначальное значение как вариант мультимодальной анестезии. И вра-

чи, и, к сожалению, многие исследователи оценивают либо седацию (на фоне базовой аналгезии), либо только анальгетики (без учета компонентов седации). Однако, по нашему мнению, адекватная анальгоседация пациентов в ОИТ не ограничивается только лишь анальгезией или седацией, а включает в себя целый ряд мероприятий, направленных на обеспечение защиты пациента от стресса, восстановление функций органов с последующим выздоровлением.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить исходный статус пациентов с политравмой при поступлении в ОИТ для разработки превентивной стратегии анальгоседации, что выполняется впервые.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 78 пациентов с политравмой, находящихся в ОИТ, из которых 49 составили мужчины (62,8%), и 29 (37,2%) – женщины. Средний возраст ( $M \pm m$ ) всех пациентов –  $52,2 \pm 3,5$  года.

Сбор анамнеза и жалоб пациентов включал в себя оценку по шкалам SOFA, GCS; учитывая необходимость оценки неврологических дефицитов, использовалась унифицированная для взрослых и детей модифицированная шкала Рэнкин (MRS – The Modified Rankin Scale), для диагностики степени когнитивных нарушений – шкала «Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental Score Examination)».

Интерпретация результатов MMSE: результат теста получали, суммируя результаты по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно

набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. За относительную норму принимали оценку по MMSE более 26 баллов. Оценку 21-25 баллов принимали за умеренные когнитивные нарушения, а менее 20 – за тяжелые когнитивные нарушения.

Модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) позволяет объективизировать динамику неврологических симптомов и функциональных нарушений. Уникальность данной шкалы состоит в возможности использования ее как у взрослых, так и у детей, а также в возможности оценивать неврологические дефициты не только после инсульта, но и после любой церебральной недостаточности.

Для описания основных функциональных систем использовали шкалу SOFA как наиболее адаптированную к возможностям клинических лабораторий тех учреждений, где проводилось исследование.

Шкала комы Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) использовалась в исследовании не только в составе оценки SOFA, но и как основная для нейрохирургической группы пациентов.

Проводились исследования для оценки степени нейродегенерации и нейрорепарации (нейроспецифические белки). Белок S-100 (глиальный) набор предназначен для количественного определения опухолевого маркера белка S-100B (S-100A1B + S-100BB) в образцах сыворотки иммуноферментным методом для оценки степени нейродегенерации. Данный метод – Fujirebio S100 EIA – основывается на применении двух различных видов моноклональных антител: биотинилированных анти-S-100B, моноклональных антител S-23 и моноклональных анти-S-100B антител MAб S-53, конъюгированных с пероксидазой хрена, специфически распознающих разные эпитопы молекулы S-100B.

Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глиа) (CNTF) изучался как как фактор нейрорегенерации. Набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit предназначен для количественного определения человеческого цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения – 8-2000 пг/мл. Аналитическая чувствительность – 8 пг/мл.

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергали статистической обработке, используя программу STATISTICA 6.0. Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия согласия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса). Количественные

показатели представлены в виде  $M \pm sd$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $sd$  – стандартное отклонение, также определяли медиану ( $Me$ ), минимум и максимум значения.

Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных независимых выборок). В случае зависимых совокупностей использовали  $W$ -критерий Уилкоксона. Для оценки различия между группами был применен метод расчета кратности отклонения от нормы. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная частота в процентах ( $P\%$ ) с ошибкой репрезентативности ( $m$ ). Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовались использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса).

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ( $p$ ), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования оценивали гемодинамику пациентов в интра- и раннем послеоперационном периоде. Интересным оказался тот факт, что гемодинамическая нестабильность имела место у 23,1±4,8% пациентов, при этом обнаружена, возможно, новая (хотя патофизиологически обоснованная) связь данных изменений с интраоперационными колебаниями BIS у 21,8±4,7% пациентов. Таким образом, было установлено, что у пациентов с травмой возможен достаточно высокий процент эпизодов гемодинамической нестабильности, и связанными с ними эпизодами неадекватности глубины анестезии (по данным BIS).

При оценке всех осложнений послеоперационного периода их можно было отнести к двум большим (часто взаимосвязанным) группам: 1) длительности пребывания на ИВЛ в послеоперационном периоде, длительности пробуждения, длительности пребывания в реанимации после операции; 2) связанными с исходными нарушениями в предоперационном и интраоперационном периодах и приводящими к развитию гнойно-септических осложнений, когнитивных расстройств.

При нормальном предоперационном состоянии пациента, нормальном интраоперационном периоде средняя длительность пребывания в ОРИТ составляет более суток, а на ИВЛ – не более 1 часа.

Одним из самых интересных и социально значимых параметров, изучаемых в данном исследовании, являлась когнитивная дисфункция. Так, в послеоперационном периоде выявляется когнитивная дисфункция легкой степени ( $MMSE \leq 26$  баллов) у  $12,8 \pm 3,8\%$  пациентов. Таким образом, травматический и операционный стрессы могут быть предикторами для развития когнитивных нарушений различной степени тяжести у 13% пациентов.

Оценивая факторы нейродегенерации в виде белка S100, мы выявили, что после операции средние показатели белка S100 составляли  $0,155(0,002)$   $Me=0,102$  ( $0,081-0,137$ ) (значимо ниже ( $p < 0,05$ ) относительно предоперационных

данных  $0,194$   $Me=0,121$ ). При оценке распределения показателей внутри группы было установлено, что в пределах нормы показатель находился у  $44,9 \pm 5,6\%$  пациентов. Сходные данные наблюдались и при оценке нейрорегенеративного потенциала – значение CNTF составляло  $7,34(2,51)$   $Me=4,58$  ( $3,58-5,93$ ) у пациентов с травмой. При оценке группового распределения зафиксировано, что в пределах нормы уровень CNTF находился у  $98,9 \pm 1,3\%$  (без отличия от предоперационных данных). Следовательно, полученные данные указывают на снижение нейродегенеративных процессов в послеоперационном периоде.

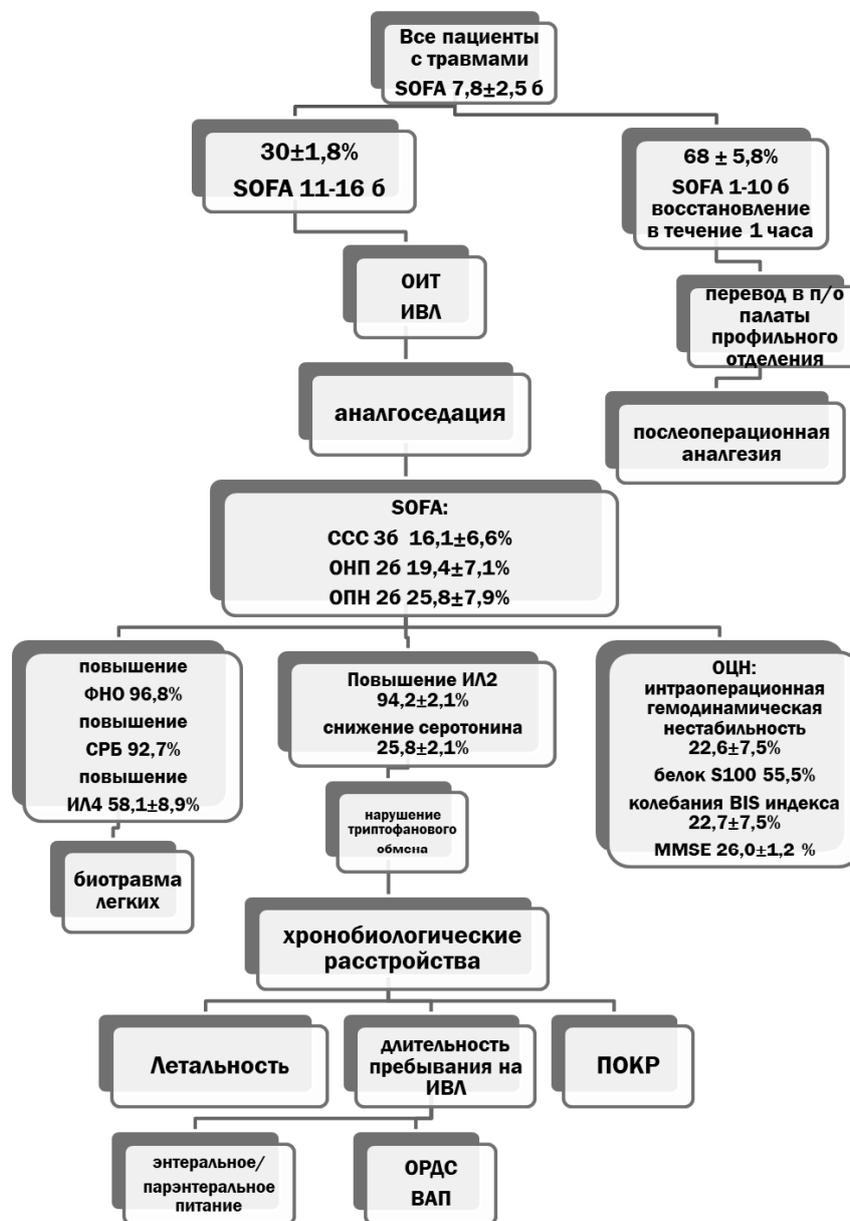


Рис. 1. Оценка исходного статуса пациентов с политравмой

Комплексная оценка пациентов с травмой при переводе из операционной (точка отсчета начала анальгоседации)

Таблица 1.

Группа	Шкалы исследования				
	SOFA (баллы)	MRC (баллы)	GCS (баллы)	MMSE (баллы)	ГСО (%)
Травма	7,8±2,5	2,0±0,2	13,0±1,0	26,0±1,2	32,1±5,3

Важным этапом исследования является оценка пациентов по шкале SOFA. В ходе исследования было выявлено, что средняя оценка по SOFA среди всех пациентов была 7,8±2,5 баллов. Из них 67,9±5,3% пациентов имели оценку от 1 до 10 баллов, что соответствовало нормальным значениям. Такие пациенты восстанавливались в течение часа после операции, переводились в п/о палату и не требовали перевода в ОИТ (рис. 1.). Однако 30,8±5,2% пациентов имели оценку SOFA 11-16 баллов. Можно констатировать, что до 30% пациентов с травмами в послеоперационном периоде имели признаки полиорганной недостаточности, что и обусловило их перевод в ОИТ, проведение продленной ИВЛ и анальгоседации.

В показателях работы сердечно-сосудистой системы нарушения до 2 баллов установлены у 12,8±3,8% пациентов. В показателях работы системы коагуляции выявлено увеличение про-

цента недостаточности до 3 баллов у 16,7±4,2% (больше на 5% по сравнению с предоперационными данными), отмечено снижение на 15% пациентов без нарушений в системе коагуляции (1 балл). Также выявлены послеоперационные нарушения в работе печеночной системы с проявлениями дисфункции до 2 баллов у 19,2±4,5% пациентов. Сходные показатели наблюдались в работе почечной системы, когда дисфункция до 2 баллов выявлялась у 25,6±4,9% пострадавших. Комплексная оценка статуса пациентов с травмой представлена в таблице 1.

Кроме того, в данной группе проводили иммунологическую оценку исходного состояния пациентов (табл. 2.). Было выявлено повышение уровня IL2 у 75% пациентов, тогда как у 25% данный показатель был в пределах нормы. Поскольку IL2 повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2,3-диоксигеназы, у 25% пациен-

Комплексная клиничко-иммунологическая оценка пациентов с травмой (точка отсчета начала анальгоседации), % пациентов

Таблица 2.

Показатель	Снижение	Норма	Превышение
Гемодинамическая нестабильность			23,1±4,8
САД	15	55	30
Колебания BIS-индекса			21,8±4,7
MMSE≤26 баллов			12,8±3,8
Гипертермия (первые 24 час)			32,1±5,3
белок S100		3	55,5%
CNTF		98,7±1,1	
SOFA		0-6 баллов до 9,0±3,2	7-8 баллов – 44,9±5,6 9-10 баллов – 12,8±3,8 16 баллов – 6,4±2,8 13-14 баллов – 12,8±3,8 11-12 баллов – 12,8±3,8
ССС		2 балла 12,9±6,0	до 3 баллов у 16,7±4,2
Печеночная дисфункция			2 балла у 19,2±4,5
Почечная дисфункция			2 балла у 25,6±4,9

тов наблюдалось значительное снижение уровня серотонина в крови, требующее фармакологической коррекции.

Средние значения ИЛ4 как представителя «противовоспалительных» цитокинов и стресс-лимитирующей системы был достоверно повышен в послеоперационном периоде как по отношению к предоперационным данным, так и по отношению к норме, «уравновешивая» разнонаправленные изменения в системе стресс-активирующих/провоспалительных цитокинах.

Уровень СРБ у пациентов с травмой в послеоперационном периоде демонстрировал достоверное увеличение, по сравнению с предоперационными данными, и достоверно превышал показатели нормы.

Полученные данные свидетельствуют о сохраняющемся исходном иммунодефиците, который, вероятнее всего, связан с истощением ресурсов организма. Для борьбы с выявленным состоянием необходим комплексный подход (рис. 2.).

Так, пациенты, находящиеся на длительной ИВЛ, требуют обязательного проведения аналгоседации. Аналгоседация должна быть подобрана с учетом хронофизиологических особенностей пациентов с политравмой. Помимо этого, для предотвращения развития осложнений в виде вентилятор-ассоциированной пневмонии и биотравмы легких необходимо тщательно подбирать режимы ИВЛ. Необходимо также учи-

тывать, что пациенты в ОИТ требуют больших затрат энергии за счет преобладания катаболических процессов в организме, поэтому следует тщательно подбирать режимы оксигенации и нутритивной поддержки пациентов. Базовым в течение первых 3-х суток (72 часа) может являться парэнтеральное питание с расчетом суточной потребности, энтеральное же питание будет рассматриваться как вспомогательное. При этом, согласно определениям, ранним является энтеральное питание в течение 48 ч. после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Энтеральное питание следует начинать как можно скорее, потому что оно само по себе может способствовать кишечной перистальтике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведя оценку исходного состояния пациентов с политравмой по шкале SOFA при переводе их в ОИТ, мы установили, что лишь 30% пациентов нуждаются в длительной ИВЛ. Комплексный подход пациентов с политравмой на длительной ИВЛ включает в себя следующие значимые моменты:

1) Первые 72 часа проведения аналгоседации необходимо признать критическими для принятия решения:

- о смене режима анальгезии;
- о смене режима седации (уменьшении доз вводимых препаратов);

- о переводе на полное энтеральное питание;

- о смене режимов ИВЛ, с переходом на режимы, поддерживающие самостоятельное дыхание.

2) Необходимо разделять режимы седации на ночные и дневные с использованием в качестве дневного седатика пропофола (в больших дозировках), в качестве ночного – тиопентала натрия или мидазолама (в меньших дозировках).

3) 75% пациентов нуждаются в «консервации сна», путем введения экзогенного мелатонина.

4) 5-е сутки терапии являются контрольными для решения вопроса об отказе от респиратора:

- у 25% пациентов существует абсолютная необходимость в применении экзогенного серотонина.



Рис. 2. Комплексный подход в стратегии седации пациентов в ОИТ

*А.Н. Колесников<sup>1</sup>, М.Ю. Осканова<sup>2</sup>, В.Д. Слепушкин<sup>3</sup>, Л.Г. Кварацхелия<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

**ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ  
КАК ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ СТРАТЕГИИ АНАЛГОСЕДАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ**

Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию, величина которой зависит от типа операции и степени повреждения ткани [2]. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что в свою очередь предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису. Еще одной проблемой, выявленной нами, является то, что оценка влияния препаратов в ОИТ начинается как бы «с чистого листа», без учета уже имеющихся изменений в соматическом, иммунном и гормональном состояниях, связанных как с самим фактом травмы, так и с фактом оперативного вмешательства и уже имеющимся влиянием препаратов для общей анестезии на пациентов с политравмой.

Цель исследования. Определить исходный статус пациентов с политравмой при поступлении в ОИТ для разработки превентивной стратегии аналгоседации, что выполняется впервые.

Материал и методы. В исследовании участвовали 78 пациентов с политравмой, находящихся в ОИТ, из которых 62,8% составили мужчины и 37,2% – женщины. Средний возраст всех пациентов – 52,2±3,5 года.

Сбор анамнеза и жалоб пациентов включал в себя оценку по шкалам SOFA, GCS, MRS, MMSE. Оценивались уровни белка S-100 и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF).

Результаты и обсуждение. Оценив по шкале SOFA, мы установили, что лишь 30% пациентов с политравмой требуют перевода в ОИТ с длительной ИВЛ и аналгоседацией. Эти пациенты пребывают в состоянии выраженного иммунодефицита и требуют комплексного подхода к лечению.

Заключение. Пациентам на длительной ИВЛ необходимо тщательно подбирать стратегию аналгоседации с учетом исходного состояния и биоритмологических особенностей. Необходимо тщательно подбирать режимы ИВЛ, следить за оксигенацией. Немаловажным этапом лечения является подбор нутритивной поддержки с наиболее ранним переходом на энтеральное питание. Заключительным этапом является индивидуальный подбор антибиотикотерапии для предотвращения осложнений ИВЛ.

**Ключевые слова:** аналгоседация, исходное состояние, длительная ИВЛ, нутритивная поддержка, когнитивные нарушения.

*A.N. Kolesnikov<sup>1</sup>, M.Yu. Oskanova<sup>2</sup>, V.D. Slepushkin<sup>3</sup>, L.G. Kvaratskhelia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Republic of Ingushetia, Nazran, Russia

<sup>3</sup>FSFEI HPE «Northern Ossetian State Academy of Medicine» Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

**ASSESSMENT OF THE INITIAL STATUS OF PATIENTS WITH POLYTRAUMA  
AS THE MAIN COMPONENT OF THE PATIENT ANALGESIA STRATEGY IN ICU**

Introduction. It is known that surgical intervention causes an inflammatory reaction, the magnitude of which depends on the type of operation and the degree of tissue damage [2]. This postoperative inflammatory reaction is accompanied by depression of cellular immunity, which, in turn, predisposes patients to postoperative infections and sepsis. Also, the problem that we identified is that the assessment of the effect of drugs in ICU starts as if “with a blank sheet”, without taking into account already existing changes in somatic, immune and hormonal conditions, related both to the fact of the injury itself and to the fact of surgery and the existing effect of drugs for general anesthesia on patients with polytrauma.

Purpose of the study. To determine the initial status of patients with polytrauma upon admission to ICU to develop a preventive analgesic strategy, which is being performed for the first time.

Material and methods. The study involved 78 patients with polytrauma, located in the ICU, of which 62.8% were men and 37.2% were women. The average age of all patients was 52.2 ± 3.5 years. The collection of patient history and complaints included an assessment according to

the scales of SOFA, GCS, MRS, MMSE. S-100 protein levels and ciliary neurotrophic factor (CNTF) were evaluated.

Results and discussions. Having performed the SOFA assessment, it was found that only 30% of patients with polytrauma require transferring to ICU with long-term mechanical ventilation and analgesia. These patients are in a state of severe immunodeficiency and require an integrated approach to treatment.

Conclusion. Patients on long-term mechanical ventilation must carefully select an analgesic strategy, taking into account the initial state and biorhythmological features. It is necessary to carefully select the ventilation mode, monitor oxygenation. An important stage of treatment is the selection of nutritional support with the earliest transition to enteral nutrition. The final step is an individual selection of antibiotic therapy to prevent ventilation complications.

**Key words:** analgesedation, initial state, long-term mechanical ventilation, nutritional support, cognitive impairment.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sherwood E.R., Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res ClinAnaesthesiol.* 2004; 18: 385-405.
2. Helmy S.A., Wahby M.A., El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia.* 1999; 54:733-738.
3. Angele M.K., Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care BioMed Central.* 2002; 6:298-305.
4. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25: 376-384.
5. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008; 22: 263-277.
6. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
7. Helmy S.A., Al-Attiyah R.J. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia.* 2001; 56: 4-8.
8. Sofra M., Fei P.C., Fabrizi L., Marcelli M.E., Claroni C., Gallucci M. et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 6.

## REFERENCES

1. Sherwood E.R., Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res ClinAnaesthesiol.* 2004; 18: 385-405.
2. Helmy S.A., Wahby M.A., El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia.* 1999; 54:733-738.
3. Angele M.K., Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care BioMed Central.* 2002; 6:298-305.
4. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25: 376-384.
5. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008; 22: 263-277.
6. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
7. Helmy S.A., Al-Attiyah R.J. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia.* 2001; 56: 4-8.
8. Sofra M., Fei P.C., Fabrizi L., Marcelli M.E., Claroni C., Gallucci M. et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 6.

УДК 616.893-053.2-07  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).382

И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко, В.А. Решиков, И.А. Лохматова, О.В. Петренко

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ СТРЕСС ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

Вступление. Одной из важных задач современного общества является сохранение и укрепление здоровья детского населения молодых республик, испытавшее стресс военных действий.

На фоне дисстрессовых расстройств [4], к которым относится и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), в большинстве случаев наблюдаются отклонения в работе сердечно-сосудистой системы. Патология со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, сопровождается ухудшением церебральной гемодинамики, что в свою очередь приводит к нарушению мозговой деятельности, дальнейшему вегетативному дисбалансу, усугублению дисстрессовых расстройств [1]. В связи с этим исследование особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших стресс военных действий, в том числе с ПТСР, остается задачей сложной и до сих пор не решенной. И если сразу после снижения активности боевых действий главное внимание уделялось ПТСР как основному инвалидизирующему фактору, то впоследствии у детей все больше начинали проявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В современной литературе информация о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших стресс военных действий, отражена в единичных работах [2, 3, 5]. В этой связи для выявления характера нарушений сердечной деятельности приобретает значение комплексное обследование детей, оказавшихся в эпицентре военного конфликта, с определением биоэлектрической активности сердца, мозга, а также их адаптационных возможностей.

Анализ литературы показывает, что, несмотря на достижения современной медицины в вопросах сочетанного течения и восстановления детей с нарушениями сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем [1], многие аспекты данной проблемы далеки от решения.

Таким образом, изучение особенностей нарушений сердечной деятельности у детей, испытавших стресс военных действий, является актуальным и перспективным.

В связи с этим **целью** нашего исследования стал комплексный анализ клинко-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, вегетативного гомеостаза и индивидуально-типологических свойств личности детей, оказавшихся в условиях локального военного конфликта.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено углубленное комплексное клинко-инструментальное исследование состояния здоровья и сердечно-сосудистой системы 194 детей в возрасте 7 – 16 лет. Основную группу составили 113 детей (53 девочки и 60 мальчиков), находившихся в регионе во время боевых действий, контрольную группу – 81 ребенок (36 девочек и 45 мальчиков), которые на момент активных боевых действий выезжали за пределы региона.

В соответствии с задачами исследования всем детям проводилось общеклиническое обследование (изучение анамнеза, преморбидного фона, жалоб и симптомов сопутствующих соматических заболеваний).

Для изучения индивидуально-типологических свойств личности проводилось психологическое обследование детей с помощью методик Дембо-Рубинштейна (С.Л. Рубинштейн, 2000), Айзенка (Г. Ю. Айзенк, 1992), Леонгарда-Шмишека (К. Леонгард, 1989). Исследование невербального интеллекта и возможности к абстрактно-логическому мышлению проводилось с помощью теста Дж. Равена (В. И. Белопольский, 1998) [5].

Физическое развитие изучалось по антропометрическим показателям: массе тела, длине тела, окружности груди и головы. При оценке физического развития были использованы таблицы центильного распределения основных антропометрических показателей, разработанных для детей региона.

Артериальное давление измерялось в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2000).

Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12 стандартных отведениях по общепринятой методике с последующим количественным и качественным анализом. Дозированная физическая нагрузка выполнялась на велоэргометре по прерывистой многоступенчатой методике [6].

Морфометрические показатели сердца, параметры центральной гемодинамики определяли с помощью двухмерной ЭхоКГ.

Изучение вегетативного гомеостаза проводилось с помощью метода кардиоинтервалографии (КИГ) в сочетании с клиноортостатической пробой (КОП) по рекомендациям Р. М. Баевского и соавт. (1984). При анализе вегетативного гомеостаза были использованы региональные таблицы центильного распределения показателей КИГ.

Математическая обработка цифрового материала производилась стандартным пакетом программ STATISTICA, ver. 6.0. Для обеспечения единства методологии применяли непараметрические методы. Качественные признаки оценивались по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, для малых выборок – по двустороннему точному критерию Фишера. Результаты исследования качественных признаков в группах сравнения представлены в виде абсолютных (%) частот.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что нарушения сердечно-сосудистой системы наблюдались у 104 (92,04%) детей основной группы. Достоверной разницы в показателях между мальчиками и девочками не выявлено.

При клиническом обследовании 52 ребенка (46,02%), оказавшихся в эпицентре военных действий, жаловались на кардиалгии: 34 (30,09%) – на сердцебиение, 31 (27,43%) – на цефалгии, 30 (26,55%) – на повышенную утомляемость, 29 (25,66%) – на возбуждение, 26 (23,01%) – на нарушения сна. У большинства обследованных детей (68,14%) имело место сочетание нескольких жалоб.

Более детальный анализ показал, что у 89,38% детей, проживавших на территории активных боевых действий, регистрировалась патология нервной системы - преимущественно

расстройства вегетативной нервной системы и транзиторные тики: невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства – у 24,21% детей (реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации). У 58,41% детей выявлены хронические очаги инфекции носоглотки – хронические тонзиллиты; у 52,21% – заболевания органов пищеварения (дискинезия желчного пузыря и желчных путей, классифицируемые в МКБ-10 как «другие уточненные болезни желчного пузыря», а также функциональные расстройства кишечника в виде функциональных диарей); у 38,93% – нарушения костно-мышечной системы (деформирующие дорсопатии, а именно сколиозы, кифозы и лордозы); у 14,16% – болезни мочеполовой системы (циститы, острые тубулоинтерстициальные нефриты).

Исследование физического развития (ФР) показало, что у 57 (50,44%) детей, находящихся в зоне локального конфликта, независимо от пола регистрировалось среднее ФР, у 44 (38,94%) – низкое. Высокое ФР встречалось в 2,4 раза реже у детей, оказавшихся на территории активных боевых действий, по сравнению с детьми, выехавшими из зоны войны (10,62% и 25,93% соответственно), независимо от пола. Дисгармоничное ФР регистрировалось в 45,13% случаев, а ретардация роста – в 27,43%. При этом гармоничное ФР достоверно чаще регистрировалось у мальчиков, а дисгармоничное – у девочек, причем достоверно чаще у последних встречалась ретардация роста.

Во всех возрастных группах достоверно реже, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ), регистрировались значения артериального давления (АД) в рамках возрастной нормы. Повышение АД (33,63%) и его снижение (38,05%) преобладали у детей, испытавших стресс военных действий.

Исследование индивидуально-типологических особенностей позволило установить неадекватную самооценку детей, перенесших стресс военных действий в возрасте 11-13 и 14-16 лет, преимущественно с ПТСР, которые считали себя более несчастными, чем их здоровые сверстники. У детей, оказавшихся в зоне локальных военных действий, выявлен повышенный уровень нейротизма (38,05%) независимо от возраста, тревожности (41,59% – преимущественно у мальчиков) и заторможенности (34,51% – преимущественно у девочек). Наблюдалось преобладание типов акцентуаций у подростков, что свидетельствовало о соматизации тревоги. Акцентуации клинически проявлялись снижением настроения, определяли состояние внутреннего напряжения и рассматриваются как критерии формирования групп риска по развитию психосоматических заболеваний.

Сравнительный анализ невербального интеллекта показал, что у детей с ПТСР через 6 месяцев после окончания активных боевых действий и воздействия травмирующих факторов достоверно чаще, чем в контрольной группе детей, встречались такие нарушения интеллектуального развития, как очень слабый (23,89% и 4,94% соответственно) и слабый (21,24% и 9,88%,  $p < 0,05$ ).

Проведенный нами анализ ЭКГ позволил выявить у детей, находившихся в зоне военного конфликта, нарушения сердечного ритма в виде наджелудочковой тахикардии (34,51%), блокады правой ножки пучка Гиса (29,47%), атриоventрикулярной блокады и блокады левой ножки пучка Гиса (17,70%), миграции водителя ритма (9,73%), эктопических ритмов (6,19%), экстрасистолии (8,85%); изменения процессов деполяризации предсердий (51,33%) и реполяризации желудочков (64,60%), удлинение интервала QT (12,39%).

Группу риска развития синдрома слабости синусового узла составили 18,58% детей с синусовой брадикардией, перенесших стресс военных действий, 9,73% – с миграцией водителя ритма и 5,31% – с эктопическим ритмом.

Проба с физической нагрузкой выявила, что у 58,41% детей, перенесших стресс военных действий, показатели ЭКГ (амплитуда зубца R, продолжительность интервалов PQ и QT, положение сегмента ST) не восстанавливались на 5-й минуте отдыха, что свидетельствовало о наличии у них скрытой функциональной недостаточности сердечно-сосудистой системы.

При эхокардиографическом исследовании выявлено, что малые структурные аномалии развития сердца встречались у 76,99% детей, находившихся в зоне локального военного конфликта, и 34,57% детей, выехавших из региона ( $p < 0,001$ ). Выявленный синдром дисплазии соединительной ткани сердца достоверно чаще наблюдался у детей, проживавших на территории военных действий, чем находившихся в мирных условиях (76,11% и 38,27% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ).

При анализе показателей КИГ было выявлено, что у детей, проживавших в мирных условиях, достоверно чаще регистрировалась эйтония (69,14%) с преобладанием нормальной вегетативной реактивности (66,67%), а у детей, переживших стресс войны, – симпатикотония (48,67%) с преобладанием гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (58,41%). У подавляющего большинства детей, оказавшихся в зоне активных военных действий, имела место недостаточная вегетативная обеспеченность; у детей, выезжавших за пределы ре-

гиона, чаще всего наблюдалась симпатикотоническая реакция КОП (37,04%), а у детей, проживавших на территории военных действий, – асимпатикотоническая (34,51%).

Определение функционального состояния сердечно-сосудистой системы с учетом индивидуально-типологических свойств личности позволило изучить уровень адаптационных возможностей детей.

Исследование показало, что удовлетворительные адаптационные возможности достоверно чаще имели дети, проживавшие в мирных условиях, чем дети, находившиеся в состоянии стресса военных действий (64,20% и 16,81% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Неудовлетворительная адаптация регистрировалась достоверно чаще у детей, проживавших в зоне военного конфликта (58,41%), тогда как в группе сравнения – 31,48% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты позволили сделать следующие **выводы**:

1. У подавляющего большинства детей (92,04%), находившихся в зоне активных боевых действий, регистрировались нарушения на электрокардиограмме, преимущественно в виде наджелудочковой тахикардии, атриоventрикулярной блокады и блокады левой ножки пучка Гиса, а также блокады правой ножки пучка Гиса.

2. Выявленные электрокардиографические характеристики проявлялись на фоне патологии нервной системы, хронических очагов инфекции носоглотки, заболеваний органов пищеварения, нарушений костно-мышечной системы и заболеваний мочеполовой системы.

3. У 38,94% детей, находившихся в зоне военного конфликта, выявлено низкое физическое развитие и в 2,4 раза реже регистрировалось высокое физическое развитие.

4. У 33,63% детей, испытавших стресс военных действий, наблюдалось повышенное АД, и у 38,05% – пониженное.

5. После физической нагрузки у 58,41% детей, оказавшихся в эпицентре военного конфликта, показатели ЭКГ не восстанавливались на 5-й минуте отдыха, что свидетельствовало о наличии у них скрытой функциональной недостаточности сердечно-сосудистой системы.

6. Для детей, проживающих в зоне военного конфликта, характерен высокий уровень нейротизма на фоне симпатикотонии (48,67%) и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности.

7. Перечисленные изменения способствовали высокой частоте (58,41%) неудовлетворительной адаптации у детей, проживавших в зоне военных действий.

*И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко, В.А. Рециков, И.А. Лохматова, О.В. Петренко*

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», Луганск*

## **ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ СТРЕСС ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ**

Влияние сильнейшего стрессового фактора на состояние здоровья детей, находившихся в эпицентре боевых действий в регионе Донбасса, в настоящее время является весьма актуальным и недостаточно изученным. Целью данного исследования являлась оценка психосоматического состояния здоровья детей 7-16 лет, в том числе деятельности сердечно-сосудистой системы. Обследовано 113 детей, проживающих в зоне военного конфликта. Проведено общее клиническое исследование состояния здоровья, включая психопатологические тесты и методики, адаптированные согласно возрасту, оценку физического развития (соматометрические и физиометрические данные), электрокардиографию, эхокардиографию и кардиоинтервалографию. В результате проведенного исследования выявлены психоэмоциональные нарушения (у 100%) и функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у 104 (92,04%) детей основной группы, с преобладанием жалоб на кардиалгии, сердцебиение, цефалгии, повышенную утомляемость, возбуждение, нарушения сна. Анализ электрокардиограмм выявил нарушения сердечного ритма в виде наджелудочковой тахикардии (34,51%), блокады правой ножки пучка Гиса (29,47%), атриовентрикулярной блокады и блокады левой ножки пучка Гиса (17,70%), миграции водителя ритма (9,73%), эктопических ритмов (6,19%), экстрасистолы (8,85%); изменения процессов деполаризации предсердий (51,33%) и реполяризации желудочков

(64,60%); удлинение интервала QT (12,39%). Зарегистрировано снижение уровня физического развития в основной группе. У детей, длительно находившихся в стрессовой ситуации военного конфликта, значительно чаще встречалась соматическая патология, в частности патология нервной системы (89,38%) – расстройства вегетативной нервной системы и транзиторные тики; невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства – у 24,21% детей (реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации). У 58,41% детей выявлены хронические очаги инфекции носоглотки – хронические тонзиллиты; у 52,21% – заболевания органов пищеварения (дискинезия желчного пузыря и желчных путей, классифицируемые в МКБ-10 как «другие уточненные болезни желчного пузыря», а также функциональные расстройства кишечника в виде функциональных диарей); у 38,93% – нарушения костно-мышечной системы (деформирующие дорсопатии, а именно сколиозы, кифозы и лордозы); у 14,16% – болезни мочеполовой системы (циститы, острые тубулоинтерстициальные нефриты).

Вегетативный гомеостаз характеризовался преобладанием симпатикотонического тонуса (48,67%) и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности. Длительное нахождение в зоне боевых действий значительно снизило адаптационные возможности детей, что привело к развитию дистресса.

**Ключевые слова:** дети, стресс, состояние здоровья, сердечно-сосудистая система.

*I.B. Ershova, Yu.V. Glushko, V.A. Reshchikov, I. A. Lokhmatova, O. V. Petrenko*

*SI LPR «St. Luke Lugansk State Medical University», Lugansk*

## **PECULIARITIES OF CARDIAC DISORDERS IN CHILDREN OF SCHOOL AGE AFTER MILITARY STRESS**

The influence of the strongest stress factor on the health status of children who were at the epicenter of hostilities in the Donbass region is currently very relevant and insufficiently studied. The aim of this study was to assess the psychosomatic health status of children 7-16 years old, including the activity of the cardiovascular system. A total of 113 children living in the military conflict zone were examined. A general clinical study of the state of health was carried out, including: psychopathological tests and methods adapted according to age, assessment of physical development (somatometric and physiometric data), electrocardiography, echocardiography and cardiointervalography. The study revealed psychoemotional disorders (in 100%) and functional disorders of the cardiovascular system in 104 (92,04%) children of the main group with a predominance of complaints of cardialgia, palpitations, cephalgia, increased fatigue, agitation, sleep disturbances. An analysis of the electrocardiogram revealed cardiac arrhythmias in the form of supraventricular tachycardia (34,51%), right bundle branch block (29,47%), atrioventricular block and left bundle branch block (17,70%), wandering pacemaker (9,73%), ectopic rhythms (6,19%), extrasystole (8,85%); changes in

the processes of atrial depolarization (51,33%) and ventricular repolarization (64,60%); prolongation of the QT interval (12,39%). A decrease in the level of physical development in the main group was recorded. In children who were in a stressful situation of a military conflict for a long time, the incidence of somatic pathology significantly exceeded, in particular, the pathology of the nervous system (89,38%) (disorders of the autonomic nervous system and transient tics); neurotic, stress-related and somatoform disorders (in 24,21% of children) (reaction to severe stress and adaptation disorders); chronic foci of nasopharyngeal infection (58,41%) (chronic tonsillitis); diseases of the digestive system (52,21%) (gallbladder dyskinesia and biliary dyskinesia, classified in the ICD – 10 as “other specified diseases of the gallbladder”, as well as functional intestinal disorders in the form of functional diarrhea); disorders of the musculoskeletal system (38,93%) (deforming dorsopathies, namely scoliosis, kyphosis and lordosis); diseases of the genitourinary system (14,16%) (cystitis, acute tubulointerstitial nephritis). Autonomic homeostasis was characterized by a predominance of sympathicotonic tonus (48,67%) and hypersympathicotonic vegetative reactivity. Prolonged stay

in the combat zone significantly reduced the adaptive capabilities of children, which led to the development of distress.

**Key words:** children, stress, state of health, cardiovascular system.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безруких М., Сонькин В., Фарбер Д. Возрастная физиология: (физиология развития ребенка). Учебное пособие для студентов высших педагогических учебных заведений. М.: Академа; 2013. 416.
2. Глушко Ю.В., Яковенко Ю.О., Беликова У.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством (по данным пробы Руфье). Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Студенческая наука – 2017». Под ред. Багатурия Г. О. СПб.: Издание СПбГПМУ. 2017: 10.
3. Дубовая А.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Конов В.Г., Тонких Н.А. Психовегетативный синдром у детей в условиях военного конфликта, пути его коррекции. Университетская клиника. 2015; Т. 11, 2: 64-68.
4. Ершова И.Б., Глушко Ю.В., Копейка И.А. Состояние здоровья младших школьников, испытавших стресс в результате военных действий. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества». Луганск, 19 декабря 2017 г., Луганск; 2017: 128-130.
5. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. М.: Бахрах-М; 2017. 159.
6. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново: А-Гриф; 2015. 440.

## REFERENCES

1. Bezrukikh M., Son'kin V., Farber D. Vozrastnaya fiziologiya: (fiziologiya razvitiya rebenka). Uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh pedagogicheskikh uchebnykh zavedenii. M.: Academia; 2013. 416 (in Russian).
2. Glushko Yu.V., Yakovenko Yu.O., Belikova U.M. Funktsional'noe sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta s posttravmaticheskim stressovym rasstroivstvom (po dannym proby Ruf'e). Materialy Vserossiiskogo nauchnogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem «Studencheskaya nauka – 2017». Pod red. Bagaturiya G. O. SPb.: Izdanie SPbGPMU. 2017: 10 (in Russian).
3. Dubovaya A.V., Pshenichnaya E.V., Bordyugova E.V., Konov V.G., Tonkikh N.A. Psikhovegetativnyi sindrom u detei v usloviyakh voennogo konflikta, puti ego korrektsii. Universitetskaya klinika. 2015; T. 11, 2: 64-68 (in Russian).
4. Ershova I.B., Glushko Yu.V., Kopeika I.A. Sostoyanie zdorov'ya mladshikh shkol'nikov, ispytavshikh stress v rezul'tate voennykh deistvii. Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Zdorov'e lyudei – vysshee blago obshchestva». Lugansk, 19 dekabrya 2017 g., Lugansk; 2017: 128-130 (in Russian).
5. Raigorodskii D.Ya. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy. M.: Bakhrakh-M; 2017. 159 (in Russian).
6. Mikhailov V.M. Nagruzochnoe testirovanie pod kontrolom EKG: veloergometriya, tredmill-test, step-test, khod'ba. Ivanovo: A-Grif; 2015. 440 (in Russian).

УДК 616.89-008-003.96:004.7]-057.875  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).493

О.А. Бешуля

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСОБЕННОСТИ СОМАТОВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, СКЛОННЫХ К УВЛЕЧЕНИЮ КОМПЬЮТЕРАМИ И СЕТЬЮ ИНТЕРНЕТ

По результатам отечественных и зарубежных исследований, частота выявления расстройств адаптации у различных слоев населения варьирует от 11-18% до 10-35%. У студентов, по научным данным, расстройства адаптации определяются в 14-21% случаев [1, 2], что связано с высоким уровнем нагрузки первых лет обучения и трудностями психосоциальной адаптации в новой микросоциальной среде и учебно-воспитательном пространстве вуза, а также с изменениями во внутрисемейном функционировании и отрывом от семьи.

В свою очередь психоадаптационные нарушения и расстройства оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни, приводят к снижению эффективности образовательной деятельности, сопровождаются формированием диссонантных отношений с окружающими, повышают риск употребления психоактивных веществ (ПАВ) и нехимических аддикций, а также суицидов в студенческой среде [3, 4].

Общепризнано, что студенческий период характеризуется высокой восприимчивостью к манифестации и развитию психических заболеваний, разнообразных состояний психологической декомпенсации [5-10], что вызывает поиск средств снятия психоэмоционального напряжения и приводит к формированию различных стратегий преодоления стрессорных воздействий (копинга), чаще с применением ПАВ и увлеченностью компьютерами и сетью Интернет. Прогрессирующее распространение аддиктивного поведения у молодежи, негативным образом влияя на здоровье, является острой и актуальной медико-социальной проблемой современного общества, что обусловило наше исследование.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить соматовегетативные проявления у студенческой молодежи с расстройством адаптации, склонной к увлечению компьютерами и сетью Интернет.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовали 510 студентов мужского и женского пола 1 и 2 курсов одного из университетов в возрасте от 17 до 20 лет.

Обследование проводили с соблюдением принципов деонтологии и биоэтики на условиях информированного согласия. Опрос проводили с использованием разработанной унифицированной «Карты обследования студента». Определяли, какое количество времени студенты проводят в сети Интернет и за компьютером.

Для оценки психоэмоционального состояния использовали тест SCL-90-R [11]. Оценивали взаимосвязь количества времени, проводимого в сети Интернет, с уровнем выраженности соматовегетативной симптоматики с использованием субшкалы соматизации (SOM) из опросника SCL-90-R.

Полученные данные заносили в таблицы Excel. Для статистической обработки пользовались пакетом программ «STATISTICA 10.0».

На основании первичных данных были рассчитаны доли (P, в %), ошибки репрезентативности долей (m) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ), в том числе рассчитывали показатели описательной статистики: средние арифметические величин (M), стандартные отклонения (sd), медианы (Me), минимумы (min) и максимумы (max) переменных. Формат представления данных по тексту и в таблицах следующий:  $M \pm sd$  (min-max) Me=. Для оценки значимости различий параметров распределения переменных в группах использовали непараметрический критерий множественных сравнений Крускала-Уоллиса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженность психопатологической симптоматики определяли по шкале SCL-90-R. Дизайн

**Таблица 1.**

Показатели выраженности психопатологической симптоматики у студентов младших курсов университета по методике SCL-90-R, в баллах (n = 510)

Шкала	Группа 1, n=273		Группа 2, n=155		Группа 3, n=82	
	женщины, n=143	мужчины, n=130	женщины, n=95	мужчины, n=60	женщины, n=69	мужчины, n=13
SOM	0,47±0,34 (0,0-1,83) Me=0,42	0,26±0,23 (0,0-1,17) Me=0,17	1,01±0,52 (0,0-2,83) Me=0,42	0,82±0,41 (0,0-1,67) Me=0,75	1,94±0,71 (0,5-3,75) Me=1,83	2,01±0,58 (0,92-2,75) Me=2,08
INT	0,44±0,31 (0,0-1,44) Me=0,44	0,32±0,30 (0,0-1,33) Me=0,22	1,33±0,53 (0,33-2,89) Me=1,22	1,32±0,49 (0,44-2,44) Me=1,22	2,22±0,67 (0,89-3,78) Me=2,22	1,97±0,29 (1,22-2,33) Me=2,00
DEP	0,34±0,25 (0,0-1,15) Me=0,31	0,24±0,23 (0,0-1,08) Me=0,15	1,13±0,43 (0,31-2,46) Me=1,08	1,11±0,51 (0,23-2,54) Me=1,00	2,26±0,57 (1,46-3,85) Me=2,15	2,02±0,37 (1,38-2,85) Me=2,00
ANX	0,29±0,22 (0,0-1,10) Me=0,30	0,19±0,21 (0,0-1,30) Me=0,10	0,89±0,40 (0,10-1,90) Me=0,90	0,91±0,42 (0,0-2,00) Me=0,90	2,08±0,64 (0,70-3,80) Me=2,00	2,03±0,31 (1,50-2,70) Me=2,00
PHOB	0,15±0,20 (0,0-1,14) Me=0,14	0,06±0,12 (0,0-0,57) Me=0,00	0,57±0,42 (0,0-2,00) Me=0,43	0,60±0,41 (0,0-1,57) Me=0,50	1,51±0,72 (0,0-3,57) Me=1,43	1,31±0,63 (0,43-2,29) Me=1,14

исследования предполагал разделение студентов на 3 группы: практически здоровые, с непатологическими нарушениями адаптации (ННА), с отдельными признаками расстройств адаптации (ОПРА). Для этого использовали кластерный анализ методом «k-срединных», с использованием субшкал SCL-90-R: SOM; INT; DEP; ANX; PHOB. В результате кластерного анализа получили следующие группы студентов: практически здоровые – 273 (53,5%) студента, среди них 130 (47,6%) человек мужского пола и 143 (52,4%) – женского; с непатологическими нарушениями адаптации – 155 (30,4%) человек, среди них 60 (38,7%) лиц мужского пола и 95 (61,3%) – женского; с отдельными признаками расстройств адаптации – 82 (16,1%) человека, среди них 13 (15,9%) мужского пола и 69 (84,1%) – женского. Эти группы статистически значимо различают-

ся по средним величинам вышеперечисленных субшкал SCL-90-R (табл. 1).

Далее определяли частоту (в %) ответов студентов на вопрос: «Сколько часов в день Вы обычно проводите за компьютером (отправляете сообщения по электронной почте, общаетесь Вконтакте, исследуете сеть и т.д.), не считая времени, которое Вы тратите на компьютерные игры?». Данный вопрос был включен в анкету с целью изучения увлеченности компьютерами и сетью Интернет. Результаты приведены в таблицах 2 и 3.

Согласно данным, представленным в таблице 2, большинство (41,5%) практически здоровых студентов мужского пола проводит за компьютером в будние дни приблизительно 1-2 часа, в то же время студентки женского пола этой группы преимущественно (38,5%) проводят за компьютером больше 2-х часов в день. В группе с

**Таблица 2.**

Распределение частоты ответов студентов на вопрос: «Сколько часов в день Вы обычно проводите за компьютером (отправляете сообщение по электронной почте, общаетесь Вконтакте, исследуете сеть и т.д.), не считая времени, которое Вы тратите на компьютерные игры?» (в будние дни)

Вариант ответа	Группа 1, n=273		Группа 2, n=155		Группа 3, n=82	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Нисколько	13/10,0±2,6 (4,8-15,2)	15/10,5±2,6 (5,5-15,5)	9/15,0±4,6 (6,0-24,0)	10/10,5±3,1 (4,4-16,7)	2	11/15,9±4,4 (7,3-24,6)
Приблизительно 1-2 часа в день	54/41,5±4,3 (33,1-50,0)	39/27,3±3,7 (20,0-34,6)	18/30,0±5,9 (18,4-41,6)	23/24,2±4,4 (15,6-32,8)	7	10/14,5±4,2 (6,2-22,8)
Больше 2-х часов в день	39/30,0±4,0 (22,1-37,9)	55/38,5±4,1 (30,5-46,4)	22/36,7±6,2 (24,5-48,9)	41/43,2±5,1 (33,2-53,1)	2	19/27,5±5,4 (17,0-38,1)
Примерно 5 часов в день	24/18,5±3,4 (11,8-25,1)	34/23,8±3,6 (16,8-30,8)	11/18,3±5,0 (8,5-28,1)	21/22,1±4,3 (13,8-30,4)	2	29/42,0±5,9 (30,4-53,7)

**Таблица 3.**

Распределение частоты ответов студентов на вопрос: «Сколько часов в день Вы обычно проводите за компьютером (отправляете сообщение по электронной почте, общаетесь Вконтакте, исследуете сеть и т.д.), не считая времени, которое Вы тратите на компьютерные игры?» (в выходные дни)

Вариант ответа	Группа 1, n=273		Группа 2, n=155		Группа 3, n=82	
	м	ж	м	ж	м	ж
Нисколько	5/3,8±1,7 (0,5-7,2)	12/8,4±2,3 (3,8-12,9)	4/6,7±3,2 (0,4-13,0)	8/8,4±2,8 (2,8-14,0)	2	3/4,3±2,5 (0-9,2)
Приблизительно 1-2 часа в день	37/28,5±4,0 (20,7-36,2)	17/11,9±2,7 (6,6-17,2)	14/23,3±5,5 (12,6-34,0)	16/16,8±3,8 (9,3-24,4)	3	8/11,6±3,9 (4,0-19,1)
Больше 2-х часов в день	62/47,7±4,4 (39,1-56,3)	67/46,9±4,2 (38,7-55,0)	20/33,3±6,1 (21,4-45,3)	33/34,7±4,9 (24,2-44,3)	4	23/33,3±5,7 (22,2-44,5)
Примерно 5 часов в день	26/20,0±3,5 (13,1-26,9)	47/32,9±3,9 (25,2-40,6)	22/36,7±6,2 (24,5-48,9)	38/40,0±5,0 (30,1-49,9)	4	35/50,7±6,0 (38,9-62,5)

непатологическими нарушениями адаптации большая доля студентов – 36,7% мужского пола и 43,2% женского – проводят за монитором больше 2 часов в будние дни. При этом абсолютное большинство лиц женского пола (42,0%) в группе с отдельными признаками расстройств адаптации проводит за компьютером около 5 часов в день ежедневно.

Данные таблицы 3 свидетельствует об увеличении средней продолжительности пребывания за компьютером в выходные дни студентами всех 3 групп. Практически половина студентов группы 1 (47,7% мужского пола и 46,9% женского) проводят за монитором более 2-х часов в день. В группе 2 большая часть лиц (36,7% мужского пола и 40% женского) проводит за монитором примерно 5 часов в день. При этом больше половины студентов женского пола в группе 3 проводят за компьютером около 5 часов в выходные дни.

На следующем этапе изучали взаимосвязь между уровнем психологического дистресса, проявлениями психопатологических симптомов по субшкале соматизации (SOM) среди студентов групп 1, 2 и 3 и их увлеченностью компьютером и сетью Интернет (табл. 4., табл. 5.)

Нормальным значением субшкалы SOM является 0,44±0,03 балла. Значение показателя соматизации в группе 1 находится в пределах нормы. В группе 2 наблюдается 2-х кратное превышение показателя для лиц как мужского, так и женского пола. Обращает на себя внимание 4-х кратное превышение нормальных значений в группе 3.

Данные значения субшкалы SOM отражают дистресс, возникающий из ощущения соматовегетативной дисфункции.

В группе практически здоровых студентов значение показателя соматизации находится в пределах нормальных значений. Наблюдается 2-х кратное превышение нормы в группе с непатологическими нарушениями адаптации и 4-х кратное превышение в группе с отдельными признаками расстройств адаптации. Соматовегетативная дисфункция при таких значениях субшкалы SOM в группе 2 и 3 проявляется жалобами, фиксированными на сердечноvascularной, гастроинтестинальной, респираторной и других системах. При этом жалобы студентов 2 группы менее выражены, чем у студентов 3 группы.

**Таблица 4.**

Взаимосвязь между уровнем выраженности психопатологической симптоматики по субшкале SOM, в баллах (шкала SCL-90-R) и количеством времени, проводимом за компьютером и в сети Интернет (в будние дни)

Вариант ответа	Группа 1, n=273		Группа 2, n=155		Группа 3, n=82	
	женщины, n=143	мужчины, n=130	женщины, n=95	мужчины, n=60	женщины, n=69	мужчины, n=13
Нисколько	0,28±0,20 (0,0-0,7)	0,20±0,18 (0,0-0,7)	0,99±0,63 (0,0-2,4)	0,93±0,43 (0,4-1,7)	1,96±0,64 (1,4-3,8)	2,21±0,29 (2,0-2,4)
Приблизительно 1-2 часа в день	0,38±0,31 (0,0-1,3)	0,25±0,23 (0,0-0,8)	0,95±0,41 (0,1-1,7)	0,71±0,35 (0,1-1,4)	2,00±0,69 (1,4-3,6)	1,92±0,73 (0,9-2,8)
Больше 2-х часов в день	0,54±0,37 (0,0-1,8)	0,33±0,24 (0,0-1,2)	0,88±0,39 (0,2-1,9)	0,98±0,43 (0,0-1,7)	1,98±0,85 (0,5-3,6)	2,29±0,41 (2,0-2,6)
Примерно 5 часов в день	0,56±0,29 (0,0-1,0)	0,21±0,18 (0,0-0,8)	1,3±0,69 (0,1-2,8)	0,59±0,30 (0,1-1,0)	1,88±0,68 (0,67-3,25)	1,84±0,47 (1,5-2,2)

**Таблица 5.**

Взаимосвязь между уровнем выраженности психопатологической симптоматики по субшкале SOM, в баллах (шкала SCL-90-R) и количеством времени, проводимом за компьютером и в сети Интернет (в выходные дни)

Вариант ответа	Группа 1, n=273		Группа 2, n=155		Группа 3, n=82	
	женщины, n=143	мужчины, n=130	женщины, n=95	мужчины, n=60	женщины, n=69	мужчины, n=13
Нисколько	0,30±0,21 (0,0-0,7)	0,10±0,11 (0,0-0,3)	0,87±0,48 (0,0-1,4)	0,98±0,37 (0,7-1,5)	1,97±0,25 (1,8-2,3)	2,21±0,29 (2,0-2,4)
Приблизительно 1-2 часа в день	0,41±0,35 (0,0-1,1)	0,27±0,22 (0,0-0,8)	0,90±0,34 (0,1-1,5)	0,73±0,50 (0,0-1,7)	1,73±0,19 (1,5-2,0)	2,50±0,29 (2,1-2,8)
Больше 2-х часов в день	0,45±0,33 (0,0-1,7)	0,27±0,22 (0,0-0,8)	0,97±0,44 (0,3-2,4)	0,91±0,39 (0,3-1,7)	2,15±0,86 (0,5-3,8)	1,48±0,64 (0,9-2,1)
Примерно 5 часов в день	0,58±0,34 (0,0-1,8)	0,26±0,26 (0,0-1,2)	1,11±0,64 (0,1-2,8)	0,77±0,39 (0,1-1,6)	1,83±0,69 (0,7-3,3)	2,06±0,45 (1,5-2,6)

## ВЫВОДЫ

Выявлено, что студенческая молодежь склонна к увлечению компьютерами и сетью Интернет: 23,7% всех обследованных (n=510) проводят за компьютером около 5 часов в день ежедневно в будние дни и 33,7% в выходные дни.

Установлены гендерные особенности склонности молодежи к проведению времени за монитором компьютера и/или в сети Интернет в группах практически здоровых студентов, лиц с ННА и ОПРА.

Определен высокий удельный вес студентов женского пола (42,0% в будние дни и 50,7% в выходные дни) с ОПРА, которые проводят за компьютером около 5 часов в день.

Выявлено 2-х кратное превышение нормальных значений показателя соматизации в группе с ННА и 4-х кратное превышение нормы в группе с ОПРА.

Полученные данные легли в основу комплексной программы психопревенции расстройств адаптации и чрезмерного увлечения компьютерами и сетью Интернет у студенческой молодежи.

**О.А. Бешуля**

ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСОБЕННОСТИ СОМАТОВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ, СКЛОННЫХ К УВЛЕЧЕНИЮ КОМПЬЮТЕРАМИ И СЕТЬЮ ИНТЕРНЕТ

Цель работы: Оценить соматовегетативные проявления у студенческой молодежи с расстройством адаптации, склонной к увлечению компьютерами и сетью Интернет.

Материал и методы. Обследовали 510 студентов мужского и женского пола 1 и 2 курсов одного из университетов в возрасте от 17 до 20 лет. Определяли, какое количество времени студенты проводят в сети Интернет и за компьютером. Для оценки психоэмоционального состояния использовали тест SCL-90-R. Оценивали взаимосвязь количества времени, проводимого в сети Интернет, с уровнем выраженности соматовегетативной симптоматики с использованием субшкалы соматизации (SOM) из опросника SCL-90-R.

Результаты и обсуждение. Выраженность психопатологической симптоматики определяли по шкале SCL-90-R. Дизайн исследования предполагал разделение студентов на 3 группы: практически здоровые, с непатологическими нарушениями адаптации (ННА), с отдельными признаками расстройств адаптации (ОПРА). Для этого использовали кластерный анализ методом «к-срединных», с использованием субшкал

SCL-90-R: SOM; INT; DEP; ANX; PHOV. В результате кластерного анализа получили следующие группы студентов: практически здоровые – 273 (53,5%) студента, среди них 130 (47,6%) человек мужского пола и 143 (52,4%) – женского; с непатологическими нарушениями адаптации – 155 (30,4%) человек, среди них 60 (38,7%) лиц мужского пола и 95 (61,3%) – женского; с отдельными признаками расстройств адаптации – 82 (16,1%) человека, среди них 13 (15,9%) мужского пола и 69 (84,1%) – женского.

Выводы. Выявлено, что студенческая молодежь склонна к увлечению компьютерами и сетью Интернет: 23,7% всех обследованных (n=510) проводят за компьютером около 5 часов в день ежедневно в будние дни и 33,7% в выходные дни. Установлены гендерные особенности склонности молодежи к проведению времени за монитором компьютера и/или в сети Интернет в группах практически здоровых студентов, лиц с ННА и ОПРА. Определен высокий удельный вес студентов женского пола (42,0% в будние дни и 50,7% в выходные дни) с ОПРА, которые проводят за компьютером около 5 часов в день. Выявлено 2-х кратное превышение нормальных значений показателя

теля соматизации в группе с ННА и 4-х кратное превышение нормы в группе с ОПРА. Полученные данные легли в основу комплексной программы психопревенции расстройств адаптации и чрезмерного

увлечения компьютерами и сетью Интернет у студенческой молодежи.

**Ключевые слова:** студенты, адаптация, SCL-90-R, компьютеры, Интернет

**O.A. Beshulia**

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### FEATURES OF SOMATOVEGETATIVE MANIFESTATIONS OF STUDENT YOUTH WITH AN ADJUSTMENT DISORDER ADDICTED TO COMPUTERS AND THE INTERNET

**Objective:** to estimate somatovegetative manifestations of student youth with an adjustment disorder addicted to computers and the Internet.

**Materials and methods.** 510 male and female students of 1st and 2nd courses of one of the universities aged 17 to 20 years were examined. We determined how much time students spend on the Internet and at the computer. To assess the psycho-emotional state we used SCL-90-R test. We evaluated relationships between amount of time spent on the Internet and level of somatovegetative symptoms using the somatization subscale (SOM) from the SCL-90-R questionnaire.

**Results.** Students were divided into 3 groups: practically healthy, with non-pathological adjustment disorders, with individual signs of adjustment disorders. To distribute students into groups, we used cluster analysis (the «k-median» method). We used 5 subscales of SCL-90-R for dividing students: SOM; INT; DEP; ANX; PHOB. Statistically significant differences were found between students of the following groups: practically healthy – 273 (53.5%) people, among them 130 men (47.6%) and 143 women (52.4%); with non-pathological adjustment disorders – 155 (30.4%) people, among them 60 men

(38.7%) and 95 women (61.3%); with individual signs of adjustment disorders – 82 (16.1%) people, among them 13 people men (15.9%) and 69 women (84.1%).

**Conclusions.** It was revealed that students have an addiction to computers and the Internet: 23.7% of all surveyed (n = 510) spend about 5 hours a day at the computer every day on weekdays and 33.7% at the weekend. The gender characteristics of youth inclination to spend time at the computer monitor and / or on the Internet in groups were established. The high proportion of female students (42.0% on weekdays and 50.7% at the weekend) with individual signs of adjustment disorders spend about 5 hours at the computer. 2-fold excess of normal values of the somatization index in the group with non-pathological adjustment disorders and 4-fold excess of normal values in the group with individual signs of adjustment disorders were revealed. The obtained data formed the basis of a comprehensive programme of psychopreventions of adjustment disorders and excessive enthusiasm for computers and the Internet among student youth.

**Key words:** students, adjustment, SCL-90-R, computers, the Internet.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шифнер Н.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А. Клинико-динамическая характеристика расстройств адаптации у студентов. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011; 18 (4): 64-66.
2. Киосева Е.В. Медико-психологическая характеристика и психопревенция адаптационных нарушений у студенческой молодежи (симптоматология, патоперсоналогия, аддиктивный фон, копинг-стратегии, генодиспозиционная коммуникация): докт. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук. Харьков; 2017. 354.
3. Табачников С.И., Осуховская Е.С. Аддиктивное поведение (игровая аддикция) у школьников и студентов Украины. Архів психіатрії. 2014; 20 (3): 125-126.
4. Жукова М.В., Фролова Е.В., Шишкина К.И. К вопросу о необходимости подготовки будущего педагога к работе по профилактике игровой компьютерной аддикции у дошкольников и младших школьников. Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. 2016; 6: 44-51.
5. Москова М.В. Личностные факторы эмоциональной дезадаптации студентов в предэкзаменационный период. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2008; 49 : 136-141.
6. Краснова В.В., Холмогорова А.Б. Социальная тревожность и студенческая дезадаптация. Психологическая наука и образование. 2011; 1: 140-150.

#### REFERENCES

1. Shifner N.A., Bobrov A.E., Kulygina M.A. Kliniko-dinamicheskaya harakteristika rasstrojstv adaptacii u studentov [Clinical-dynamic characteristic of adaptation disorders in students]. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2011; 18 (4): 64-66. (in Russian).
2. Kioseva E.V. Mediko-psihologicheskaya harakteristika i psihoprevenciya adaptacionnyh narushenij u studentcheskoj molodezhi (simptomatologiya, patopersonologiya, addiktivnyj fon, koping-strategii, genodispozicionnaya kommunikaciya) [Medical and psychological characteristic and psychoprevention of adaptation disorders in student youth (symptoms, pathopersonology, addictive background, copying strategies, gene-dispersion communication)]: dokt. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni d-ra med. nauk. Har'kov; 2017. 354. (in Russian).
3. Tabachnikov S.I., Osuhovskaya E.S. Addiktivnoe povedenie (igrovaya addikiya) u shkol'nikov i studentov Ukrainy [Addictive behavior (game addiction) in schoolchildren and students of Ukraine]. Arhiv psihiatrii. 2014; 20 (3): 125-126. (in Russian).
4. Zhukova M.V., Frolova E.V., Shishkina K.I. K voprosu o neobhodimosti podgotovki budushchego pedagoga k rabote po profilatike igrovoj komp'yuternoj addikcii u doskol'nikov i mladshih shkol'nikov [To the question of the need to prepare the future teacher for work on the profile of game computer adaptation in pre-school and younger schoolchildren]. Vestnik YUzhno-Ural'skogo go-

7. Краснова В.В., Холмогорова А.Б. Социальная тревожность и суицидальная направленность у студентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (4): 50-53.
8. Войцех В.Ф., Гальцев Е.В. Нарушение адаптации и суицидальное поведение у молодежи. Социальная и клиническая психиатрия. 2009 ; 19 (2): 17-25.
9. Лещина И.В. Мозгова Т.П. Маркеры ризику-антиризику формування розладів адаптації у осіб молодого віку. Укр. вісн. психоневрології. 2015; 23 (2) : 112-113.
10. Мозговая Т.П., Лещина И.В., Федорченко С.В. От лечения расстройств поведения – к охране психического здоровья подростков. Український вісник психоневрології. 2016; 24 (1): 73-75.
11. Опросник выраженности психопатологической симптоматики = Symptom check list-90-revised – SCL-90-R: Адаптація методики Н.В. Тарабриной. – Москва : Институт психологии РАН, лаборатория психологии посттравматического стресса и психотерапии, 2001. 21.
5. Moskova M.V. Lichnostnye faktory emocional'noj dezadaptacii studentov v predezkamenacionnyj period [Personal factors of students 'emotional disadaptation in the pre-economic period]. Izvestiya Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A. I. Gercena. 2008; 49 : 136-141. (in Russian).
6. Krasnova V.V., Holmogorova A.B. Social'naya trevozhnost' i studencheskaya dezadaptaciya [Social anxiety and student disadaptation]. Psihologicheskaya nauka i obrazovanie. 2011; 1: 140-150. (in Russian).
7. Krasnova V.V., Holmogorova A.B. Social'naya trevozhnost' i suicidal'naya napravlennost' u studentov [Social anxiety and suicidal focus in students]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. C.C. Korsakova. 2013; 113 (4): 50-53. (in Russian).
8. Vojcekh V.F., Gal'cev E.V. Narushenie adaptacii i suicidal'noe povedenie u molodezhi [Adaptation disorder and suicidal behaviour in young people]. Social'naya i klinicheskaya psixiatriya. 2009 ; 19 (2): 17-25. (in Russian).
9. Leshchina, I.V. Mozgova T.P. Markeri riziku-antiriziku formuvannya rozladiv adaptacii u osib mladogo viku [Risk marker – anti-risk of adaptation disorders in young people]. Ukr. visn. psihonevrologii. 2015; 23 (2) : 112-113. (in Russian).
10. Mozgovaya T.P., Leshchina I.V., Fedorchenko S.V. Ot lecheniya rasstrojstv povedeniya – k ohrane psihicheskogo zdorov'ya podrostkov [From treating behavior disorders – to protecting adolescent mental health]. Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. 2016; 24 (1): 73-75. (in Russian).
11. Oprosnik vyrazhennosti psihopatologicheskoi simptomatiki = Symptom check list-90-revised – SCL-90-R: Adaptaciya metodiki N.V. Tarabrinnoj. – Moskva : Institut psihologii RAN, laboratoriya psihologii posttravmaticheskogo stressa i psihoterapii, 2001. 21 (in Russian).

УДК 618.3/4:546.15-084-091  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).386

А.Н. Мацынин

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Одной из актуальных медико-социальных проблем на современном этапе остается борьба с йодным дефицитом [1]. Особое значение данная проблема приобретает, когда речь идет о беременности. Связано это прежде всего с возможными гестационными и перинатальными осложнениями, вызванными йодным дефицитом [2]. Несмотря на многократные попытки медицинского сообщества привлечь внимание к проблеме профилактики йодного дефицита, она далека от решения, и не только в Донецком регионе, но и на территории Украины и России [3]. К сожалению, не существует государственной программы йодной профилактики, которая бы обеспечила адекватный уровень йодного потребления населением и особенно беременными в регионе природного йодного дефицита, которым и является Донецкая область [4]. В то же время, несмотря на имеющиеся строгие рекомендации по профилактике йодного дефицита у беременных, проблема все еще далека от решения.

**Целью** настоящей работы стало морфологическое обоснование предгравидарной йодной профилактики для женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено органометрическое исследование последов родильниц, проживающих в Донецкой области. Основную группу составили 41 послед родильниц с йодным дефицитом, выявленным в первом триместре гестации. В дальнейшем йодную профилактику йодидом калия в дозе 250 мкг в сутки родильницы получали с 6-10 недель гестации. Группу сравнения составили 59 последов родильниц, получавших йодную профилактику йодидом калия – 200 мкг в сутки на протяжении 4-6 месяцев предгравидарного периода, а с наступлением гестации доза йодида калия была увеличена до рекомендуемой – 250 мкг в сутки [5].

Формат представления данных для количественных показателей – среднее  $\pm$  ошибка среднего; для качественных показателей – частота в %  $\pm$  ошибка репрезентативности. Для сравнения средних величин с нормальным распределением (тест Шапиро-Уилка) использовали критерий Стьюдента (t-тест для независимых выборок) в программе «Статистика 6.5». Для сравнения частот применяли многофункциональный критерий Фишера (угловое преобразование). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной таблице указаны основные органометрические особенности последов родильниц основной группы и группы сравнения. В последах родильниц с исходным йодным дефицитом (основная группа) в 4,3 раза чаще ( $p < 0,05$ ), в сравнении с последами родильниц с нормальным уровнем йодного потребления (группа сравнения), регистрировались аномальные формы плаценты (в виде неправильного диска), встречавшиеся в 29,3 $\pm$ 7,1%(12) и 6,8 $\pm$ 3,3%(4) случая соответственно. Частота формирования добавочной дольки плаценты у родильниц основной группы не отличалась ( $p > 0,05$ ) от ее частоты в группе сравнения и составила 2,4 $\pm$ 2,4%(1) и 1,7 $\pm$ 1,7%(1) случая соответственно.

Аномалии прикрепления пуповины (парацентральное или краевое) в последах родильниц основной группы встречались статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. В основной группе данные аномалии отмечены в 26,8 $\pm$ 6,9%(11) случая, что в 3,2 раза чаще, чем в группе сравнения, где данная аномалия отмечена в 8,5 $\pm$ 3,6%(5) случая.

Наряду с этим в 26,8 $\pm$ 6,9%(11) последа родильниц основной группы была зарегистрирована различная патология пуповины, что отли-

Органометрические особенности последов обследованных родильниц

Таблица

Показатель	Группа	
	Основная, n=41	Сравнения, n=59
Масса плаценты, г (M±m)	490,7±28,9	497,4±24,6
Толщина плаценты, мм (M±m)	22,2±2,1	22,3±1,7
Диаметр плаценты, см (M±m)	20,1±1,2	19,4±1,3
Плацентарно-плодовый индекс (M±m)	0,14±0,06	0,14±0,07
Добавочная доля плаценты (P±m%(n))	2,4±2,4 (1)	1,7±1,7 (1)
Аномалия формы плаценты (P±m%(n))	29,3±7,1(12) *	6,8±3,3(4)
Аномалия прикрепления пуповины (P±m%(n))	26,8±6,9(11) *	8,5±3,6%(5)
Патология пуповины (P±m%(n)) в т.ч.:	26,8±6,9(11) *	5,1±2,9(3)
- ложный узел	4,9±3,4(2)	-
- патологическая извитость	22,0±6,5(9) *	5,1±2,9(3)

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы, p<0,05

чало их от последов группы сравнения, где такие изменения регистрировались в 5,1±2,9%(3) случая, p<0,05. Следовательно, частота патологии пуповины у родильниц основной группы в 5,3 раза превышала ее частоту в группе сравнения. Наиболее частой патологией пуповины была патологическая извитость ее сосудов, которая регистрировалась в последах родильниц основной группы в 4,3 раза чаще, чем в последах родильниц группы сравнения, составив 22,0±6,5%(9) и 5,1±2,9%(3) случая соответственно, p<0,05.

Кроме того, в последах родильниц основной группы в 4,9±3,4%(2) случая были зарегистрированы истинные узлы пуповины, которые не регистрировались в последах группы сравнения.

Наряду с этим при органометрическом анализе не было установлено различий (p>0,05) между основной группой и группой сравнения показателей массы плацент, их толщины и диаметра. Так, масса плацент, их толщина и диаметр составили 490,7±28,9 г и 497,4±24,6 г, 22,2±2,1 мм и 22,3±1,7 мм и 20,1±1,2 см и 19,4±1,3 см соответственно в основной группе и группе сравнения. Таким образом, было установлено что плацентарно-плодовый индекс в сравниваемых группах не имел статистически значимой разницы (p>0,05) и составил 0,14±0,06 и 0,14±0,07 соответственно в основной группе и группе сравнения. Это может свидетельствовать в пользу адекватности, проводимой во II и III периоде гестации йодной профилактики.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, выявленные органометрические особенности последов родильниц с исходным йодным дефицитом (основная группа) и их отличие от последов родильниц без йодного дефицита (группа сравнения) на начало гестационного периода могут свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты и пуповины в первые дни и недели гестации.

В последах родильниц с исходным йодным дефицитом в 4,3 раза чаще, в сравнении с последами родильниц с нормальным уровнем йодного потребления, регистрировались аномальные формы плаценты. Кроме того, в 3,2 раза чаще регистрировались аномалии прикрепления пуповины и в 5,3 раз чаще – аномалии ее развития.

Можно утверждать, что данные процессы обусловлены недостатком йода в организме беременных в этот период гестации, что вызвано проживанием в регионе природного йодного дефицита и отсутствием предгравидарной йодной профилактики.

Следует продолжить исследования плацентарного комплекса у беременных с исходным йодным дефицитом для установления взаимосвязи дефицита йода с гестационными и перинатальными осложнениями, а также разработку комплекса мер профилактики и лечения данных осложнений у жительниц региона природного йодного дефицита.

**А.Н. Мацынин**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ**

Целью настоящей работы стало морфологическое обоснование предгравидарной йодной профилактики для женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Материал и методы. Проведено органометрическое исследование последов родильниц, проживающих в регионе природного йодного дефицита – Донецкой области. Основная группа – 41 послед родильниц с йодным дефицитом в I триместре гестации. В последующем йодную профилактику йодидом калия в дозе 250 мкг в сутки данные родильницы получали с 6 – 10 недель гестации. Группа сравнения – 59 последов родильниц, получавших йодную профилактику йодидом калия – 200 мкг в сутки на протяжении 4 – 6 месяцев предгравидарного периода, а с наступлением гестации – 250 мкг в сутки.

Результаты и их обсуждение. В последах родильниц с исходным йодным дефицитом (основная группа) в 4,3 раза чаще ( $p < 0,05$ ), в сравнении с последами родильниц с нормальным уровнем йодного потребления (группа сравнения), регистрировались аномальные формы плаценты (в виде неправильного диска), встречавшиеся в 29,3±7,1%(12) и 6,8±3,3%(4) случая соответственно. Формирование добавочной дольки плаценты зарегистрировано у родильниц основной группы в 2,4±2,4%(1) случая, в группе сравнения – в 1,7±1,7%(1) случая,  $p > 0,05$ . Аномалии прикрепления пуповины (парацентральное или краевое) в последах родильниц основной группы встречались статистически чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. В основной группе данные аномалии отмечены в 26,8±6,9%

(11) случая, что в 3,2 раза чаще, чем в группе сравнения, где данная аномалия отмечена в 8,5±3,6%(5) случая. Частота патологии пуповины у родильниц основной группы в 5,3 раза превышала ее частоту в группе сравнения и составила 26,8±6,9%(11) и 5,1±2,9%(3) случая соответственно,  $p < 0,05$ . Патологическая извитость сосудов пуповины регистрировалась в последах родильниц основной группы в 22,0±6,5%(9) случая и была в 4,3 раза чаще, чем в последах группы сравнения, – 5,1±2,9%(3) случая,  $p < 0,05$ . Истинные узлы пуповины, не встречаясь в группе сравнения, регистрировались в основной группе в 4,9±3,4%(2) случая. Не было установлено различий ( $p > 0,05$ ) массы плацент, их толщины и диаметра между основной группой и группой сравнения, где они составили 490,7±28,9 г и 497,4±24,6 г, 22,2±2,1 мм и 22,3±1,7 мм и 20,1±1,2 см и 19,4±1,3 см соответственно. Плацентарно-плодовый индекс в сравниваемых группах не имел отличий ( $p > 0,05$ ) и составил 0,14±0,06 и 0,14±0,07 соответственно в основной группе и группе сравнения.

Выводы. Выявленные органометрические отличительные особенности последов родильниц основной группы могут свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты и пуповины в первые дни и недели гестации, обусловленные йодным дефицитом в I триместре гестации, который вызван проживанием в регионе природного йодного дефицита и отсутствием предгравидарной йодной профилактики.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, прегравидарная йодная профилактика, плацента, пуповина.

**A.N. Matsynin**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF PREGRAVID IODINE PROPHYLAXIS**

The aim of this work was the morphological substantiation of pregravid iodine prophylaxis for women living in the region of natural iodine deficiency.

Material and methods. An organometric study of the secundineses of puerperas, living in the region of natural iodine deficiency – the Donetsk region. The main group – 41 secundineses of puerperas with iodine deficiency in the first trimester of gestation. Subsequently iodine prophylaxis with potassium iodide at a dose of 250 mcg per day was given to these puerperas from 6 to 10 weeks of gestation. The comparison group consisted of 59 secundineses of puerperas who received iodine prophylaxis with potassium iodide 200 mcg per day for 4-6 months of the pregravid period, and with gestation onset – 250 mcg per day.

Results and their discussion. Abnormal forms of the placenta (in the form of an irregular disk) were found in the placenta of the puerperas of the main group 4,3 times more often ( $p < 0,05$ ), in comparison with the secundineses of the puerperas of the comparison group, found in 29,3±7,1% (12) and 6,8±3,3% (4) cases, respectively. The formation of an additional placental lobule was record-

ed in puerperas of the main group in 2,4±2,4% (1) cases, in the comparison group – 1,7±1,7% (1) cases,  $p > 0,05$ . Anomalies in the attachment of the umbilical cord in the secundineses of the puerperas of the main group were met statistically more often ( $p < 0,05$ ) than in the comparison group. In the main group, these anomalies were noted in 26,8±6,9% (11) cases, which is 3,2 times more likely than in the comparison group, where this anomaly was noted in 8,5±3,6% (5) cases. The frequency of umbilical cord pathology in puerperas of the main group was 5,3 times higher than its frequency in the comparison group and amounted to 26,8±6,9% (11) and 5,1±2,9% (3) cases, respectively,  $p < 0,05$ . Pathological tortuosity of the vessels of the umbilical cord was recorded in the secundineses of the puerperas of the main group in 22,0±6,5% (9) cases and was 4,3 times more often than in the secundineses of the comparison group – 5,1±2,9% (3) cases,  $p < 0,05$ . True umbilical cord knots, that were not met in the comparison group, were recorded in the main group in 4,9±3,4% (2) cases. No differences were found ( $p > 0,05$ ) of placenta mass, their thickness and diameter between the main group and the comparison group, where they

amounted to 490,7±28,9 g. and 497,4±24,6 g., 22,2±2,1 mm and 22,3±1,7 mm and 20,1±1,2 cm and 19,4±1,3 cm, respectively. The placental-fetal index in the compared groups did not differ ( $p>0,05$ ) and amounted to 0,14±0,06 and 0,14±0,07, respectively, in the main group and the comparison group.

Findings. The revealed distinctive features of the secundines of the puerperas of the main group may in-

dicating an abnormality of the processes of formation and development of the placenta and umbilical cord in the first days and weeks of gestation, due to iodine deficiency in the first trimester of gestation, which is caused by the presence of natural iodine deficiency in the region and the absence of pregravid iodine prophylaxis.

**Key words:** iodine deficiency, pregravid iodine prophylaxis, placenta, umbilical cord.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008; 372 (9645): 1251-1262. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61005-3
2. Крюков Н.Н., Жукова В.В., Самыкина Л.Н., Самыкина Е.В., Мирзонов В.А., Зимина С.В. Гормональные взаимоотношения при беременности в условиях йодного дефицита. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; Т. 13, 1 (7): 1612-1615.
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009-2015 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2018; Т. 64, 1: 21-37. doi: 10.14341/probl9308
4. Мацынин А.Н. Уровень потребления йода беременными Донбасса. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2008; 3(37): 10 -11.
5. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2007.
6. Зосимов А.Н., Пархоменко Л.К. Доказательное рецензирование медицинских диссертаций. Харьков: Факт; 2008. 150.

## REFERENCES

- 1 Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008; 372 (9645): 1251-1262. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61005-3
2. Kryukov N.N., Zhukova V.V., Samykina L.N., Samykina E.V., Mirzonov V.A., Zimina S.V. Gormonal'nye vzaimootnosheniya pri beremennosti v usloviyakh iodnogo defitsita. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2011; , Т. 13, 1 (7): 1612-1615 (in Russian).
3. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. Analiticheskii obzor po rezul'tatam monitoringa osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik iododefitsitnykh zabolevanii u naseleniya Rossiiskoi Federatsii za period 2009-2015 gg. *Problemy endokrinologii*. 2018; Т. 64, 1: 21-37 (in Russian). doi: 10.14341/probl9308
4. Matsynin A.N. Uroven' potrebleniya ioda beremennymi Donbassa. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny*. 2008; 3 (37): 10 -11 (in Russian).
5. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2007.
6. Zosimov A.N., Parkhomenko L.K. Dokazatel'noe retsenzirovaniye meditsinskikh dissertatsii. Khar'kov: Fakt; 2008. 150 (in Russian).

УДК 616.34-002-008:616.341]-053.2  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).409

А.В. Налетов, Д.А. Карпенко, Н.П. Гуз

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АБДОМИНАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

На сегодняшний день функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения у детей. Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью пациентов различного возраста являются жалобы, связанные с наличием абдоминальной боли, частота которых среди детского населения составляет от 20 до 50 % [1]. На сегодня регламентирующим диагностику и лечение ФГИР документом среди пациентов различного возраста является Римский консенсус IV (2016). Функциональные абдоминальные болевые расстройства (ФАБР) в педиатрической практике в данном документе представлены в разделе «H2» и рассматриваются в возрастной группе пациентов – «дети и подростки». К ФАБР, согласно Римскому консенсусу IV, относят «функциональную диспепсию» (ФД) (H2a), «синдром раздраженного кишечника» (СРК) (H2b), «абдоминальную мигрень» (H2c), «функциональную неспецифическую абдоминальную боль» (ФНАБ) (H2d) [2, 3].

Несмотря на широкую распространенность ФАБР, на сегодня отсутствует четкость понимания патогенетических механизмов данной группы заболеваний. ФАБР рассматриваются как патология мультифакториального генеза. Результирующие патофизиологические механизмы вариативны и индивидуальны. Они включают в себя генетическую предрасположенность, нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, минимальное воспаление, повышенную кишечную проницаемость, иммунную активацию, нарушения состава кишечной микробиоты, расстройство функционирования оси «мозг-кишечник» [3].

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают не просто как совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в

организме человека, но и как своеобразный экстракорпоральный орган. Специфическая бактериальная поликультура (эндоэкосистема) и организм человека представляют собой уникальную надорганизменную структуру, которая находится в уравновешенном состоянии, выполняет или регулирует множество различных жизненно важных функций. Пищеварительный тракт является открытой биологической системой, колонизированной в большей степени, чем другие биотопы, микроорганизмами, которые и составляют ее микробиоценоз. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта могут быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [4]. Под синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой [4]. При СИБР не только увеличивается количество, но меняется спектр микроорганизмов, населяющих тонкую кишку, со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов [4,5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распространенность СИБР в тонкой кишке у детей школьного возраста с различными ФАБР.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе гастроэнтерологического отделения КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка» было обследовано 230 детей с ФАБР: 110 пациентов младшего школь-

ного возраста (7-11 лет) и 120 детей старшего школьного возраста (12-17 лет). У всех пациентов была исключена органическая патология пищеварительного тракта. Диагностика ФАБР основывалась на рекомендациях Римского консенсуса IV.

Диагностику СИБР в тонкой кишке осуществляли при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «Лактофан2» (ООО «АМА», Россия).

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 7.0. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (P, в %) и ее стандартная ошибка (m). При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный  $\phi^*$ -критерий (угловое преобразование Фишера). Для характеристик анализируемых признаков также рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ нозологической структуры ФАБР у детей показал преобладание среди пациентов младшего школьного возраста больных с ФНАБ. Так, доля пациентов с ФНАБ среди пациентов младшего школьного возраста составила 57,3±4,7 % (95 % ДИ = 47,9 – 66,7 %), что было статистически значимо (p<0,05) больше относительно доли пациентов с СРК – 20,0±3,8 % (95 % ДИ = 12,4 – 27,6 %) и доли больных с ФД – 18,2±3,7 % (95 % ДИ 10,9 – 25,5 %). При этом у 5,5±2,0 % (95 % ДИ = 1,1 – 9,8 %) детей можно было наблюдать сочетание симптомов ФД и СРК. В свою очередь абдоминальная мигрень была диагностирована лишь у 4,5±2,0 % (95 % ДИ 0,6 – 8,5 %) обследованных пациентов младшего школьного возраста (см. табл.).

Среди пациентов младшего школьного возраста с ФАБР было установлено, что СИБР в тонкой кишке диагностирован у 42 (38,2±4,7 % (95 % ДИ = 29,0 – 47,4 %)) больных. При этом доля детей с СИБР в тонкой кишке среди пациентов с СРК была статистически значимо (p<0,05) боль-

шей – 68,2±10,2 (95 % ДИ = 47,0 – 89,3 %) относительно детей, страдающих другими ФАБР. Так, доля детей с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФНАБ составила 34,9±6,1 % (95 % ДИ = 22,8 – 47,0 %), среди больных с ФД – 20,0±9,2 (95 % ДИ = 0,8 – 39,2 %), а при абдоминальной мигрени лишь у одного ребенка был обнаружен СИБР в тонкой кишке. При этом среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД у 83,3±16,7 (95 % ДИ = 40,5 – 98,5 %) детей был диагностирован СИБР в тонкой кишке.

При анализе нозологической структуры ФАБР среди пациентов старшего школьного возраста было установлено уменьшение доли больных с ФНАБ. Так, доля пациентов с неспецифической абдоминальной болью среди детей старшего школьного возраста уменьшилась в 2,7 раза и составила 20,8±3,7 % (95 % ДИ 13,5 – 28,2 %). В свою очередь отмечено увеличение доли пациентов с СРК – 38,3±4,3 % (95 % ДИ = 29,5 – 47,2 %) и ФД – 33,3±4,3 % (95 % ДИ 24,8 – 41,9 %). При этом установлено увеличение количества пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД – 20,8±3,7 % (95 % ДИ 13,5 – 28,2 %). Доля детей с абдоминальной мигренью была минимальной статистически значимо (p<0,05) среди пациентов старшего школьного возраста – 7,5±2,4 % (95 % ДИ = 2,7 – 12,3 %) (см. табл.).

Среди пациентов старшего школьного возраста с ФАБР было установлено, что СИБР в тонкой кишке диагностирован у 55 (45,3±4,6 % (95 % ДИ = 36,8 – 54,9 %)) детей. Установлено, что доля больных с СИБР в тонкой кишке среди пациентов с СРК была также статистически значимо (p<0,05) большей – 76,1±6,3 (95 % ДИ = 63,3 – 88,9 %) относительно детей, страдающих другими ФАБР. При этом доля детей с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки среди пациентов с ФНАБ составила 40,0±10,0 % (95 % ДИ = 19,4 – 60,6 %), среди больных с ФД – 22,5±6,7 (95 % ДИ = 9,0 – 36,0 %), а при абдоминальной мигрени также лишь у одного ребенка был обнаружен СИБР в тонкой кишке. При этом среди пациентов с сочетанием симптомов СРК и ФД у 92,0±5,5

Таблица.

Нозологическая структура ФАБР у детей школьного возраста

Нозологическая форма	Младший школьный возраст	Старший школьный возраст
	(n=110) P±m, %	(n=120) P±m, %
СРК	20,0±3,8 %	38,3±4,3 %
ФД	18,2±3,7 %	33,3±4,3 %
Абдоминальная мигрень	4,5±2,0 %	7,5±2,4 %
ФНАБ	57,3±4,7 %	20,8±3,7 %

(95 % ДИ = 80,6 – 99,0 %) детей был диагностирован СИБР в тонкой кишке.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе нозологической структуры ФАБР среди пациентов школьного возраста было установлено, что в младшем школьном возрасте имеет место преобладание ФНАБ. Среди пациентов старшего школь-

ного возраста отмечается резкое уменьшение доли пациентов с ФНАБ и увеличение количества больных с СРК и ФД. Установлено, что развитие ФАБР у детей ассоциировано с наличием СИБР в тонкой кишке как у пациентов младшего, так и у детей старшего школьного возраста. При этом доля пациентов с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки является наибольшей среди больных с СРК.

*А.В. Налетов, Д.А. Карпенко, Н.П. Гуз*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АБДОМИНАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения у детей. Основным документом по диагностике и лечению функциональных гастроинтестинальных расстройств у пациентов разного возраста являются Римские критерии IV. Целью работы было изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей школьного возраста с различными функциональными абдоминальными болевыми расстройствами. Было обследовано 230 детей с функциональными абдоминальными болевыми

расстройствами: 110 пациентов младшего школьного возраста и 120 детей старшего школьного возраста. Установлено, что развитие функциональных абдоминальных болевых расстройств ассоциировано с наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у детей как младшего, так и старшего школьного возраста.

**Ключевые слова:** функциональные абдоминальные болевые расстройства, дети школьного возраста, Римский консенсус IV, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

*A.V. Nalyotov, D.A. Karpenko, N.P. Guz*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## THE PREVALENCE OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN CHILDREN WITH DIFFERENT FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN DISORDERS

Functional gastrointestinal disorders hold one of the leading places in the structure of the pathology of the digestive system in children. The Rome IV criteria are basic document for the diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in patients of different ages. The aim of the article was to study the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in school age children with different functional abdominal pain disorders. 230 children with functional abdom-

inal pain disorders were examined: 110 patients of primary school age and 120 adolescents. It was found that the development of functional abdominal pain disorders is associated with the presence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in school-age children and adolescents.

**Key words:** functional abdominal pain disorders, school-age children, the Rome IV criteria, small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Печкуров Д.В. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (2): 11-16.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1262-1279.
3. Hyams J. S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;

## REFERENCES

1. Pechkurov D.V. Vozrastnye osobennosti funktsional'nykh rasstrojstv zheludochno-kishechnogo trakta, projavljajushhimsja abdominal'nymi boljami, s pozicij biopsihosocial'noj modeli. Voprosy detskoj dietologii. 2015; 13 (2): 11-16. (in Russian).
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1262-79.
3. Hyams J. S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;

150 (6): 1456-1468.

4. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста : учеб. пособие. Монография. 2011: 56.
5. Налетов А.В., Масюта Д.И. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 136 (12): 13-16.

150 (6): 1456-1468.

4. Ardatskaja M.D. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta : ucheb. posobie. Monografija. 2011: 56. (in Russian).
5. Naletov A.V., Masjuta D.I. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta tonkoj kishki u detej s hronicheskoj gastroduodenal'noj patologiej, associirovannoj s *H. pylori*. Eksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016; 136 (12): 13-16. (in Russian).

УДК 616.314.18-002.4-031.81-085  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).502

И.В. Бугорков, Е.В. Бухтиярова, И.А. Бугоркова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Исследования, которые проводились в последние годы, наглядно продемонстрировали, что на фоне различных системных заболеваний в патогенезе заболеваний тканей пародонта значительное место занимает воспалительно-деструктивный процесс.

Сахарный диабет без преувеличения одно из самых распространенных заболеваний среди людей работоспособного возраста. По данным ВОЗ и международной федерации диабета (IDF), в настоящее время число страдающих этой болезнью в мире составляет 285 миллионов человек.

По прогнозам IDF, через 15 лет количество больных с сахарным диабетом, может увеличиться на 150 миллионов. Самые высокие показатели заболеваемости диабетом отмечены в США, Россия – четвертая в этом списке [1].

Сахарный диабет различают инсулинозависимый (СД-1) и инсулиннезависимый (СД-2). В основном к данному заболеванию, подвержены пациенты с генетической предрасположенностью и пожилые люди, у данного контингента больных инсулин в организме вырабатывается в недостаточном количестве [2].

Болезнь провоцирует сбой в углеводном обмене, который обусловлен разрушением  $\beta$ -клеток в поджелудочной железе. В последствии такой сбой приводит к неспособности производить инсулин и за счет этого происходит ответная реакция организма на раздражающие и поддерживающие факторы, приводящие к повышению титра патогенной микрофлоры, которая аккумулируется на поверхности зубов и зубо-десневых карманах [2, 3].

Ранее проведенные исследования наглядно продемонстрировали, что воспалительно-деструктивные процессы тканей пародонта усиливается на фоне сахарного диабета, который влияет на общую резистентность организма [4, 5].

Сахарный диабет является многофакторным заболеванием и является составной частью метаболического синдрома. Существуют различные теории возникновения сахарного диабета, но одной из наиболее популярных последних теорий является теория предложенная G. Eisenbarth [5].

На фоне сахарного диабета происходит изменение индексных показателей тканей пародонта, которые приводят к нарушениям энергетических процессов в эпителиальных клетках, к изменениям метаболизма и нарушением на клеточном уровне барьерной функции, которая предрасполагает к тканевой гипоксии, которая в последствии приводит, к развитию хронического воспалительно-деструктивного процесса [6, 7].

Под воздействием микробного фактора отмечается окислительный стресс, который приводит к альтерации тканей пародонта. Распространенность и тяжесть заболевания в тканях пародонта находится в прямой зависимости от степени сахарного диабета. Происходящие при этом патоморфологические и патогистохимические изменения в тканях пародонта, инициируют разнообразие клинической картины заболевания, и определяет характер течения. Патогенная микрофлора в пародонтальном кармане вызывает комплекс микроциркуляторных, гематологических, иммунологических и соединительно-тканых реакций на повреждение удерживающего аппарата зуба [8, 9].

Известно, что бактериальный фактор ведет к повреждению структуры тканей, нарушению процессов дыхания, повышению проницаемости капиллярной стенки, формированию отеков, создавая благоприятные условия для агрессии микрофлоры [5, 7, 2].

В связи с этим очевидна актуальность поиска новых подходов подборе и использовании медикаментозных препаратов, которые обладали антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторными свойствами и действовали как барьер, придавая тканям пародонта устойчивость к повреждающим факторам.

**Целью** данного исследования является оценка эффективности препарата «Мексидол® и Мексидол® форте 250» (ООО Векторфарм, Россия) в комплексном лечении генерализованного пародонтита I-II степени тяжести, при лечении больных у которых имеется сахарный диабет 2-го типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические обследования проведены у 46-и пациентов, которые одновременно (в период 2019-2020 гг.) находились на диспансерном учете в Университетской клинике на кафедре общей стоматологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького по поводу генерализованного пародонтита I-II степени тяжести, ассоциированного сахарным диабетом 2-типа и у врача-эндокринолога. В исследование включались пациенты в возрастном диапазоне 35-45-ти лет, обоюбого пола, со стажем заболевания сахарным диабетом 2-го типа, от 5,0 до 6,0 лет с момента документально диагностированного подтверждения, с показателем глюкозы в крови 8,5-9,1 ммоль/л.

Диагностика заболевания тканей пародонта у больных проведена в соответствии с МКБ-10. Больным были проведены обследования с использованием клинических дополнительных и лабораторных методов.

При клиническом обследовании оценивали пародонтальные индексы:

- индексы ПМА, Грина-Вермильона;
- наличие и глубину пародонтальных карманов (с помощью градуированного пародонтального зонда);
- папиллярный индекс кровоточивости РВІ.

Дополнительные методы подразумевали оценку панорамной и прицельной рентгенографии, проводили интраоральное исследование цвета десны RGB по Ишихару. Лабораторные методы – биохимические показатели крови, с конкретизацией показателей глюкозы в крови.

Клинические и лабораторные исследования проводили в двух группах больных – основной и группе сравнения, каждая из которых состояла по 23 пациента с выше указанными диагнозами. Все пациенты были разделены на две равноценные группы с помощью таблицы случайных чисел.

Анамнестические данные в подгруппах были идентичными: на чувство болезненности и кро-

воточивость десен, выраженную отечность десен, неприятный запах изо рта, на выраженную болезненность десен, особенно при чистке зубов и приеме пищи.

Объективные данные обеих групп до лечения были сопоставимы и реальных отличий не имели. Слизистая десен была гиперемирована, пастьозна, десневой край отечен и отставал от зубов, глубина пародонтальных карманов варьировала от 5,9 до 6 мм, что также указывало на степень тяжести заболевания, индекс кровоточивости показывал в основной 49,3% и группе сравнения 48,1%, индекс ПМА варьировал от 1,73 до 1,78, а показатель и Грина-Вермильона составил от 2,70 до 2,72. Проведенные интраоральные исследования с фиксацией цвета десны по шкале RGB по Ишихару наглядно продемонстрировали в сегменте R (красный) следующие показатели от 51,82 до 52,07.

В основной группе в качестве лечения пациенты получали только местную стандартизированную аппликационную терапию на ткани пародонта в амбулаторно-поликлинических условиях, которая заключалась в применении ксимедоновой пасты (ксимедон – 5 мг, токоферола ацетат 30 % розеин – 5,0 мг, хиноксидин – 0,2 г, белая глина q.s. до пастообразной консистенции) в течение 10 дней, а также был назначен препарат плацебо в таблетированной форме для исключения психогенного воздействия.

В группе сравнения, помимо предусмотренных медико-технологических стандартов по лечению генерализованного пародонтита, применялись аппликации в состав которых входил «Мексидол®», в течение 3-5 минут на каждую челюсть, с целью достижения антиоксидантных, антигипоксантных и мембранопротекторных свойств тканей пародонта.

Помимо местного лечения тканей пародонта, пациентам группы сравнения по согласованию с врачом-эндокринологом был назначен в комплексном лечении таблетированный препарат «Мексидол® форте 250» в терапевтических дозах, который больные принимали в течение 10 дней. «Мексидол® форте 250» по своим фармакологическим свойствам способен улучшать микроциркуляцию на тканевом уровне, нормализует клеточный метаболизм, стабилизирует мембраны клеток. Все пациенты были проинформированы о предполагаемом плане лечения и дали информированное согласие на реализацию предложенного плана.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Biostat, «Statistica 6.0 for Windows» фирмы «Stat-Soft, Inc.». Для выявления статистически значимых различий средних величин в парных

сравнениях использовался t-критерий Стьюдента, если распределение изучаемых параметров не соответствовало нормальному (Гауссовому распределению), применялся непараметрический метод и сравнение велось по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. При малом числе наблюдений, когда общая статистическая совокупность дробилась на группы, достоверность результатов рассчитывалась с использованием одностороннего варианта точного критерия Фишера \*. Различия признавались значимыми при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом лечения всем пациентам проведена санация и избирательная пришли-

фовка зубов в соответствии с окклюзиограммой, проведена профессиональная гигиена полости рта, были удалены ортопедические конструкции, которые не соответствовали медико-технологическим стандартам с целью устранения провокационных факторов.

В результате проведенного лечения, которое проводилось в течение 10 дней в амбулаторно-поликлинических условиях в обеих группах, улучшилось самочувствие больных, снизились стоматологические индексы.

В основной группе через месяц после начала традиционного лечения у пациентов наблюдали незначительное улучшение. Индексы объективно изменились по среднему арифметическому для основной группы: ПМА с  $1,73 \pm 0,01$  до  $2,16 \pm 0,03$ ; глубина пародонтальных карма-

Таблица.

Динамика изменений индексных показателей тканей пародонта

Клинический индекс	День/ Баллы	Группа сравнения, n=23	Основная, n=23
Глубина пародонтального кармана	0	$5,9 \pm 0,17$	$6,0 \pm 0,15$
	14	$5,4 \pm 0,16$	$5,94 \pm 0,14$
	30	$5,1 \pm 0,16$	$5,65 \pm 0,12$
	$P < 0,01$		$P < 0,01$
ПМА	0	$1,78 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,01$
	14	$0,99 \pm 0,07$	$1,43 \pm 0,05$
	30	$0,32 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,09$
	$P < 0,003$		$P < 0,003$
Грина-Вермильона	0	$2,70 \pm 0,02$	$2,72 \pm 0,02$
	14	$1,96 \pm 0,02$	$1,87 \pm 0,07$
	30	$0,98 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,04$
	$P < 0,03$		$P < 0,03$
Индекс кровоточивости РВИ в баллах 0-14-30 день	0	- / - / 8,5	- / - / 9,8
	1	- / 3,4 / 23,4	- / 0,9 / 17,9
	2	2,6 / 6,8 / 33,8	1,9 / 4,2 / 34,8
	3	48,1 / 43,4 / 18,1	50,0 / 49,2 / 22,5
	4	49,3 / 46,4 / 14,9	48,1 / 45,7 / 21,6
	$P < 0,04$		$P < 0,04$
Интраоральное исследование цвета десны RGB по Ишихару (%)	0	$52,07 \pm 0,04$	$51,82 \pm 0,05$
	14	$36,01 \pm 0,03$	$42,27 \pm 0,05$
	30	$25,05 \pm 0,06$	$30,08 \pm 0,07$
	$P < 0,02$		$P < 0,02$

Примечание: \* – корреляционный анализ Пирсона и односторонний вариант точного критерия Фишера использовались при расчете многокомпонентных критериев ПМА и при анализе интраоральных исследований цвета десны RGB по Ишихару; P относятся к достоверной разнице относительно групп сравнения в период 0-30 дней.

нов с  $6,0 \pm 0,15$  до  $5,65 \pm 0,12$ ; Грина-Вермильона с  $2,72 \pm 0,02$  до  $1,06 \pm 0,04$ , индекс кровоточивости РВІ от 50,0 до 22,5, а интраоральное исследование цвета десны RGB по Ишихару с  $51,82 \pm 0,05$  до  $30,08 \pm 0,07$  (см. табл.).

После проведенного лечения в основной группе первые признаки рецидивирования начали проявляться через четыре месяца, при этом показатель сахара у больных был стабильным  $7,0 - 7,2$  ммоль/л.

В группе сравнения, где применялись аппликации на слизистую оболочку полости рта в состав которых входил «Мексидол®» в течение 3-5 минут на каждую челюсть и использование таблетированного «Мексидол® форте 250» в терапевтических дозах, которые больные принимали в течении 10 дней, у пациентов наблюдали улучшение стоматологического статуса, положительную динамику использованных индексов.

В группе сравнения через месяц после начала лечения у пациентов индексы объективно изменились по среднему арифметическому для группы сравнения: ПМА с  $1,73 \pm 0,01$  до  $0,32 \pm 0,05$ ; глубина пародонтальных карманов с  $5,9 \pm 0,17$  до  $5,1 \pm 0,16$ ; индекс кровоточивости РВІ изменялся по всем баллам и балансировал от 9,8 до 14,9, индекс Грина-Вермильона с  $2,70 \pm 0,02$  до  $0,98 \pm 0,05$ , а компьютерный анализ исследования цвета десны RGB по Ишихару в показателе R (красный) с  $52,07 \pm 0,04$  до  $25,05 \pm 0,06$ .

В группе сравнения после проведенного комплексного лечения, первые признаки рецидивирования проявились через семь месяцев, показатель глюкозы балансировал от 6,9 до 7,1 ммоль/л.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологические свойства аппликаций, в состав которых входит «Мексидол®» обосновывают его способность воздействовать на разные патогенетические звенья пародонтита. Установлено, что внутриоральные аппликации на слизистую оболочку альвеолярной кости позитивно влияют на различные факторы (гипоксию, воспаление, интоксикацию). Внутриоральные аппликации гармонично сочетается с различными лекарственными средствами, в частности «Мексидол® форте 250» в терапевтических дозах, что повышает резистентность организма, нормализует метаболизм клеток, усиливает аэробный гликолиз, улучшает усвоение кислорода. Предложенный комплексный подход повышает устойчивость организма к кислородозависимым патологическим процессам, что в последствии способствует к более прогрессивному устранению признаков воспаления и увеличению сроков ремиссии при генерализованных формах пародонтита I-II степени тяжести с учетом фоновых заболеваний.

*И.В. Бугорков, Е.В. Бухтиярова, И.А. Бугоркова*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА**

Сахарный диабет наиболее часто проявляется у лиц с генетической предрасположенностью и людей старших возрастных групп, у которых инсулин в организме вырабатывается в недостаточном количестве, а это приводит к полиорганным изменениям. На фоне сахарного диабета, происходит изменение индексных показателей тканей пародонта, которые приводят к нарушениям энергетических процессов в эпителиальных клетках, к изменениям метаболизма и нарушением на клеточном уровне их барьерной функции. За счет эндокринных нарушений, заболевания тканей пародонта проявляются наиболее агрессивно по течению и тяжести, приводят к тканевой гипоксии, и в последствие приводят к развитию хронического

воспалительно-деструктивного процесса. Использование антиоксидантных препаратов способствуют стабилизации окислительно-восстановительных процессов на тканевом и клеточном уровне, за счет выраженных мембранопротекторных свойств. В результате проведенных исследований нами были определены рекомендации применения препарата «Мексидол®» и Мексидол® форте 250» в комплексном лечении больных с генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета.

**Ключевые слова:** мексидол, генерализованный пародонтит, противовоспалительный и регенерирующий эффект, сахарный диабет.

I.V. Bugorkov, E.V. Bukhtiyarova, I.A. Bugorkova

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**ESTIMATION OF EFFICIENCY OF APPLICATION OF THE PRODUCT “MEXIDOL” IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED DISEASES OF PERIODONTAL TISSUES**

Diabetes mellitus is most often manifested in people with a genetic predisposition and people of older age groups, in which the insulin in the body is not produced in sufficient quantities, and this leads to multiple organ changes. Against the background of diabetes mellitus, there is a change in the index indicators of periodontal tissues, which lead to disturbances in the energy processes in epithelial cells, to changes in metabolism and a violation at the cellular level of their barrier function. Due to endocrine disorders, periodontal tissue diseases manifest themselves most aggressively with the course and sever-

ity, lead to tissue hypoxia, and subsequently lead to the development of a chronic inflammatory and destructive process. The use of antioxidant drugs helps to stabilize redox processes at the tissue and cellular levels, due to pronounced membrane-protective properties. As a result of our studies, we determined the recommendations for the use of the drug “Mexidol® and Mexidol® forte 250” in the complex treatment of patients with generalized periodontitis against diabetes mellitus.

**Key words:** mexidol, generalized periodontitis, anti-inflammatory and regenerative effect, diabetes mellitus.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Сунцов Ю.А., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности. Сахарный диабет. 2011; 1: 15-18.
2. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. Влияние компенсации углеводного обмена на свободно-радикальное окисление липопротеинов низкой плотности и активности ферментов антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. Бюл. ЭКПЕРИМ. БИОЛ. И МЕД. 2003; Т. 49, 2: 51-53.
3. Kerstens M.N., Riemens S.C., Sluiter W.J. [et al.] Lack of relationship between 11β-hydroxysteroid dehydrogenase setpoint and insulin sensitivity in the basal state and after 24 h of insulin infusion in healthy subjects and type 2 diabetic patients. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2000; 4 (52): 403-411.
4. Древал А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А., Тишенина Р.С. Возможности профилактики сахарного диабета 2 типа у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Проблемы эндокринологии. 2008; 5: 3-7.
5. Eisenbarth G. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl. J. Med. 1986; 314 (21): 1360-1368.
6. Файзулина Д.Б., Мингазов Г.Г. Состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; Т. 4, 5: 69-74.
7. Бабина О.О. Клініко-патогенетичні аспекти захворювань тканини пародонту у дітей із цукровим диабетом. Укр. мед. стомат. академія. 2001; Т. 46, 6: 29-34.
8. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Особенности лечения сахарного диабета 2 типа/ Здоровье и образование в XXI веке. 2012; 3, Т. 14: 167.
9. Скрипников П.Н., Суковач О.Г. Особенности микробиоценоза слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа и атеросклерозом, его коррекция антиоксидантами. Вісник проблем біології і медицини. 2007; 3: 134-137.

**REFERENCES**

1. Suntsov Yu.A., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 15-18 (in Russian).
2. Antonova K.V., Nedosugova L.V., Balabolkin M.I. Vliyanie kompensatsii uglevodnogo obmena na svobodnoradikal'noe okislenie lipoproteinov nizkoi plotnosti i aktivnosti fermentov antioksidantnoi sistemy pri sakharnom diabete tipa 2. Byul. EKPERIM. BIOL. I MED. 2003; T. 49, 2: 51-53 (in Russian).
3. Kerstens M.N., Riemens S.C., Sluiter W.J. [et al.] Lack of relationship between 11β-hydroxysteroid dehydrogenase setpoint and insulin sensitivity in the basal state and after 24 h of insulin infusion in healthy subjects and type 2 diabetic patients. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2000; 4 (52): 403-411.
4. Dreval' A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A., Tishenina R.S. Vozmozhnosti profilaktiki sakharnogo diabeta 2 tipa u lits s rannimi narusheniyami uglevodnogo obmena. Problemy endokrinologii. 2008; 5: 3-7 (in Russian).
5. Eisenbarth G. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl. J. Med. 1986; 314 (21): 1360-1368.
6. Faizulina D.B., Mingazov G.G. Sostoyanie tkanei parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2009; T. 4, 5: 69-74 (in Russian).
7. Babina O.O. Kliniko-patogenetichni aspekti zakhvoryuvan' tkanini parodontu u ditei iz tsukrovim diabetom. Ukr. med. stomat. akademiya. 2001; T. 46, 6: 29-34 (in Russian).
8. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Osobennosti lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa/ Zdorov'e i obrazovanie v KhKhI veke. 2012; 3, T. 14: 167 (in Russian).
9. Skripnikov P.N., Sukovach O.G. Osobennosti mikrobiotse-noza slizistoi obolochki polosti rta u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i aterosklerozom, ego korrektsiya antioksidantami. Visnik problem biologii i meditsini. 2007; 3: 134-137 (in Russian).

УДК 613.955  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).416

**Е.Ю. Сероштан, Б.А. Безкаравайный**

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

## **ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ**

Процессы роста и развития – общебиологические свойства живой материи. Преобразование наследственной информации в систему жизненных связей фенотипа с окружающей средой является сутью индивидуального развития. Изучение особенностей роста и развития детей в меняющихся социально-экономических условиях относится к числу ключевых проблем профилактической медицины на современном этапе [1-3]. С началом систематического обучения в деятельности детей преобладающим становится статический компонент. Вместе с тем статическая выносливость у детей младшего школьного возраста невелика, утомление организма развивается относительно быстро, что связано с возрастными особенностями двигательного анализатора. В связи с этим нарушение осанки является одним из наиболее распространенных состояний у детей школьного возраста [4-6]. Возникшие нарушения опорно-двигательного аппарата создают благоприятные условия для возникновения ряда других функциональных и морфологических расстройств здоровья в детском возрасте, а впоследствии оказывают негативное влияние на течение многих заболеваний по мере взросления.

В литературе недостаточно освещены вопросы состояния физического развития учащихся начальной школы с нарушением осанки. Последнее диктует необходимость более глубокого изучения данной проблемы методом скринингового обследования этих детей.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Дать комплексную оценку морфофункционального развития детей младшего школьного возраста с нарушением осанки.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Для решения поставленной задачи нами было обследовано 129 первоклассников. Из них выявлено 87 детей (40 мальчиков, 47 девочек) с нарушением осанки. Биологический возраст де-

тей оценивали методом темпового соматотипа (сумма центильных интервалов для массы тела, длины тела и окружности грудной клетки). Скрининговая оценка физического развития предусматривала использование двух показателей – длины тела и индекса Кетле-2 по соответствующим центильным шкалам. Гармоничность морфофункционального состояния оценивали по совокупности следующих параметров: пропорциональности развития по масса-ростовому индексу, функциональному состоянию (жизненная емкость легких – ЖЕЛ, динамометрия), гемодинамическим показателям – систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) [7]. Оценка уровня и степени гармоничности физического развития проведена на основе метода перцентилей. Расчет информативных индексов, характеризующих морфофункциональное состояние организма (жизненный индекс, индекс Робинсон), выполнен по индивидуальным исходным показателям антропометрии и гемодинамики [4].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка. Так как в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде количества наблюдений в группе, медианы и интерквартильного размаха. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием непараметрического критерия для независимых групп – рангового критерия Манна-Уитни, для зависимых групп – T-критерия Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении биологического возраста учащихся было выявлено 44 (50,6 %) школьника с мезосоматическим типом темпа роста. Из 40 мальчиков и 47 девочек мезосоматический тип имел место у 50,0 % и 51,1 %, соответственно. Ускоренный темп развития был отмечен у 34 (39,1 %) детей (32,5 % мальчиков, 44,7 % девочек). Микросоматический темповый соматотип констатирован у 9 (10,3 %) учащихся (17,5 % мальчиков, 4,2 % девочек).

Нормальное физическое развитие имели 44 (50,6 %) первоклассника (45,0 % мальчиков, 55,3 % девочек). С повышенной и высокой массой тела было выявлено 12 (13,8 %) детей (7,5 % мальчиков и 19,2% девочек), со сниженной и низкой массой тела – 11 (12,7 %) (20,0 % мальчиков и 6,4 % девочек), с высокой длиной тела – 18 (20,7 %) (19,1 % девочек и 22,5 % мальчиков), с низким ростом – 2 (2,2 %) ребенка (5,0 % мальчиков).

Анализ масса-ростового индекса Кетле-2 показал, что 36 (41,4 %) детей имеют достаточное питание. Пограничное питание имело место у 28 (32,2 %) школьников. Пограничное питание ниже среднего и выше среднего было выявлено в одинаковом количестве у 14 (16,1 %) детей. Мальчиков с пограничным питанием ниже среднего было 15,0 %, девочек – 14,9 %, в то время как выше среднего – 14,9 % девочек и 17,5 % мальчиков. Нарушение питания наблюдалось у 23 (26,4 %) первоклассников. Очень низкое питание имели 5 (5,8 %) учащихся (5,0 % мальчиков, 6,4 % девочек), низкое – 6 (6,9 %) (10,0 % мальчиков и 4,3 % девочек), очень высокое – 7 (8,1 %) (12,5 % мальчиков и 4,3 % девочек) и высокое питание – 5 (5,8 %) детей (6,4 % девочек и 5,0 % мальчиков). Установленный средний показатель индекса Кетле-2 – у мальчиков 15.36 (13.437-16.667) и у девочек 15.419 (13.923-16.518) – был близок по значению и не имел статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что силовые показатели кистей рук у 21 (24,1 %) обследованного первоклассника соответствовали возрастной норме, у 66 (75,9 %) показатели были низкие. У мальчиков сила правой кисти 7,1 (18-1) и левой 4,9 (15-1) статистически выше ( $p=0,03$ ), чем у девочек – 3,4 (10-1) и 2,3 (8-1).

Согласно результатам динамометрии, 69 (79,3 %) первоклассников имели низкий уровень физического здоровья (90,0 % мальчиков, 70,2 % девочек), в то время как средний уровень был отмечен у 2 детей (2,3 %) (2,5 % мальчиков и 2,1 % девочек). Уровень развития ниже среднего по индексу силы кисти имели 8 (9,3 %) учащих-

ся (2,5 % мальчиков, 14,9 % девочек). Состояние физического здоровья выше среднего было у 6 (6,9 %) школьников (5,0 % мальчиков, 8,5 % девочек). С высоким результатом уровня здоровья выявлено 2 (2,3 %) девочки.

С 6,5 лет у детей начинают выявляться гендерные различия в показателях ЖЕЛ. Полученные индивидуальные показатели ЖЕЛ сопоставляли с должностными. Установлено, что у 66 (75,9 %) первоклассников фактическая величина ЖЕЛ была ниже должностной нормы, что позволило расценить это как уменьшение вентиляционной и, соответственно, функционально-энергетической возможности. У мальчиков средняя величина ЖЕЛ умеренно снижена от должностной на 16,3 %. У девочек фиксировано снижение показателей ЖЕЛ на 9,7 %, что соответствует колебаниям в пределах возрастных нормативов.

Анализ индивидуальных величин жизненного индекса у детей младшего школьного возраста позволил определить уровень их соматического здоровья. У 12 (13,8 %) первоклассников уровень соматического здоровья был низкий (27,5 % мальчики и 2,1 % девочки), у 7 (8,1 %) – ниже среднего (7,5 % мальчики, 8,5 % девочки). Средний показатель соматического здоровья выявлен у 16 (18,4 %) детей (12,5 % мальчики, 23,4 % девочки). В то же время уровень соматического здоровья выше среднего был у 13 (14,9 %) школьников (12,5 % мальчики, 17,0 % девочки), высокие показатели – у 39 (44,8 %) детей (40,0 % мальчики, 48,9 % девочки).

По средним показателям ЧСС, равной 100 (96-100) ударам в минуту, функциональная активность системы кровообращения в условиях относительного физиологического покоя у первоклассников соответствовала верхней границе возрастной нормы. Выявленные средние значения АДс у девочек – 100 (96-100) мм рт. ст., у мальчиков – 102 (100-108) мм рт.ст. и АДд у девочек – 57 (50-63) мм рт. ст., 62 (60-67) мм рт. ст. у мальчиков соответствовали возрастной норме.

Расчет показателей индекса Робинсона выявил, что средний уровень систолической активности миокарда и его адаптационный потенциал соответствовали низкому уровню физического здоровья у 16 (18,4 %) первоклассников (15,0 % мальчиков, 21,3 % девочек). Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы был ниже среднего у 29 (33,3 %) детей (37,5 % мальчиков, 29,8 % девочек), средний – у 27 (31,0 %) школьников (30,0 % мальчиков, 31,9 % девочек), выше среднего – у 14 (16,1 %) учащихся (17,5 % мальчиков, 14,9 % девочек) и высокий – у 1 (1,2 %) ребенка.

## ВЫВОДЫ

1. Биологическому возрасту не соответствовало 49,4 % обследованных первоклассников с нарушением осанки.

2. Центильная оценка длины тела и индекса Кетле-2 позволила установить, что 50,6 % первоклассников имеют нормальное физическое развитие.

3. Отклонение в физическом развитии имели 49,4 % обследованных школьников. У девочек повышенная и высокая масса тела, высокая длина встречались одинаково часто. У мальчиков преобладали высокая длина, сниженная и низкая масса тела.

4. Сопоставление параметров пропорционального развития по индексу массы тела, функционального состояния (ЖЕЛ, динамометрия), гемодинамических показателей (ЧСС, СДд, АДд) выявило, что 22,4 % детей характеризовались

гармоничным морфофункциональным состоянием организма.

5. Достаточное питание отмечено у 43,0 % учащихся первых классов. Высокое, очень высокое и пограничное питание выше среднего установлено у 35,0 % мальчиков. Девочки в равных отношениях имели все типы нарушения питания.

6. По индивидуальным индексам силы кисти у 92,5 % мальчиков и 85,1 % девочек, а также жизненного индекса у 35,0 % мальчиков и у 10,7 % девочек уровень физического здоровья был расценен как низкий и ниже среднего.

7. Уровень ЧСС, АДс, АДд в условиях относительного физического покоя у первоклассников с нарушением осанки соответствовал возрастной норме.

8. У 52,5% мальчиков и 51,1 % девочек уровень адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы был ниже среднего.

*Е.Ю. Сероштан, Б.А. Безкаравайный*

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск*

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ

Цель работы. Дать комплексную оценку морфофункционального развития детей младшего школьного возраста с нарушением осанки.

Материалы и методы. Обследовано 87 первоклассников. Биологический возраст оценивали методом темпового соматотипа. Оценка физического развития осуществляли по центильным шкалам длины тела и индекса Кетле-2. Гармоничность морфофункционального состояния оценивали по совокупности следующих параметров: пропорциональности развития по индексу Кетле-2, функциональному состоянию, гемодинамическим показателям.

Результаты работы. При определении биологического возраста учащихся было выявлено 44 (50,6 %) школьника с мезосоматическим типом темпа роста. Ускоренный темп развития был отмечен у 34 (39,1 %). Микросоматический соматотип констатирован у 9 (10,4 %) учащихся.

Анализ индекса Кетле-2 показал, что 36 (41,4 %) детей имели достаточное питание, 28 (32,2%) – пограничное, 23 (26,4 %) первоклассника – нарушение питания.

Силловые показатели кистей рук у 21 (24,1 %) школьника соответствовали возрастной норме, у 66 (75,9 %) показатели были низкие. Установлено, что у 66 (75,9 %) детей фактическая величина жизненной емкости легких была ниже должествующей нормы. По средним показателям частоты сердечных сокращений, артериального давления функциональная ак-

тивность системы кровообращения у учащихся соответствовала верхней границе возрастной нормы.

Выводы.

Биологическому возрасту не соответствовало 49,4 % первоклассников с нарушением осанки. Центильная оценка длины тела и индекса Кетле-2 позволила установить, что 50,6 % первоклассников имеют нормальное физическое развитие. Отклонение в физическом развитии имели 49,4 % обследованных школьников. Сопоставление параметров пропорционального развития по индексу массы тела, функционального состояния и гемодинамических показателей выявило, что 22,4 % детей характеризовались гармоничным морфофункциональным состоянием организма. Достаточное питание отмечено у 41,4 % учащихся первых классов. По индивидуальным индексам силы кисти у 88,5 % первоклассников, а также жизненного индекса у 21,9 % детей уровень физического здоровья был расценен как низкий и ниже среднего. Уровень частоты сердечных сокращений, артериального давления в условиях относительного физического покоя у первоклассников с нарушением осанки соответствовал возрастной норме. У 51,7 % детей уровень адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы был ниже среднего.

**Ключевые слова:** младший школьный возраст, биологический возраст, физическое развитие, гармоничность морфофункционального состояния.

O.Y. Syeroshtan, B.A. Bezkaravaynyy

SI LPR «St. Luke Lugansk State Medical University», Lugansk

## FEATURES OF THE PHYSICAL HEALTH OF PRIMARY SCHOOL CHILDREN WITH IMPAIRED POSTURE

**Objective.** To evaluate the morphofunctional development of primary school children with impaired posture.

**Materials and methods.** 87 first-graders were examined. Biological age was evaluated by the method of tempo somatotype. Physical development was evaluated on centile scales of body length and Quetelet-2 index. The harmony of the morphofunctional state was evaluated by the combination of the following parameters – the proportionality of development according to the Kettle-2 index, functional state and hemodynamic indicators.

**Results and discussion.** When determining the biological age of pupils 44 (50,6 %) schoolchildren with a mesosomatic type of growth rate were identified. 34 (39,1 %) had an accelerated pace of development. Microsomatic somatotype was found in 9 (10,3 %) students.

The analysis of the Kettle-2 index showed that 36 (41,4 %) children had adequate nutrition, 28 (32,2 %) had borderline nutrition, 23 (26,4 %) of the first-graders had malnutrition.

The strength indicators of the hands in 21 (24,1 %) children corresponded to the age norm, and in 66 (75,9 %) the indicators were low. It was found that in 66 (75,9 %) children the actual value of lung capacity was lower. According to average indicators of heart rate and blood

pressure, the functional activity of the circulatory system in children corresponded to the upper limit of the age norm.

**Conclusions.**

49,4 % of first-graders with impaired posture did not correspond to the biological age. A consistent assessment of body length and the Kettle-2 index allowed us to establish that 50,6 % of first-graders have normal physical development. A comparison of the parameters of proportional development in terms of body mass index, functional state and hemodynamic parameters revealed that 22,4 % of children were characterized by a harmonious morphofunctional state of the body. 41,4 % of first-grade children had adequate nutrition. The low and below average physical health level were determined in 88,5 % of the first-graders according to individual hand strength indices and in 21,9 % of children according to life index children. The level of heart rate, blood pressure corresponded to the age norm in first-graders with impaired posture in conditions of relative physical rest. The level of adaptive capacity of the cardiovascular system was below average in 51,7 % of children.

**Key words:** primary school age, biological age, physical development, harmony of morphofunctional state.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова Е.С., Кузмичева Ю.Г., Бадеева Т.В., Ашина М.В., Косюга С.Ю., Киселева А.С. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода. Медицинский альманах. 2012; 3 (22): 193-198.
2. Абрамишвили Г.А. Современный взгляд на проблемы физического воспитания учащихся младшего школьного возраста. Ученые записки. 2014; 11 (117): 7-12.
3. Погребняк Т.А., Сергеева М.С. Физическое развитие как показатель уровня адаптации и здоровья первоклассников. Научный результат. 2015; 3: 33-42.
4. Зеновский И.С., Суханов С.Г. Сравнительная оценка показателей физических качеств здоровых детей и детей с нарушением осанки младшего школьного возраста. Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» URL: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017034260> (дата обращения: 16.12.2019).
5. Ахмадулина Х.М., Ахмадулина У.З., Горбаткова Е.Ю. Двигательная активность учащихся младшего школьного возраста (в рамках спортивно-оздоровительного проекта «Здоровое поколение – сильный регион»). Вестник ВЭГУ. 2018; 4 (96): 7-14.
6. Тамбовцева Р.В. Физиологические основы развития двигательных качеств. Новые исследования. 2011; 29 (1): 5-14.
7. Богомолова Е.С. (ред.), Кузмичев Ю.Г., Матвеева Н.А.. Методы изучения и оценки физического развития детей и подростков. Н. Новгород: Нижегородской государственной медицинской академии; 2018. 92.

## REFERENCES

1. Bogomolova E.S., Kuzmicheva Yu.G., Badeeva T.V., Ashina M.V., Kosyuga S.Yu., Kiseleva A.S.. Fizicheskoe razvitiye sovremennykh shkol'nikov Nizhnego Novgoroda. Meditsinskii al'manakh. 2012; 3 (22): 193-198 (in Russian).
2. Abramishvili G.A. Sovremennyy vzglyad na problemy fizicheskogo vospitaniya uchashchikhsya mladshogo shkol'nogo vozrasta. Uchenye zapiski. Uchenye zapiski. 2014; 11 (117): 7-12 (in Russian).
3. Pogrebnyak T.A., Sergeeva M.S. Fizicheskoe razvitiye kak pokazatel' urovnya adaptatsii i zdorov'ya pervoklassnikov. Nauchnyi rezul'tat. 2015; 3: 33-42 (in Russian).
4. Zenovskii I.S., Sukhanov S.G. Sravnitel'naya otsenka pokazatelei fizicheskikh kachestv zdorovykh detei i detei s narusheniem osanki mladshogo shkol'nogo vozrasta. Materialy IX Mezhdunarodnoi studencheskoi nauchnoi konferentsii «Studencheskii nauchnyi forum» Materials of IX International student scientific conference «Student scientific forum» Available at: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017034260> (accessed: 16.12.2019) (in Russian).
5. Akhmadulina Kh.M., Akhmadulina U.Z., Gorbatkova E.Yu. Dvigatel'naya aktivnost' uchashchikhsya mladshogo shkol'nogo vozrasta (v ramkakh sportivno-ozdorovitel'nogo proekta «Zdorovoe pokolenie – sil'nyi region») Vestnik VEGU. 2018; 4(96): 7-14 (in Russian).
6. Tambovtseva R.V. Fiziologicheskie osnovy razvitiya dvigatel'nykh kachestv. Novye issledovaniya. 2011; 29 (1): 5-14 (in Russian).
7. Bogomolova E.S. (eds.), Kuzmichev Yu.G., Matveeva N.A.. Metody izucheniya i otsenki fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov. N. Novgorod: Nizhegorodskoi gosudarstvennaya meditsinskoi akademii; 2018. 92 (in Russian).

УДК 617-089.844  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).448

Я.Г. Колкин, Д.П. Филахтов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСТРЫЕ И ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ГРЫЖ ДИАФРАГМЫ

В литературе приводятся лишь отдельные наблюдения острого и осложнённого течения хирургической патологии диафрагмы [3, 4, 6, 7]. Однако наш опыт свидетельствует о достаточной распространенности этих патологических состояний, к сожалению, далеко не всегда узнаваемых практическими врачами, что нередко обуславливает запоздалое лечебное пособие пациенту [1, 2, 5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшение качества диагностики и эффективности лечения больных с острой и осложненной хирургической патологией диафрагмы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике хирургии им. К.Т. Овнатаняна ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в 2007-2019 гг. находилось на лечении 203 пациента с различными видами хирургической патологии диафрагмы.

Аналізу подвергся материал, включающий 19 пациентов с острыми травматическими повреждениями диафрагмы, 34 посттравматические грыжи купола диафрагмы, осложнившиеся у 30 пациентов ущемлением абдоминальных органов, 148 наблюдений осложненного течения грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и два случая врожденной грыжи. Осложненные формы ГПОД по характеру осложнений распределились следующим образом: эрозивно-язвенный эзофагит – 46, анемия – 31, реперкуссивно-ирритативный синдром – 6, высокая желудочно-кишечная непроходимость – 35, ущемление абдоминальных органов – 47, пищеводно-желудочное кровотечение – 8, бронхоспастический синдром – 7.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оперировано 19 пациентов с торакоабдоминальными ранениями, 30 из 34 больных с посттравматической диафрагмальной грыжей, в связи с ущемлением грыжевого содержимого в дефекте диафрагмы – 17, высокой желудочно-кишечной непроходимостью – 11.

У всех больных из числа последних ущемленные посттравматические диафрагмальные грыжи были ложные с локализацией дефекта диафрагмы в задних отделах у 12 пациентов и у 18 – в передних отделах купола. В 29 случаях патологический процесс был левосторонний, и у одного больного локализовался справа.

Из 148 пациентов с осложненным течением грыжи пищеводного отверстия диафрагмы 112 больных оперированы, в том числе в 27 случаях по поводу ущемления параэзофагеальной грыжи, а в одном – гигантской скользящей грыжи, достигшей стадии фиксации (рис. 1.). В 24 случаях грыжи пищеводного отверстия диафрагмы речь шла об ущемлении желудка, а у четырех пациентов – желудка, петли тонкой кишки и большого сальника.

Заворот желудка (upside down stomach – амер. авторов) в условиях его пролапса в средостение при ГПОД (24) нередко протекал с более выраженной симптоматикой, чем заворот желудка в плевральной полости (рис. 2.), куда он пролабировал при остром повреждении купола диафрагмы, формирующейся посттравматической или врожденной грыже диафрагмы.

Анемия (Hb <100 г/л, Эр. 2,2-2,7 Т/л.), которая протекала по типу гипохромной и нередко сопровождалась диафрагмальными грыжам, чаще наблюдалась при ГПОД (29 пациентов), что соответствует и литературным данным [3, 4], в единичных случаях наблюдалась у пациентов с посттравматической грыжей. Кроме того, в условиях ГПОД данная анатомическая зона становится субстратом для массивной реперкуссии и ирритации патологического возбуждения по вегетативной нервной системе, реализующегося сложным комплексом разнообразных клинических симптомов (нарушение ритма сердца, бронхоспастический и дизурический синдромы, рефлюкс-эзофагит, кризовое течение заболевания и др.). В этой связи указанные нарушения имеют ярко выраженные черты осложне-

ний данного патологического процесса в виде реперкусивно-ирритативного синдрома (6), свидетельствуя о его запущенности или неполноценном лечении. Распознавание диафрагмальной грыжи и ее осложнений включает комплекс диагностических мероприятий, весьма различных по характеру, но объединенных общей топографической принадлежностью патологического процесса (многоосевая рентгеноскопия и рентгенография, компьютерная томография, диагностический пневмоперитонеум, фиброгастроудоденоскопия и др.).

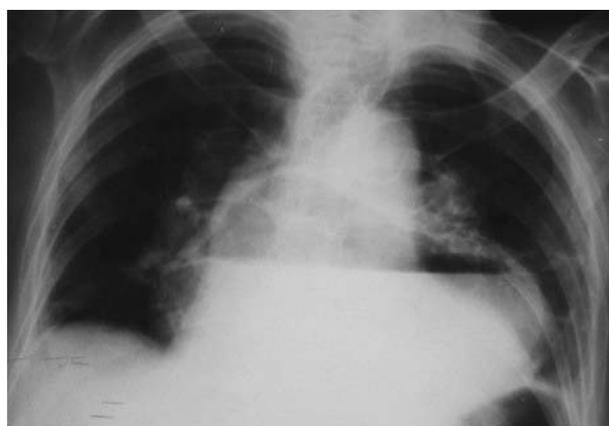
Анализируя собственный материал, мы могли констатировать правильную и своевременную диагностику на предыдущих этапах обращения пациентов лишь у 39% больных с осложненной грыжей пищеводного отверстия и у 24% пациентов с острым повреждением диафрагмы и хронической посттравматической грыжей купола, сопровождающихся ущемлением петли кишки, желудка или заворотом последнего.

Хирургическому лечению подверглись 112 пациентов с ГПОД, с острыми повреждениями диафрагмы (19), посттравматическими диафрагмальными грыжами (30) и двое пациентов с врожденной грыжей. При острых повреждениях диафрагмы и грыжах купола, имеющих признаки ущемления при наличии небольших грыжевых ворот (до 5-6 см), операция заключалась в рассечении грыжевых ворот, выделении из сращений и репозиции грыжевого содержимого в брюшную полость с ушиванием дефекта диафрагмы двухрядным швом. В двух случаях потребовалась резекция некротизированной части тонкой (1) или толстой (1) кишки, а еще у 2-х пациентов – участка большого сальника. Одному больному с посттравматической диафрагмальной грыжей после неудачной операции, ранее выполненной по месту жительства, потребовалось замещение проленовой сеткой 60% левого купола диафрагмы, а также значительного участка перикарда.

Наконец, у 105 пациентов с осложненным течением ГПОД последняя устранена с помощью разработанной нами методики – пластики пищеводного отверстия (патент Российской Федерации N764665).

## ВЫВОДЫ

Из 163 пациентов, подвергшихся за указанный период хирургическому вмешательству по поводу острых и осложненных форм грыж диафрагмы, 160 выписались из стационара, а и 3 умерло (1,9%). Одна больная, 83 лет, оперирована urgently по поводу параэзофагеальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной полной высокой желудочно-кишечной непроходимостью на фоне кардиосклероза, тахисистолической формы мерцательной аритмии. Смерть наступила на 4-е сутки после операции в результате тромбоэмболии ствола легочной артерии. Два пациента доставлены в клинику с тяжелой минно-взрывной травмой, в крайне тяжелом состоянии, смерть наступила вследствие комбинированного шока.



**Рис. 1.** Гигантская грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.



**Рис. 2.** Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы с заворотом желудка.

**Я.Г. Колкин, Д.П. Филахтов**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**ОСТРЫЕ И ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ГРЫЖ ДИАФРАГМЫ**

В клинике хирургии К.Т. Овнатяна Донецкого национального медицинского университета с 2007 по 2019 год находились на лечении 203 больных с разнообразными видами хирургической патологии диафрагмы. У 19 констатированы ранения купола диафрагмы, а у 148 диагностировано осложненное течение различных видов диафрагмальных грыж. Лишь 39% пациентов с осложненными формами диафрагмальной патологии поступили в клинику с правильным и своевременно установленным диагнозом. Оперировано 19 пострадавших в связи с травматическими повреждениями диафрагмы, 30 пациентов

с посттравматическими грыжами купола диафрагмы и 112 пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, имеющих осложненное течение. Умерло 3 оперированных пациентов: один – в связи с тромбозом стволы легочной артерии и 2 – в результате тяжелой минно-взрывной травмы, были доставлены в клинику в крайне тяжелом состоянии и погибли по причине комбинированного шока. Остальные пациенты выздоровели.

**Ключевые слова:** осложненные диафрагмальные грыжи, острые повреждения диафрагмы, посттравматические грыжи диафрагмы.

**Ya.G. Kolkin, D.P. Filakhtov**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**ACUTE AND COMPLICATED FORMS OF DIAPHRAGMATIC HERNIA**

203 patients with various types of surgical pathology of the diaphragm were treated at the surgery clinic of K.T. Ovnatanyan of Donetsk National Medical University from 2007 till 2019. In 19 patients, diaphragm dome wounds were stated, and in 148 patients the complicated course of different types of diaphragmatic hernias was diagnosed. Only 39% of patients with complicated forms of diaphragmatic pathology were admitted to clinic with the right and timely proven diagnosis. 19 surgical patients in connection with traumatic injuries of the diaphragm, 30

patients with posttraumatic hernias of a diaphragm dome and 112 patients with various forms of gastroesophageal hernias, having the complicated course were operated. 3 operated patients (1 in connection with a thromboembolism of a trunk of a pulmonary artery died and 2 more as a result of a serious mine blast injury were brought to clinic in critical condition and died in the conditions of the combined shock. Other patients recovered.

**Key words:** complicated diaphragmatic hernia, acute surgical pathology of the diaphragm.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Абакумов М.М., Ермолова И.В., Погодина А.И. Диагностика и лечение разрывов диафрагмы. Хирургия. 2000; 6: 28-33.
2. Алексеенко А.В., Рева В.Б., Соколов В.Ю. Выбор способа пластики при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Хирургия. 2000; 10: 12-15.
3. Глушков И.И., Кубачев К.Г. Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства. Руководство для врачей. СПб., 2002: 209-225.
4. Пучков В.В., Филимонов В.И. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М.; 2000. 211.
5. Chen H.V., Wong Y.C., Wang L.J. Computed tomography in Left-sided and right-sided blunt diaphragmatic rupture: experience with 43 patients. Clin Radiol. 2010; 65 (3): 206-212.
6. Netscher G.J. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. Am. J. Surg. 1997; 174 (6): 639-643.
7. Robledo-Ogazon F., Varqas-Rivas A., Hernandez D.A. Congenital diaphragmatic adult hernia. Case report. Chir. 2008; 76 (1): 61-64.
8. Issoufou I., Harmouchi H., Rabiou S., Belliraj L., Ammor F.Z. The surgery of diaphragmatic hydatidosis and their complications. Rev Pneumol Clin. 2017; 73 (5): 253-257.

**REFERENCES**

1. Abakumov M.M., Ermolova I.V., Pogodina A.I. Diagnostika i lechenie razryvov diafragmy. Khirurgiya. 2000; 6: 28-33.
2. Alekseenko A.V., Reva V.B., Sokolov V.Yu. Vybora sposoba plastiki pri gryzhakh pishchevodnogo otverstiya diafragmy. Khirurgiya. 2000; 10: 12-15.
3. Glushkov I.I., Kubachev K.G. Videoendoskopicheskie vmeshatel'stva na organakh zhivota, grudi i zabryushinogo prostranstva. Rukovodstvo dlya vrachei. SPb., 2002: 209-225.
4. Puchkov V.V., Filimonov V.I. Gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. M.; 2000. 211.
5. Chen H.V., Wong Y.C., Wang L.J. Computed tomography in Left-sided and right-sided blunt diaphragmatic rupture: experience with 43 patients. Clin Radiol. 2010; 65 (3): 206-212.
6. Netscher G.J. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. Am. J. Surg. 1997; 174 (6): 639-643.
7. Robledo-Ogazon F., Varqas-Rivas A., Hernandez D.A. Congenital diaphragmatic adult hernia. Case report. Chir. 2008; 76 (1): 61-64.
8. Issoufou I., Harmouchi H., Rabiou S., Belliraj L., Ammor F.Z. The surgery of diaphragmatic hydatidosis and their complications. Rev Pneumol Clin. 2017; 73 (5): 253-257.

УДК 616.831-0005-037  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).499

**В.С. Сохина**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Прогноз развития цереброваскулярной патологии остается одной из наиболее актуальных проблем неврологии, в связи с чем обсуждаются факторы риска прогрессирования хронической ишемии мозга (ХИМ) и развития острого нарушения мозгового кровообращения [1]. ХИМ характеризуется двумя качественными особенностями: постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически «скрытого» течения) и мультифокальными поражениями мозга. Диагностика сосудистого поражения головного мозга основана на выявлении клинико-неврологических и нейропсихологических нарушений. Использование ультразвуковой доплерографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии для анализа регионарной гемодинамики, характера и локализации очагов поражения головного мозга только частично соотносится с наличием, типом и выраженностью нейропсихологических нарушений. Выход из положения видится в разработке информативных методов ранней диагностики стадий ХИМ и создании на этой основе моделей прогноза риска прогрессирования заболевания.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц) определить их диагностическую значимость в развитии различных стадий ХИМ и разработать модель прогнозирования риска развития 3-й стадии ХИМ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 107 пациентов с клиническими и нейровизуализационными признаками ХИМ; обследованный контингент представлен 37 мужчинами и 70 женщинами в возрасте от 41 до 93 лет (средний возраст —  $65,7 \pm 1,1$  года). Критерии включения пациентов в исследование: (а) наличие объективно выявленных неврологических и психических симптомов, которые имеют тенденцию к прогрессированию; наличие при-

знаков цереброваскулярного заболевания, в том числе факторов риска (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма и другие); (б) наличие анамнестических или инструментально подтвержденных признаков поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга; (в) наличие причинно-следственной связи между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием при условии доказанных сосудистых изменений вещества мозга, которые соответствуют основным клиническим проявлениям заболевания; (г) наличие когнитивного дефекта или двигательных нарушений подкорково-лобного типа (лобная дисбазия/дизартрия) с учетом особенностей течения, указывающих на сосудистый генез симптомов (постепенное прогрессирование); (д) отсутствие признаков, характерных для других заболеваний, которые способны объяснить клиническую картину. Выраженность когнитивного дефицита оценивали по краткой шкале оценки психического статуса – MMSE. Больным проводили ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (ультразвуковая система GE Medical Systems VIVID 7), а также исследование головного мозга с использованием методов магнитно-резонансной (Philips «Ingenua» 1.5 T) и компьютерной томографии (64 срезовый аппарат КТ Philips, Brilliance 16).

При ХИМ изменяется экспрессия пуриновых (P2X, P2Y) рецепторов, ангиотензиновых AT1-рецепторов,  $\alpha 2$ -адренорецепторов и ФАТ-рецепторов на нейронах, глиальных клетках и эндотелии сосудов, а также на моонуклеарах, мигрирующих в нервную ткань мозга [2, 3]. Поскольку реактивность организма обеспечивается рецепторами на клетках-мишенях в разных тканях, то реакция рецепторов на лейкоцитах и Тц может быть индикатором системно-

го действия гуморальных факторов. В этой связи активность рецепторов Тц отражает не только присутствие определенного фактора риска ХИМ, но и позволяет верифицировать конкретные патогенетические механизмы реализации его эффекта.

Анализ функционального состояния Тц проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание тромбоцитов в 1 мкл составляло  $200\ 000 \pm 20\ 000$ . В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности АДФ (аденозиндифосфат, лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), адреналин (неселективный лиганд  $\alpha 2$ -адренорецепторов), коллаген IV-типа (лиганд GPVI-рецептора). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Характеристика кластеров функциональной активности рецепторов Тц отражает степень тяжести ХИМ и используется для дифференцировки стадий заболевания. У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), представляющего собой графический интерфейс к R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Прогнозирование риска развития 3-й стадии ХИМ осуществлялось по сравнению с 1-2 стадией заболевания. Адекватность регрессионной модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ( $R^2_{adjusted}$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении математического анализа обнаружена связь каждой стадии ХИМ со значением показателей функциональной активности

исследованных рецепторов. Для уточнения этой связи и определения набора признаков, тесно связанных со всеми стадиями ХИМ, был использован метод парного корреляционного анализа и метод построения моделей многофакторной линейной регрессии (обобщенные регрессионные модели). В таблице 1 приведены значения показателей парной корреляции (показатель ранговой корреляции Спирмена) для рассматриваемых признаков. Выявлена сильная положительная связь показателя АТц-индуцированной АДФ со стадией ХИМ. Средней силы связь установлена между стадией ХИМ и активностью AT1-рецепторов,  $\alpha 2$ -адренорецепторов, и слабая связь выявлена между стадией заболевания и активностью ФАТ-рецепторов. Если сравнить силу связи стадии ХИМ с функциональной активностью рецепторов, то она уменьшается в следующем направлении: активность P2Y-рецептора > активности  $\alpha 2$ -адренорецептора = активности AT1-рецептора > активности ФАТ-рецептора. Таким образом, независимо от стадии ХИМ пять причин могут быть отнесены к факторам риска развития заболевания: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови пуринов (АТФ, АДФ и аденозина); артериальная гипертензия как следствие активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и симпато-адреналовой системы (САС); длительность сахарного диабета (СД) и системная воспалительная реакция, направленная на активацию и миграцию лейкоцитов посредством ФАТ.

Анализ корреляционной связи активности AT1-рецепторов I типа, P2Y-(P2Y1, P2Y12) пуриновых рецепторов,  $\alpha 2$ -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GP-VI рецептора открывает возможность конкретизировать причинно-следственные взаимосвязи, лежащие в основе патогенеза ХИМ (табл. 2.). Так, наличие корреляции между активностью AT1-рецепторов и P2Y-рецептора свидетельствует о значимости взаимосвязи РАС и ХИМ в патогенезе ХИМ. Такое взаимодействие представляет особый интерес, поскольку у лиц пожилого возраста отмечается (а) димеризация AT1- и P2Y-рецепторов, которая

Таблица 1.

Корреляционная матрица основных характеристик ХИМ и функциональной активности рецепторов тромбоцитов

Статистика	Длительность СД (годы)	ГГ	AT1-R	P2Y-R	$\alpha 2$ -AR	ФАТ-R	
Стадия ХИМ	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	0,320	0,120	0,554	0,874	0,610	0,489
	Уровень значимости различия от 0, p	<0,001	0,229	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: Длительность СД – 1 балл за 1 год; ГГ – гипергликемия; AT1-R – ангиотензиновые рецепторы I типа; P2Y-R (P2Y1 P2Y12-) – пуриновые рецепторы;  $\alpha 2$ -AR –  $\alpha 2$ -адренорецепторы; ФАТ-R – рецепторы к фактору активации тромбоцитов.

Таблица 2.

Корреляционная матрица отражающая взаимосвязь функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ (в анализ включены пациенты с 1-3 стадиями заболевания)

Рецепторы	AT1-R	P2Y-R	ФАТ-R	$\alpha$ 2-AR	GP-VI R
AT1-R		0,640	0,309		0,393
P2Y-R	0,640	–	0,540	0,524	0,632
$\alpha$ 2-AR	-	0,524	0,446	–	0,527
ФАТ-R	0,309	0,540	–	0,446	0,733
GP-IV R	0,393	0,632	0,733	0,527	–

Примечания: приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена, которые имеют статистически значимую разницу от 0 ( $p < 0,05$ ); AT1-R – ангиотензиновые рецепторы I типа; P2Y-R – пуриновые рецепторы;  $\alpha$ 2-AR –  $\alpha$ 2-адренорецепторы; ФАТ-R – рецепторы к фактору активации тромбоцитов; GP-VIR – рецепторы к коллагену IV типа.

обеспечивает стойкую АГ при активации PAC [4], (б) ремоделирование сосудистой стенки, связанное с эффектами Ан-2 [5]. Данный факт объясняет, почему возраст может быть фактором риска гипертонии. Активация PAC является фактором риска прогрессирования ХИМ не только вследствие повышения АД, но и в силу увеличения проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и нарушения когнитивных функций [6].

Анализ силы корреляционной связи P2Y-рецептора свидетельствует о равной степени (средняя сила) взаимодействия с AT1-рецептором, GP-VI рецептором, ФАТ-рецептором и  $\alpha$ 2-адренорецептором. Следовательно, реактивность P2Y-рецептора на клетках мишенях потенцируется как системными механизмами с участием PAC и SAC, так и локальными механизмами, сопровождающими развитие нейровоспаления. Известно, что пуринергическая сигнальная система, включающая АТФ, АДФ и аденозин, а также экспрессия разных подтипов рецепторов P1 и P2 контролирует воспалительные реакции в нервной системе [7]. Высвобождение цитокинов, активация и миграция микроглии и изменение функции астроглии являются ключевыми механизмами нейровоспалительного ответа [8]. Значимость активации пуриновых P2Y-рецепторов (P2Y1 и P2Y12) в патогенезе ХИМ определяется участием в функционировании различных глиальных и нейрональных модулей нервной системы [9], в поддержании паракринной связи микроглии-астроциты [10], в обеспечении микроглиального фагоцитоза [11], в экспрессии генов микроглии, связанных с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) [12].

На первом этапе построения математической модели проанализирована связь риска развития ХИМ 3-й стадии с 7 факторными признаками: длительностью СД, концентрацией глюкозы в крови, активностью AT1-рецептора, пуриновых P2Y-рецепторов,  $\alpha$ 2-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену. При этом использовали метод построения однофакторной модели логистической регрессии. Учитывались показатели, зарегистрированные у 62 пациентов с ХИМ 1 и 2 стадии (выходная переменная  $Y = 0$ ) и 45 пациентов с СД 3-й стадии (выходная переменная  $Y = 1$ ), причем у 67 пациентов ХИМ был ассоциирован с СД 2 типа, у 40 пациентов имела место ХИМ без СД. Проведенный анализ свидетельствует о наличии связи риска развития 3-й стадии ХИМ с каждым из 7-ми представленных признаков. Установлено, что риск тяжелой стадии ХИМ возрастает при увеличении длительности СД 2 типа ( $p = 0,001$ ) – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3) на каждый год СД; повышении концентрации глюкозы в крови ( $p = 0,014$ ) – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,0-1,4) на каждую единицу (ммоль/л) прироста данного показателя; увеличении активности P2Y-рецептора ( $p < 0,001$ ) – ОШ = 1,4 (95% ДИ 1,2-1,6) на каждую единицу прироста показателя (на 1% АТц-индуцированной АДФ); увеличении активности GPVI-рецептора ( $p < 0,001$ ) – ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,2-1,4) на каждую единицу прироста показателя (на 1% повышения АТц-индуцированной коллагеном); увеличении активности  $\alpha$ 2-адренорецептора ( $p < 0,001$ ) – ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,2-1,5) на каждую единицу прироста показателя (на 1% повышения АТц-индуцированной адреналином) и увеличении активности ФАТ-рецептора ( $p < 0,001$ ) – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3)

на каждую единицу прироста (на 1% повышения АТц-индуцированной ФАТ) данного показателя.

В наибольшей степени риск 3-й стадии ХИМ был связан с уровнем АДФ-индуцированной АТц (активностью P2Y-рецептора), поскольку площадь под кривой операционных характеристик для модели, рассчитанной на основании значений данного индикатора, достигала 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99). Данный факт свидетельствует о высокой диагностической значимости предлагаемого теста для выявления больных с ХИМ 3-й стадии. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) = 67%. При значении показателя АДФcrit > 67% у пациента имела место 3-я стадия ХИМ, при значении показателя АДФcrit ≤ 67% прогнозировалась ХИМ 1-2 стадии. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9-96,3) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2-97,3); прогностическая ценность положительного результата – 88,8% (95% ДИ 77,4-94,9), прогностическая ценность отрицательного результата – 91,9% (95% ДИ 83,3-96,3).

## ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты подтверждают возможность участия пуринергической системы мозга в патогенезе ХИМ, а следовательно, сигнализация P2Y-рецептора может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень, позволяющая ограничивать нейровоспаление.

2. Впервые доказана возможность прогнозирования риска прогрессирования ХИМ на основании экспресс-диагностики активности P2Y-рецептора тромбоцитов, которая регулируется накоплением нуклеотидов при гипоксии/ишемии мозга. При значении показателя агрегации Тц индуцированной АДФ > 67% у пациента имела место 3-я стадия ХИМ, при значении данного показателя ≤ 67% прогнозировалась ХИМ 1-2 стадии заболевания. Чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9-96,3), и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2-97,3).

3. Разработка моделей, основанных на анализе активности рецепторов Тц, представляется перспективной, поскольку может привести к улучшению профилактических и терапевтических стратегий при ХИМ.

**В.С. Сохина**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Цель – определить диагностическую значимость функциональной активности рецепторов тромбоцитов при прогрессировании хронической ишемии мозга и разработать модель прогнозирования риска развития 3-й стадии заболевания. Исследование носило проспективный характер и включало 107 пациентов с клиническими и нейро-визуализационными признаками ХИМ. Обследование проводилось до начала лечения и включало клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследование; ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Для изучения функциональной активности рецепторов тромбоцитов использовали агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), адреналин (неселективный лиганд α2-адренорецепторов) коллаген IV типа (лиганд GPVI-рецептора). Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США) Для анализа связи стадий ХИМ со значением активности рецепторов тромбоцитов использованы ме-

тоды парного корреляционного анализа и построения моделей линейной регрессии. Выявлены 7 значимых факторов риска, тесно связанных со стадией ХИМ. В наибольшей степени риск 3-й стадии хронической ишемии мозга был связан с уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (активностью P2Y-рецептора). Площадь под кривой операционных характеристик для модели, рассчитанной на основании значений данного индикатора, достигала 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99), что свидетельствует о высокой диагностической значимости предлагаемого теста. Для выбранного критического порога АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9-96,3) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2-97,3). Выявление лиц высокого риска прогрессирования ХИМ на более ранней стадии с использованием модели может привести к улучшению профилактических и терапевтических методов лечения пациентов с цереброваскулярной патологией.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, рецепторы тромбоцитов, математические модели прогнозирования.

V.S. Sokhina

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

## PREDICTION MODEL OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA EARLY DIAGNOSTICS

The aim is to determine the diagnostic significance of the platelet receptors functional activity with the progression of chronic brain ischemia (CBI) and to develop a model for predicting the risk of developing III stage of the disease. The study had a prospective character and 107 patients were included with clinical and neuro-imaging signs of CBI. The examination was carried out before treatment and included a clinical neurological and neuropsychological study, Doppler ultrasound of the brachiocephalic arteries, computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain. To study the functional activity of platelet receptors, agonists of receptors involved in the pathogenesis of CBI were used, in particular: ADP (purine P2Y-receptors ligand), angiotensin-2 (AT1-receptor ligand), platelet-activating factor (PAF-receptor ligand), adrenalin (non-selective ligand  $\alpha_2$ -adrenergic receptors), type IV collagen (GPVI-receptor ligand). Platelet aggregation (PA) was evaluated by a turbidimetric method on an ChronoLog analyzer (USA). To analyze the relationship between the stages of CBI and

the value of receptor activity, methods of constructing linear regression models were used. 7 significant risk factors were identified that are strongly associated with the stage of CBI. To the greatest degree, CBI III stage risk was associated with the level of ADP-induced platelet aggregation (P2Y receptor activity). The area under the curve of operational characteristics for the model calculated on the basis of the values of this indicator reached 0,968 (AUC = 0.968; 95% CI 0.92-0.99), which indicates the high diagnostic significance of the proposed test. For the selected critical threshold of an ADP-induced platelet aggregation, the sensitivity of the proposed diagnostic test is 88.8% (95% CI 75.9-96.3) and specificity 91.9% (95% CI 82.2-97.3). Identification of individuals with high risk of progression of CBI at an earlier stage using the model can lead to improving preventive and therapeutic methods for treating patients with cerebrovascular pathology.

**Key words:** chronic brain ischemia, platelet receptors, mathematical prediction models.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended Risk Factors for Stroke Prevention. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(4):447-456.
- Brailoiu E., Barlow C.L., Ramirez S.H., Abood M.E., Brailoiu G.C. Effects of platelet-activating factor on brain microvascular endothelial cells. *Neuroscience.* 2018;377:105-113.
- O'Connor A.T., Clark M.A. Angiotensin II induces cyclooxygenase 2 expression in rat astrocytes via the angiotensin type 1 receptor. *Neuropeptides.* 2019;77:101958.
- Nishimura A., Sunggip C., Tozaki-Saitoh H., Shimauchi T. et al. Purinergic P2Y6 receptors heterodimerize with angiotensin AT1 receptors to promote angiotensin II-induced hypertension. *Sci Signal.* 2016; 9(411):ra7.
- Sunggip C., Nishimura A., Shimoda K., Numaga-Tomita T., Tsuda M., Nishida M. Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;120:51-59.
- Biancardi V.C., Stern J.E. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension. *J Physiol.* 2016;594(6):1591-600.
- Beamer E., Gölöncsér F., Horváth G., Bekő K., Otrókoci L. et al. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: An update from molecules to behavior. *Neuropharmacology.* 2016;104:94-104.
- James G., Butt A.M. P2Y and P2X purinoceptor mediated Ca<sup>2+</sup> signalling in glial cell pathology in the central nervous system. *Eur J Pharmacol.* 2002;447(2-3):247-260.
- Miras-Portugal M.T., Queipo M.J., Gil-Redondo J.C., Ortega F1, Gómez-Villafuertes R. et al. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection. *Brain Res Bull.* 2019;151:74-83.
- Quintas C., Vale N., Gonçalves J., Queiroz G. Microglia P2Y13 receptors prevent astrocyte proliferation mediated by P2Y1 receptors. *Front Pharmacol.* 2018;9:418.
- Xu Y., Hu W., Liu Y., Xu P., Li Z. P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury. *MolNeurobiol.* 2016;53(6):3552-3564.
- Liu P.W., Yue M.X., Zhou R., Niu J., Huang D.J. et al. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADP $\beta$ s induced the release of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  from cultured dorsal horn microglia. *J Pain Res.* 2017;10:1755-1767.

## REFERENCES

- Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended Risk Factors for Stroke Prevention. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(4):447-456.
- Brailoiu E., Barlow C.L., Ramirez S.H., Abood M.E., Brailoiu G.C. Effects of platelet-activating factor on brain microvascular endothelial cells. *Neuroscience.* 2018;377:105-113.
- O'Connor A.T., Clark M.A. Angiotensin II induces cyclooxygenase 2 expression in rat astrocytes via the angiotensin type 1 receptor. *Neuropeptides.* 2019;77:101958.
- Nishimura A., Sunggip C., Tozaki-Saitoh H., Shimauchi T. et al. Purinergic P2Y6 receptors heterodimerize with angiotensin AT1 receptors to promote angiotensin II-induced hypertension. *Sci Signal.* 2016; 9(411):ra7.
- Sunggip C., Nishimura A., Shimoda K., Numaga-Tomita T., Tsuda M., Nishida M. Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;120:51-59.
- Biancardi V.C., Stern J.E. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatory centres during hypertension. *J Physiol.* 2016;594(6):1591-600.
- Beamer E., Gölöncsér F., Horváth G., Bekő K., Otrókoci L. et al. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: An update from molecules to behavior. *Neuropharmacology.* 2016;104:94-104.
- James G., Butt A.M. P2Y and P2X purinoceptor mediated Ca<sup>2+</sup> signalling in glial cell pathology in the central nervous system. *Eur J Pharmacol.* 2002;447(2-3):247-260.
- Miras-Portugal M.T., Queipo M.J., Gil-Redondo J.C., Ortega F1, Gómez-Villafuertes R. et al. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection. *Brain Res Bull.* 2019;151:74-83.
- Quintas C., Vale N., Gonçalves J., Queiroz G. Microglia P2Y13 receptors prevent astrocyte proliferation mediated by P2Y1 receptors. *Front Pharmacol.* 2018;9:418.
- Xu Y., Hu W., Liu Y., Xu P., Li Z. P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury. *MolNeurobiol.* 2016;53(6):3552-3564.
- Liu P.W., Yue M.X., Zhou R., Niu J., Huang D.J. et al. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADP $\beta$ s induced the release of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  from cultured dorsal horn microglia. *J Pain Res.* 2017;10:1755-1767.

УДК: 616.832-009.54-053  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).431

М.Р. Шаймурзин

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Спинальные мышечные атрофии представляют сегмент нейродегенеративной патологии мотонейронов спинного мозга и, нередко, каудальных отделов ствола головного мозга, с диапазоном тяжести состояния от злокачественной инфантильной тетраплегии и высокой смертности (СМА 1 тип) до умеренных проявлений и мягкого течения заболевания с нормальной продолжительностью жизни (СМА 4 типа) [1, 2]. Патогномичным при всех типах СМА является симметричная мышечная слабость, преобладание паттерна мышечного вовлечения проксимальных отделов конечностей, прогрессирующее течение [3]. Молекулярно-генетические механизмы связаны с гомозиготной мутацией гена SMN, идентифицированного в 1995 году группой ученых под руководством доктора S. Leteuvre и обозначенного как SMN (survival motor neuron) [4]. За 15 лет, прошедших после первого исследования, достигнуты значительные успехи в исследовании молекулярно-генетических механизмов СМА. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что более 90 % больных со СМА имеют делецию экзонов 7 и/или 8 гена SMNt (теломерная копия) в гомозиготном состоянии [5, 6]. Значительно реже (менее 10 %) отмечается компаунд-гетерозиготное состояние, при котором идентифицируются внутригенные точечные мутации в одной из аллелей гена [7, 8].

Другие авторы [9-11] описывают формирование химерного гена между SMNt и SMNc в случаях делеции исключительно одного экзона (7 или 8) гена SMNt. Частота встречаемости данного феномена варьирует в диапазоне от 3 до 12 %. Существенную роль играют три ведущих механизма, приводящих к образованию химерного гена: неравный кроссинговер, интрахромосомная делеция и генная конверсия [12, 13]. Мутации *de novo* в гене SMN имеют аналогичную вышеописанным механизмам подоснову патогенеза [14].

Ряд клинических исследований [15, 16] довольно убедительно свидетельствует, что только 98 % родителей детей, страдающих СМА, являются носителями данной патологии (т.е. имеют одну поврежденную копию гена SMNt одной из 5 хромосомы, а на другой – одна интактная копия SMNt) [17]. В то же время у 2 % носителей заболевания генотип представлен делецией SMNt одной из 5 хромосомы, при двух копиях SMNt на другой [18], что представляет значительную проблему верификации носительства СМА [19, 20].

Анализ мультицентровых исследований с участием большого количества пациентов выявил локус, детерминирующий развитие СМА, картированный на коротком плече 5 хромосомы в так называемой «напряженной» области 5q12.2-13.3, содержащей 4 гена [21, 22]: SMN, NAIP (NLR family, apoptosis inhibitory protein), SERF1A (Small EDRK-rich factor 1A), GTF2H2 (General transcription factor IIH subunit 2). Заслуживают внимания клинические и экспериментальные работы [23-27] по изучению механизмов, приводящих к перестройкам крайне нестабильного локуса 5q13, результатом которых являются дупликации и генные конверсии. В современных исследованиях [28-31] особого внимания заслуживают направления в изучении модифицирующего влияния на тяжесть СМА генов SMN, NAIP, SERF1A, GTF2H2. При этом каждый из этих генов представлен теломерной (SMNt) и центромерной копиями (SMNc) [32-33].

Заслуживают внимания многочисленные экспериментальные и клинические исследования, внесшие существенный вклад в сегодняшнее представление о наличии модифицирующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения и диверсификацию заболевания [28, 27, 36-38]. В последнее время в этом сегменте исследований активно обсуждается роль про-

дукта гена SMN – белка, состоящего из 294 аминокислот [28, 39]. Этот белок участвует в генной экспрессии на уровне транскрипции. Вместе с тем до настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся степени участия генетических факторов в патогенезе СМА [20, 40, 41]. Ряд клинических исследований в этом направлении довольно убедительно свидетельствует о роли нарушения регуляторного влияния белка на биогенез сплайсомальных малых ядерных рибонуклеопротеинов и прематричных РНК в патогенезе развития СМА. В одной из работ S. Ogino с соавт. [42] обсуждается фактор дисфункции SMN-белка, специфического для клеток передних рогов спинного мозга.

В работах S. Rudnik-Schoneborn с соавт. [43] отмечалось, что у пациентов с делецией экзонов 7-8 гена SMNt в гомозиготном состоянии экспрессируется незначительный сегмент полноценного белка с гена SMNc, что неполноценно для выживания мотонейрона и отражается на фенотипе больного.

Y. Harada с соавторами [44] предложили новые критерии-модификаторы фенотипа СМА, которые включают различие числа копий гена SMNc в диапазоне от 1 до 6 копий. Автора-

ми подтверждено: чем выше число копий гена SMNc, тем значительнее представлена экспрессия полноценного белка SMN и, соответственно, мягче фенотип заболевания.

Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания приведены в таблице 1.

Анализ мультицентровых исследований показал, что у пациентов со СМА 1 типа диапазон копий гена SMNc варьирует от 1 до 2, у пациентов СМА 2 типа количество копий гена SMNc варьирует от 2 до 3. Наибольший показатель отмечен у больных со СМА 3 типа, имеющих от 3 до 5 копий гена SMNc.

В 2007, а затем в 2015 году были опубликованы результаты исследовательской работы В. Wirth с соавторами [45] (табл. 2.), посвященной изучению генно-фенотипической корреляции у 115 пациентов с доброкачественными типами СМА (3 и 4 типы).

Результаты исследовательской работы В. Wirth с соавторами [45], М. Jedrzejowska с соавторами [46] позволили предположить наличие протективного эффекта четырех и более копий гена SMNc. В ряде работ Т.В. Prior с соавторами [7] описаны редкие случаи бессимптомного течения СМА при наличии 5-6 копий генов SMNc,

**Таблица 1.**

Данные по ассоциации числа копий SMNc с фенотипом заболевания [20]

Тип СМА, количество па- циентов	Число копий SMNc				
	1	2	3	4	5
M. Feldkotter с соавторами (2002) (n=375)					
СМА I (n=188)	13 (6,9%)	138 (73,4%)	37 (19,7%)	0	0
СМА II (n=110)	0	12 (10,9%)	90 (81,8%)	8 (7,3%)	0
СМА III (n=77)	0	3 (3,9%)	39 (50,6%)	35 (45,5%)	0
O. Scarciolla с соавторами (2006) (n=19)					
СМА I (n=4)	0	3 (75%)	1 (25%)	0	0
СМА II (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0
СМА III (n=13)	0	1 (7,7%)	4 (30,8%)	8 (61,5%)	0
E. Zapletalova с соавторами (2007) (n=70)					
СМА I (n=10)	0	7 (70%)	3 (30%)	0	0
СМА II (n=40)	0	1 (2,5%)	36 (90%)	3 (7,7%)	0
СМА III (n=20)	0	1 (5%)	10 (50%)	8 (40%)	1 (5%)
M. Jedrzejowska с соавторами (2009) (n=241)					
СМА I (n=87)	3 (3,4%)	48 (55,2%)	36 (41,4%)	0	0
СМА II (n=68)	1 (1,5%)	3 (4,4%)	57 (83,8%)	7 (10,3%)	0
СМА III (n=85)	0	0	38 (44,7%)	45 (52,9%)	2 (2,4%)
СМА IV (n=1)	0	0	0	1 (100%)	0

Генно-фенотипическая корреляция пациентов со СМА 3 и 4 типа [44]

Таблица 2.

Тип СМА, количество пациентов	Число копий SMNc				
	2	3	4	5	6
СМА III (n=111)	9(8,1%)	46 (41,4%)	54 (48,7%)	2 (1,8 %)	0
СМА IV (n=4)	0	0	3 (75%)	0	1 (25 %)

что обеспечивает компенсацию при потере обеих копий гена SMNt.

Под нашим наблюдением находилось 95 детей с генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА из Донецкой области и других регионов Украины, включая страны ближнего зарубежья. Из них мальчиков было 66 (69,4 %), девочек – 29 (30,6 %).

Согласно консенсусу, достигнутому международными экспертами SMA Europe, Европейского нейро-мышечного консорциума [16-18], в рамках генетического обследования у пациентов проводился подсчет количества копий SMN2 как ведущего маркера, определяющего степень тяжести фенотипа; также проводилось генетическое исследование родителей пациента на носительство делеции SMN1. Обследования выпол-

нялись в ФГБН «Медико-генетический научный центр» (Москва), Медико-генетическом центре «Геномед» (Ростов), в Институте молекулярной биологии и генетики НАНУ (Киев). Результаты исследований представлены в таблицах 3, 4 и 5.

Результаты проведенных молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о значительном преобладании гомозиготной делеции (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1 как у пациентов со СМА 2 типа, так и обследованных детей со СМА 3 типа – 51 (94,4 %) и 40 (97,6%) соответственно; при более низкой частоте встречаемости делеции на одной аллеле и внутригенной мутации на другой аллеле – 3 (5,6 %) ребенка со СМА 2 типа, 1 (2,4%) больной со СМА 3 типа. При изучении количества копий SMN2 в группе СМА 2 типа выявлено преобла-

Генотип мутации у пациентов со СМА 2 и 3 типа

Таблица 3.

Тип СМА, количество пациентов со СМА 2 и 3 типа	Вид генетической мутации	
	генотип 0/0	генотип 0 / SMN1 <sup>m</sup>
СМА 2 типа (n=54)	51 (94,4 %)	3 (5,6 %)
СМА 3 типа (n=41)	40 (97,6%)	1 (2,4%)

Примечание: генотип 0/0 – гомозиготная делеция (конверсия) экзона 7 и/или 8 экзона SMN1; генотип 0 / SMN1<sup>m</sup> – делеция на одной аллеле и внутригенная мутация на другой аллеле.

Число копий SMN2 у детей со СМА 2 и 3 типа

Таблица 4.

Тип СМА, количество пациентов со СМА 2 и 3 типа	Число копий SMN2		
	2	3	4
СМА 2 типа (n=54)	3 (3,9 %)	46 (85,2 %)	5 (10,9 %)
СМА 3 типа (n=41)	-	15 (36,6 %)	26 (63,4 %)

Генетический анализ родителей пациентов со СМА 2 и 3 типа

Таблица 5.

Количество обследуемых родителей пациентов со СМА	Вариант носительства делеции SMN1	
	Делеция гетерозиготного экзона 7 SMN1	Наличие двух или более копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цисконфигурация)*
122	115 (94,3 %)	7 (5,7 %)

Примечание: \* – диагностировано с помощью мультиплексной амплификации зонда.

дание пациентов – 46 (85,2 %) с 3 копиями, значительно в меньшем количестве представлены группы детей с 4 копиями – 5 (10,9 %) и 2 копиями – 3 (3,9 %). Количественная характеристика копий SMN2 в группе СМА 3 типа представлена следующим образом: 26 (63,4 %) детей, имеющих 4 копии, 15 (36,6 %) пациентов с 3 копиями SMN2. Результаты генетического анализа родителей пациентов со СМА 2 и 3 типа на носительство делеции SMN1 выявили у 115 (94,3 %) обследуемых делецию гетерозиготного экзона 7 SMN1, в то же время у 7 (5,7%) обследуемых методом мультиплексной амплификации зонда диагностировано наличие двух или более копий 7 экзона SMN1 на одной хромосоме (цисконфигурация).

Особого внимания заслуживают сообщения [21, 23, 24, 32, 36, 39], посвященные изучению связи числа копий других генов, включая NAIP, SERF1A, GTF2H2, в частности доказанным считается факт отсутствия гено-фенотипической корреляции данного сегмента копий генов.

Но существуют и другие мнения [10, 35, 47]: большие делеции в NAIP гене могут вызывать злокачественные варианты течения СМА. Приоритетное значение при этом приобрели исследовательские работы [4, 15, 20], посвященные углубленным изучением отличительных особенностей NAIP гена в патогенезе СМА. Среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить следующие:

- ген NAIP состоит из 17 экзонов, включает теломерную и центромерную копию и единичные «дефектные» копии в локусе СМА;
- ген NAIP относится к семейству белков-ингибиторов апоптоза;
- мутации в гене NAIP сопряжены с нарушением клеточной дифференцировки и угнетением ферментов каспазы, что в конечном итоге приводит к гибели клеток передних рогов спинного мозга;
- при СМА 1 типа у 45% пациентов отмечается частичная или полная делеция гена NAIP, при СМА II и III типа – у 18%;
- ген NAIP является необходимым фактором для активации протективного фактора, зависящего от пола, с преобладанием лиц женского пола.

Анализ гена SERF1A показал его модифицирующее влияние на тяжесть заболевания [11, 4]. Продукт SERF1A (H4F5) имеет две изоформы, экспрессируется в сердце, мозге, скелетной мускулатуре и спинном мозге [7, 13]. У 90% больных выявляется делеция этого гена [16, 25, 37].

Ген GTF2H2 представляет собой субъединицу комплекса РНК-полимеразы [48]. Кодированный геном белок относится к группе фосфопрот

теинов [10, 21, 49], расположен в ядре [23, 32], участвует в регуляции транскрипции и репарации ДНК [34]. По данным современных исследований [13, 24, 32, 50], делеция гена GTF2H2 выявляется у 15% больных со СМА (из них до 70% составляют пациенты со СМА I).

Чрезвычайно примечателен тот факт, что повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА [21 36] и доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют [23, 24, 46].

Заслуживает внимания сообщение G.E. Ogiно с соавторами [36, 42], предложившего гипотезу о протективных свойствах продуктов генов, локализованных на X-хромосоме. Формированию гипотезы в определенной мере способствует описание случаев бессимптомного носительства у лиц женского пола с делецией гена SMNt в гомозиготном состоянии, у которых была диагностирована повышенная экспрессия продукта гена PLS3 (Plastin 3), играющего ключевую роль в стабилизации растущих нервных волокон за счет увеличения уровня F-актина, необходимого для аксоногенеза. По мнению других авторов [13, 27, 29], недостаток белка SMN оказывает супрессирующее влияние на рост и длину аксонов, в противоположность этому, гиперэкспрессия белка PLS3, может компенсировать данное явление.

Таким образом, обзор по изучению молекулярно-генетических механизмов СМА и модифицирующих генетических факторов показал, что в последние годы происходит прогресс в данном направлении исследований. Установлены основные возможности разной степени участия генетических факторов в патогенезе этих форм, среди наиболее убедительных свидетельств этого можно выделить следующие:

- число копий гена SMNc является основным модификатором фенотипа СМА, а критический параметр – количество белка SMN, которое он может синтезировать;
- повреждения только в каком-либо из генов NAIP, SERF1A, GTF2H2 не приводят к фенотипическому полиморфизму СМА и доминирующего значения в патогенезе заболевания не имеют. Вместе с тем, отсутствие генов NAIP, SERF1A, GTF2H2, может быть сопряжено с протяженностью делеции в локусе СМА, являющейся показателем тяжести заболевания.

Таким образом, за последние несколько лет прогрессивные достижения в области генетических технологий существенно усилили идентификацию гена и обеспечили подоснову в понимании молекулярных и биологических основ СМА, включая регуляторные механизмы и пути

реализации SMN. Вышеизложенное является потенциальной основой новых стратегий лечения и пресимптомной диагностики и скринин-

говых исследований новорожденных для облегчения доклинической диагностики.

**М.Р. Шаймурзин**

Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк

**НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СПИНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ АТРОФИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

Спинальная мышечная атрофия – это прогрессирующее генетическое нейромышечное заболевание, приводящее к инвалидизации. Значительные достижения в области молекулярно-генетических исследований при этой патологии позволили расширить понимание патогенетических механизмов, включая определение модифицирующих факторов, оказывающих влияние на тяжесть течения и диверсификацию заболевания. Разработка молекулярных биомаркеров является многообещающим для СМА в контек-

сте поиска эффективной патогенетической терапии. Однако впереди еще долгий путь. Учитывая сложность и многогранность заболевания, путь вперед будет достаточно сложной задачей. Тем не менее, учитывая определенные достижения в области генной терапии в целом, есть основания для осторожного оптимизма.

**Ключевые слова:** спинальные мышечные атрофии, SMN-ген, гены-модификаторы фенотипа.

**M.R. Shaymurzin**

Republican Clinical Center for Neurorehabilitation, Donetsk

**NEW VIEW ON MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PROXIMAL SPINAL MUSCULAR ATROPHIES IN CHILDREN (REVIEW AND PERSONAL OBSERVATIONS)**

Spinal muscular atrophy is a progressive genetic neuromuscular disease leading to disability. Significant advances in molecular genetic research in this pathology have expanded the understanding of pathogenetic mechanisms, including the identification of modifying factors that affect the severity and diversification of the disease. The development of molecular biomarkers is promising for SMA in the context of the search for effective patho-

genetic therapy. However, there is still a long way to go. Given the complexity and versatility of the disease, the way forward will be quite a challenge. Nevertheless, given certain advances in gene therapy in general, there are reasons for cautious optimism.

**Key words:** spinal muscular atrophies, SMN gene, phenotype modifier genes.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гузева В.И. Детская неврология: клинические рекомендации. М.: СИМК; 2015. 332.
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 831-846.
3. Петрухин А.С. Детская неврология. Т2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 555.
4. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr.* 2015; 62(3): 743-766.
5. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alpha-numeric soup thickens. *Neurology.* 2011; 77(4): 312-314.
6. Соколова М.Г. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Вестник СЗГМУ.* 2013; 5(4):108-114.
7. Prior T.W. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (7): 1608-16.
8. Sampaio H., Wilcken B., Farrar M. Screening for spinal muscular atrophy. *Med. J. Aust.* 2018; 209(4): 147-148.
9. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371(9630): 2120-2133.
10. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy:

**REFERENCES**

1. Guzeva V.I. Pediatric neurology: clinical recommendations [Detskaya nevrologiya: klinicheskiye rekomendatsii]. M.: SIMK; 2015. 332 (in Russian).
2. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 831-846.
3. Petrukhin A.S. Pediatric neurology [Detskaya nevrologiya]. T2. M.: GEOTAR-Media; 2018. 555 (in Russian).
4. Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr.* 2015; 62(3): 743-766.
5. Darras B.T. Non-5q spinal muscular atrophies: the alpha-numeric soup thickens. *Neurology.* 2011; 77(4): 312-314.
6. Sokolova M.G. Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles [Spinal'naya myshechnaya atrofiya u detey: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya]. *Bulletin of SZGMU.* 2013; 5 (4): 108-114 (in Russian).
7. Prior T.W. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010; 152A (7): 1608-16.
8. Sampaio H., Wilcken B., Farrar M. Screening for spinal muscular atrophy. *Med. J. Aust.* 2018; 209(4): 147-148.

- going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013; 19(1): 40-50.
11. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413-414.
  12. Bai J.L., Qu Y.J., Cao Y.Y., eds. Subtle mutation detection of SMN1 gene in Chinese spinal muscular atrophy patients: implication of molecular diagnostic procedure for SMN1 gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(8): 546-51.
  13. He S.X., Ge X.S., Qu Y.J., eds. Analysis of survival motor neuron gene conversion in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2011; 28(6): 606-11.
  14. Vill K., Kölbl H., Schwartz O., eds. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6(4): 503-515.
  15. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39(3): 194-205.
  16. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017; 190: 124-129.
  17. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131(3): 620-622.
  18. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15(3): 234-245.
  19. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
  20. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11(1): 3-9.
  21. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Модифицирующие факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения спинальных мышечных атрофий I-IV типов. *Медицинская генетика.* 2011; 10(5):15-21.
  22. Wee C.D., Kong L., Sumner C.J. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(5): 450-8.
  23. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Анализ носительства делеций в гене SMN, ответственном за возникновение спинальной мышечной атрофии I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11(1): 3-9.
  24. Watihayati M.S., Zabidi-Hussin A.M., Tang T.H., eds. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *PediatrInt.* 2007; 49(1): 11-4.
  25. Omrani O., Bonyadi M., Barzgar M. Molecular analyses of the SMN and NAIP genes in Iranian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr.* 2009; 51(2): 193-6.
  26. Butchbach M.E. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7.
  27. Ahmad S., Wang Y., Shaik G.M., Burghes A.H., Gangwani L. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(12): 2745-2758.
  28. Yener I.H., Topaloglu H., Erdem-Ozdamar S., Dayangac-Erden D. Transcript levels of plastin 3 and neuritin 1 modifier genes in spinal muscular atrophy siblings. *Pediatr Int.* 2017; 59(1): 53-56.
  29. Jiang J., Huang J., Gu J., eds. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies a novel mutation in TLL2, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20: 204.
  30. Hwang H., Lee J.H., Choi Y.C. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic
  9. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371(9630): 2120-2133.
  10. Hamilton G, Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013; 19(1): 40-50.
  11. Dubowitz V. Spinal Muscular Atrophy Revisited. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(6): 413-414.
  12. Bai J.L., Qu Y.J., Cao Y.Y., eds. Subtle mutation detection of SMN1 gene in Chinese spinal muscular atrophy patients: implication of molecular diagnostic procedure for SMN1 gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18(8): 546-51.
  13. He S.X., Ge X.S., Qu Y.J., eds. Analysis of survival motor neuron gene conversion in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2011; 28(6): 606-11.
  14. Vill K., Kölbl H., Schwartz O., eds. One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6(4): 503-515.
  15. Kwan A, Puck J.M. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39(3): 194-205.
  16. Chien Y.H., Chiang S.C., Weng W.C., eds. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017; 190: 124-129.
  17. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College Of Medical Genetics and the Genomics, Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013; 131(3): 620-622.
  18. Ross L.F., Saal H.M., David K.L., Anderson R.R.; American Academy of Pediatrics; American College of Medical Genetics and Genomics. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15(3): 234-245.
  19. Maretina M., Kiselev A., Zheleznyakova G., eds. Study of positive modifiers of spinal muscular atrophy severity in Russian patients. Nürnberg, Germany. 2012; 20: 334-335.
  20. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Poljakov A.V. Analysis of the carriage of deletions in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy. *Medical Genetics.* 2012. 11(1): 3-9.
  21. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Modifying factors affecting the severity of the course of spinal muscular atrophy of types I-IV [Modifitsiruyushchiye faktory, okazyvayushchiye vliyaniye na tyazhest' techeniya spinal'nykh myshechnykh atrofyi I-IV tipov]. *Medical genetics.* 2011; 10 (5): 15-21 (in Russian).
  22. Wee C.D., Kong L., Sumner C.J. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(5): 450-8.
  23. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. An analysis of deletion carriage in the SMN gene responsible for the occurrence of type I-IV spinal muscular atrophy [Analiz nositel'stva deletsiy v gene SMN, otvetstvennom za vzniknoveniye spinal'noy myshechnoy atrofyi I-IV tipa]. *Medical genetics.* 2012; 11 (1): 3-9 (in Russian).
  24. Watihayati M.S., Zabidi-Hussin A.M., Tang T.H., eds. Deletion analyses of SMN1 and NAIP genes in Malaysian spinal muscular atrophy patients. *PediatrInt.* 2007; 49(1): 11-4.
  25. Omrani O., Bonyadi M., Barzgar M. Molecular analyses of the SMN and NAIP genes in Iranian spinal muscular atrophy patients. *Pediatr.* 2009; 51(2): 193-6.
  26. Butchbach M.E. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016; 3:7.
  27. Ahmad S., Wang Y., Shaik G.M., Burghes A.H., Gangwani L. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(12): 2745-2758.
  28. Yener I.H., Topaloglu H., Erdem-Ozdamar S., Dayangac-Erden D. Transcript levels of plastin 3 and neuritin 1 modifier genes in spinal muscular atrophy siblings. *Pediatr Int.* 2017; 59(1): 53-56.
  29. Jiang J., Huang J., Gu J., eds. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies

- Analysis. *Yonsei Med. J.* 2017; 58(5): 1051-1054.
31. Alías L., Barceló M.J., Bernal S., eds. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. 2014; 85(5): 470-5.
  32. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Галкина В.А., Федотов В.П., Поляков А.В. Анализ фенотипической корреляции у российских больных СМА I-IV типа. *Медицинская генетика.* 2012; 11(1): 15-21.
  33. Kang P.B. The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy. *Nerve.* 2014; 49(5): 636-44.
  34. Harahap N.I.F., Niba E.T.E., Ar Rochmah M., Wijaya Y.O.S. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. *Brain Dev.* 2018; 40(8): 670-77.
  35. Maretina M.A., Kiselev A.B., Zheleznyakova G.J., eds. Determination of the number of copies of the SMN2 gene in patients with spinal muscular atrophy of the North-West region of Russia. *Medical Genetics.* 2012; 4: 25-28.
  36. Ogino S., Gao S., Leonard D.G., eds. Inverse correlation between SMN1 and SMN2 copy numbers: Evidence for gene conversion from SMN2 to SMN1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11:275-277.
  37. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(1): 6-21.
  38. Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C., eds. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 1793-1799.
  39. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1(2): 99-102.
  40. DU J., Qu Y.J., Xiong H., eds. Mutation analysis of SMN1 gene in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2011; 49(6): 411-5.
  41. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(5): 761-763.
  42. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2004; 4(1): 15-29.
  43. Rudnik-Schöneborn S. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin. Genet.* 2009; 76(2): 168-78.
  44. Harada Y. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J. Neurol.* 2002; 249(9): 1211-9.
  45. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2015; 20(3): 353-6.
  46. Jedrzejowska M. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34(3): 152-7.
  47. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., eds. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 124.
  48. Singh N.N., Seo J., Rahn S.J., Singh R.N. A multi-exon-skipping detection assay reveals surprising diversity of splice isoforms of spinal muscular atrophy genes. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49595.
  49. Shababi M., Lorson C.L. Optimization of SMN trans-splicing through the analysis of SMN introns. *J Mol Neurosci.* 2012; 46(3): 459-69.
  50. Scarciolla O., Stuppia L., De Angelis M.V., eds. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics.* 2006; 7(4): 239-76.
  51. a novel mutation in TLL2, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20: 204.
  30. Hwang H., Lee J.H., Choi Y.C. Clinical Characteristics of Spinal Muscular Atrophy in Korea Confirmed by Genetic Analysis. *Yonsei Med. J.* 2017; 58(5): 1051-1054.
  31. Alías L., Barceló M.J., Bernal S., eds. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. 2014; 85(5): 470-5.
  32. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Galkina V.A., Fedotov V.P., Polyakov A.V. Analysis of phenogenotypic correlation in Russian patients with type I-IV SMA [Analiz feno-genotipicheskoy korrelyatsii u rossiysskikh bol'nykh SMA I-IV tipa]. *Medical genetics.* 2012; 11 (1): 15-21 (in Russian).
  33. Kang P.B. The motor neuron response to SMN1 deficiency in spinal muscular atrophy. *Nerve.* 2014; 49(5): 636-44.
  34. Harahap N.I.F., Niba E.T.E., Ar Rochmah M., Wijaya Y.O.S. Intron-retained transcripts of the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. *Brain Dev.* 2018; 40(8): 670-77.
  35. Maretina M.A., Kiselev A.B., Zheleznyakova G.J., eds. Determination of the number of copies of the SMN2 gene in patients with spinal muscular atrophy of the North-West region of Russia. *Medical Genetics.* 2012; 4: 25-28.
  36. Ogino S., Gao S., Leonard D.G., eds. Inverse correlation between SMN1 and SMN2 copy numbers: Evidence for gene conversion from SMN2 to SMN1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11:275-277.
  37. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., eds. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(1): 6-21.
  38. Botkin J.R., Clayton E.W., Fost N.C., eds. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 1793-1799.
  39. Patitucci A. SMN1 gene copy number analyses for SMA healthy carriers in Italian population. *J. Pediatr. Genet.* 2012; 1(2): 99-102.
  40. DU J., Qu Y.J., Xiong H., eds. Mutation analysis of SMN1 gene in patients with spinal muscular atrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2011; 49(6): 411-5.
  41. Quang D., Chen Y., Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(5): 761-763.
  42. Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2004; 4(1): 15-29.
  43. Rudnik-Schöneborn S. Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. *Clin. Genet.* 2009; 76(2): 168-78.
  44. Harada Y. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J. Neurol.* 2002; 249(9): 1211-9.
  45. Wirth B. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2015; 20(3): 353-6.
  46. Jedrzejowska M. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34(3): 152-7.
  47. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., eds. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 124.
  48. Singh N.N., Seo J., Rahn S.J., Singh R.N. A multi-exon-skipping detection assay reveals surprising diversity of splice isoforms of spinal muscular atrophy genes. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49595.
  49. Shababi M., Lorson C.L. Optimization of SMN trans-splicing through the analysis of SMN introns. *J Mol Neurosci.* 2012; 46(3): 459-69.
  50. Scarciolla O., Stuppia L., De Angelis M.V., eds. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics.* 2006; 7(4): 239-76.

УДК 616.857-009-07-085:001.4  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).387

Ю.И. Коценко, Е.А. Статинова, А.М. Бубликова, О.Л. Максименко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИИ ПО НОВОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ – ТРЕТЬЯ РЕДАКЦИЯ (2018)

В настоящее время головная боль (ГБ) является одной из наиболее распространенных жалоб на приеме невролога и входит в десятку частых причин нетрудоспособности в мире [1, 2]. На глобальном уровне среди взрослого населения распространенность ГБ составляет около 50%, при этом клинически приступы фиксировались не реже одного раза за последний год. В возрасте 18-65 лет ГБ отмечали до 75% пациентов, среди которых более, чем у 30% выявлены клинические критерии мигрени. От ГБ, продолжающейся 15 или более дней ежемесячно, страдает 1,7-4% взрослого населения мира [3]. ГБ являются всемирной проблемой, поражающей население независимо от возраста, расы, уровня доходов и географического района. По данным исследования глобального бремени заболеваний выявлены основные причины нетрудоспособности в мире, указывая количество лет жизни (YLD – years lost due to disability), потерянных в следствие ухудшения здоровья без учета смертельных исходов. Установлено, что ГБ является четвертой причиной значительного социально-экономического ущерба для общества, при этом по мнению Всемирной организации здравоохранения с 2013 года мигрень занимает шестую позицию. Согласно данным глобального бремени заболеваний (2015) мигрень признана третьей причиной инвалидности в мире как у мужчин, так и у женщин в возрасте до 50 лет [1, 2].

Впервые международная классификация ГБ (МКГБ) была предложена в 1988 году, второй пересмотр состоялся в 2004 году, краткая версия МКГБ – 3 (бета) предоставлена в 2013 году. На 18 Конгрессе Международного общества по изучению ГБ (International Headache Society – IHS-2017, 7-10 сентября 2017 года, Ванкувер, Канада) председатель классификационного комитета, профессор неврологии Копенгагенского университета Джес Олесен представил финальную версию МКГБ – 3 (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition – ICHD-3) [4].

Каждая международная классификация ГБ сохранила градацию и состоит из трех разделов, посвященных первичным и вторичным ГБ, болевым краниальным невралгиям, лицевым болям и другим цефалгиям. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные на протяжении последних десятилетий в большинстве стран мира, подтвердили значительное преобладание (90-95%) первичных цефалгий над вторичными (5-10%) [3, 4].

По данным эпидемиологических исследований S.D. Silberstein и соавт. (1993), O. Sjaastad и соавт. (2006), G.C. Manzoni и соавт., (2010), X. Wang и соавт. (2015) получены неоднородные результаты в связи с разной методологией их получения. Частота встречаемости ГБ в России, по мнению разных авторов, варьирует от 25% до 93%, за рубежом – от 7,3% до 93%, но в большинстве публикаций достигает 50-60% [5]. Сопоставимые эпидемиологические показатели для мигрени имеют вариабельность частоты встречаемости от 2,6% до 27,9%, в большинстве публикаций – 10-15%. По сведениям из различных отечественных и зарубежных источников ГБ напряжения встречается у 1,8-80% населения, в большинстве публикаций – у 40-50% [3,5].

По данным датского профессора неврологии Ригмор Йенсен в 2017 году определена частота форм ГБ по обращаемости пациентов в специализированный центр ГБ, не показывая популяцию Дании в целом. Установлено, что первое место занимает мигрень (41%), второе – и головная боль напряжения (25%). Выявляемость абзусной ГБ занимает третье место и формируется в результате неадекватного лечения ПГБ, таких как мигрень и ГБН. В отношении идиопатической внутричерепной гипертензии (11%), невралгии тройничного нерва (4%) и других ГБ

© Ю.И. Коценко, Е.А. Статинова, А.М. Бубликова,  
О.Л. Максименко, 2020  
© Университетская Клиника, 2020

(5%), в том числе цервикогенных, то их диагнозы выставляются повсеместно за счет гипердиагностики и встречаются значительно реже, чем принято о них думать [6]. В связи с частыми «ложными» диагнозами цефалгий, где преимущество остается за вторичными болями, и назначением неэффективной терапии, возникает необходимость в применении более современных лечебно-диагностических мероприятий по ГБ.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить и проанализировать обновленную версию МКГБ-3 2018 года и определить ведущие лечебно-диагностические направления с учетом современной классификации.

Современная международная классификация претерпела изменения (МКГБ-3, 2018). Произошли изменения в разделе мигрени с аурой в рамках диагностики с транзиторной ишемической атакой (ТИА), кроме того хроническая мигрень включена в основные диагнозы классификации. Новые диагностические критерии, включенные в раздел мигрень с аурой, что позволяет лучше отличить ее от ТИА. К основным критериям относятся: достоверный диагноз ауры или схожие проявления, длительные или кратковременные приступы с аурой, возникновение впервые после 40 лет с наличием исключительно отрицательных симптомов (например, гемианопсия) [3].

Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра (2018) ГБ относится к разделу 08 Болезни нервной системы. Таким образом ГБ классифицируется, как 8A80 мигрень: 8A80.0 мигрень без ауры, 8A80.1 мигрень с аурой (8A80.10 гемиплегическая мигрень, 8A80.1Y другая мигрень с аурой, уточненная, 8A80.1Z мигрень с аурой, неуточненная); 8A80.2 хроническая мигрень, 8A80.4 синдром циклической рвоты, 8A80.Y другая уточненная мигрень, 8A80.Z мигрень неуточненная. Выделяют 8A80.3 осложнения, связанные с мигренью (8A80.30 мигренозный статус, 8A80.3Y другие уточненные осложнения, связанные с мигренью). В том числе к первичным цефалгиям относятся 8A81 головная боль напряжения (ГБН) (8A81.0 редкие эпизодические ГБН, 8A81.1 частые эпизодические ГБН, 8A81.2 хроническая ГБН, 8A81.Y другие ГБН уточненные, 8A81.Z ГБН, неуточненные), 8A82 тригеминальные вегетативные цефалгии (исключены 8C00.20 невралгия тригеминальная и DA0F.0 синдром горения), 8A83 другие первичные ГБ. В МКБ-11 (2018) также выделяют 8A84 вторичные ГБ (8A84.0 острая ГБ, связанная с травмой головы, 8A84.1 упорная ГБ, связанная с травмой головы, 8A84.Y другая уточненная вторичная ГБ, 8A84.Z вторичная ГБ неу-

точненная), 8A85 невралгии черепно-мозговых нервов или другие боли в лице, 8A8Y другие ГБ, уточненные, 8A8Z ГБ, неуточненные [5].

Пересмотрены также диагностические критерии других первичных цефалгий, возникающих при кашле, физических нагрузках, связанных с сексуальной активностью, громкоподобной, колющей, нуммулярной и гипнической болью. Среди других первичных цефалгий в возрасте 40 лет встречается кашлевая ГБ, которая начинается с 2 атак и прослеживается тесная положительная корреляция между частотой кашля и тяжестью ГБ. Что касается нуммулярного типа цефалгия имеет непрерывную или прерывистую характеристику локализованную в области кожи головы, резко очерченную с фиксированным размером и округлой эллиптической формой до 6 мм в диаметре. При физическом напряжении возникают 2 атаки пульсирующей ГБ, возникающей во время или сразу после напряженных физических упражнений. Коитальную ГБ инициирует сексуальная активность до 2 атак от 1 минуты до 72 часов, усиленной интенсивности с повышенным сексуальным волнением и/или только резкой взрывной интенсивности. Громкоподобная ГБ – это сильная ГБ с резким началом максимально до 1 минуты, но в совокупности не более 5 минут. Внешний холодный стимул к голове, вдыхание воздуха и проглатывание холодной пищи инициирует первичную ГБ на холодовые стимулы, где временный приступ регрессирует в течение 30 минут после прекращения стимуляции. При этом ГБ развивается остро с одной стороны до 2 атак во фронтальной или ретроорбитальной областях [3].

Цефалгия от внешнего сдавления развивается в течение часа при постоянной внешней компрессии лба или волосистой части головы, максимально в месте внешнего сдавления до 2 атак и сохраняется менее часа после внешних воздействий. Колющая ГБ имеет самопроизвольный характер длительностью до нескольких секунд с нерегулярной частотой от одной до нескольких атак в день при отсутствии черепных вегетативных симптомов. В исследовании отмечено, что в 80% случаев атака длится до 3 секунд, редко 10-120 секунд, 70% случаев выявлена связь с экстратригеминальными областями и у 1/3 больных имело место фиксированное местоположение ГБ. К клиническим критериям гипнической ГБ относятся повторяющиеся приступы во время сна, которые вызывают пробуждение. При этом частота приступов 10 дней в месяц, где период наблюдения составил более 3 месяцев и длительностью от 15 минут до 4 часов после пробуждения с отсутствием краниальных вегетативных симптомов или беспокойства. По

данным исследования у 1/5 больных 50 лет характер ГБ имел выраженные проявления и у 2/3 пациентов боль носила двустороннюю локализацию. Новая ежедневная (изначально) персистирующая ГБ (NDPH) двусторонняя и/или давящая, сжимающая (непульсирующая) легкой или умеренной интенсивности без влияния физических нагрузок и длится постоянно в течение более 3 месяцев с непрерывностью в течение суток или последующей хронизацией в течение 3 дней в сочетании с отсутствием умеренной или сильной тошноты и рвоты и не более одного симптома (фотофобия, фонофобия, легкая тошнота). По данным МКГБ-3 (2018) разделы, касающиеся ГБН и тригеминальных вегетативных цефалгий, существенно не изменились [3].

На сегодняшний день патогенез первичных цефалгий изучен недостаточно. Однако, некоторые исследования представляют теории развития мигрени, которые имеют право на существование. К основным наиболее изученным теориям развития мигрени относят сосудистую, тромбоцитарную, серотонинергическую, нейрогенную и невровазкулярную (тригеминально-вазкулярную) теории [7, 8].

Традиционно мигрень рассматривается как внезапно развивающаяся генерализованная декомпенсация вазомоторной регуляции и проявляется лабильностью тонуса мозговых и периферических сосудов, которые сопровождаются регионарными изменениями мозгового кровотока. Вместе с тем приступ ГБ является следствием избыточной вазодилатации интракраниальных (оболочечных) и экстракраниальных артерий, а периодическое растяжение сосудистой стенки приводит к активации болевых рецепторов и придает ГБ пульсирующий характер. Аура при мигрени обусловлена локальным вазоспазмом с развитием локальной ишемии мозга и появлением очаговых неврологических симптомов (скотомы, гемианопсии, головокружение и др.). При церебральной ангиографии нередко диагностируют сосудистые мальформации. В 60-е годы в Германии исследователем Г. Хейком была предложена теория шунта, при которой кровь стремится пройти из артерии непосредственно в вену через артериовенозный шунт, минуя внутричерепные капилляры, с возникновением ГБ и ишемии мозга [7].

Нейрогенная теория определяет мигрень как заболевание с первичной нейрогенной церебральной дисфункцией. Также во время приступа возникновение сосудистых изменений носят вторичный характер. Теория редко изучается без учета сосудистых изменений. По данным исследователей, основой нейрогенной теории является наследственная дегенерация некото-

рых нейронов, участвующих в иннервации сосудистых стенок. В результате нарушения синтетической способности в сосудистой стенке происходит изменения процессов, что сказывается на состоянии артерий. Возникает сложность выполнения исследования нервов, которые иннервируют сосуды для получения полного представления об их влиянии на развитие мигренозного приступа [8].

Тромбоцитарная теория развивается в следствии изначальной первичной патологии тромбоцитов, которые при определенных условиях адгезируются, в результате резко выделяется значительное количество нейротрансмиттера 5-гидроокситриптамина (5-НТ) (серотонин). Одновременно усиливается выработка гистамина тучными клеткам. В последующем серотонин и гистамин начинают выводиться почками с уменьшением их уровня в организме, что приводит к вазодилатации, снижению их тонуса с развитием отека периваскулярного пространства, снижению болевого порога стенок артерий и возникновением боли [9, 11].

На сегодняшний день выделяют серотонинергическую теорию, при которой происходит резкое снижение нейротрансмиттера серотонина в тромбоцитах до 30-40% с усилением экскреции почками продуктов его метаболизма серотонина. Нейротрансмиттер серотонин оказывает широкий спектр действия в организме вследствие наличия многочисленных рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах всего организма, в том числе и головного мозга. Среди значительного количества серотонинергических рецепторов в патогенезе мигрени важную роль играют 5-НТ1, 5-НТ2 и 5-НТ3 рецепторы. 5-НТ1 рецепторы относятся к ингибирующим рецепторам и подразделяются на 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ1D и 5-НТ1F, где 5-НТ1А ослабляют вегетативные (тошнота, рвота) и психоэмоциональные (тревога, депрессия) симптомы, сопровождающие приступ мигрени, 5-НТ1В являются постсинаптическими рецепторами кровеносных сосудов, преимущественно интракраниальных, 5-НТ1D – пресинаптические рецепторы в окончаниях тройничного нерва. Рецепторы 5-НТ2В/С эндотелия мозговых сосудов активируют липоксигеназный и циклоксигеназный механизмы воспаления, повышают выделение радикалов окиси азота (NO). NO освобождает пептиды, ответственные за развитие нейрогенного воспаления (цефалгия является побочным эффектом нитроглицерина – источника NO). Рецепторы 5-НТ3 находятся на чувствительных окончаниях нейронов, участвующих в восприятии боли [7, 9-11].

Ведущей теорией патогенеза развития мигрени исследователи считают тригеминально-васкулярную (М. Moskowitz и соавт. 1989, К.М. Welch 2003), когда нарушена нормальная взаимосвязь между церебральными сосудами и тройничным нервом, находящиеся под контролем срединно-стволовых структур головного мозга. При спонтанном приступе мигрени происходит активация стволовых структур мозга, расположенных возле силвиева водопровода, в области синего пятна и ретикулярной формации, которые являются своеобразным генератором приступа мигрени. Ключевая роль отводится нейрогенному асептическому воспалению вследствие антидромной активации тригеминально-васкулярной системы и выделения из терминалей чувствительных нервных волокон в стенке сосудов вазоактивных нейропептидов (гистамин, простагландины, субстанция Р, нейрокин А, белок, связанный с геном кальцитонина – calcitonin gene-related peptide, CGRP) [12]. В результате нейрогенного воспаления возникает расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы и форменных элементов крови, отек сосудистой стенки и прилегающих участков твердой мозговой оболочки, дегрануляцию тучных клеток, агрегацию тромбоцитов. Асептическое нейрогенное воспаление активирует ноцицептивные терминали афферентных чувствительных волокон тройничного нерва и передается в его чувствительное ядро, расположенное в стволе, в задние рога спинного мозга на уровне первого и второго сегментов, в зрительный бугор и корковые отделы чувствительного анализатора, что в последующем приводит к формированию болевых ощущений. Также в каудальной пластинке тригеминального ядра обнаружено повышение уровня специфического иммунореактивного нейропептида *c-fos*, носителя патологической «болевой» памяти, участвующего в медиации болевых ощущений и также влияющего на активацию системы тройничного нерва [7, 10, 12].

В последнее десятилетие активно изучается роль окиси азота (NO) в патофизиологии мигрени. В экспериментах показано, что NO, образующаяся в эндотелии сосудов является мощным дилататором церебральных сосудов, а также содержится и в периваскулярных нервных сплетениях, окружающих мозговые сосуды. Следовательно, NO, как и CGRP, также представляет собой медиатор нейрогенного воспаления: в первую очередь, активирует окончания тригеминальных волокон, что приводит к высвобождению болевых нейропептидов и, во-вторых, оказывает непосредственно вазодилататорное воздействие. Также показано, что NO играет важную роль в

центральном проведении болевых стимулов и гипералгезии [7, 11, 13].

Немаловажное значение в развитие мигрени играет генетика. Неоднократно исследователи отмечали наследственный характер развития мигрени. При этом показывали увеличение риска развития мигрени до 70% при наличии у индивида положительного семейного анамнеза. Установлены генетические механизмы мигрени, где семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) является генетически гетерогенным заболеванием, при этом каждому фенотипическому варианту соответствуют вариации определенных мутаций генов. Однако, на данном этапе мнения исследователей отличаются. СГМ 1 типа имеет миссенс-мутации в гене *CACNA1A* (50-75% семей); СГМ 2 типа – в основном делеции и сдвиг рамки считывания в гене *ATP1A2* (20%-30% случаев); мутация в гене *ATP1A2* приводит к *loss-of-function* эффекту (нарушению регуляции транспорта ионов  $Na^+$  и  $K^+$  в клетке, обратному захвату нейромедиаторов из синаптической щели и приводит к гипервозбудимости нейронов). СГМ 3 типа развивается в следствие мутации в гене *SCN1A* на 2q24, кодирующий  $\alpha$ 1-субъединицу нейронального *Nav1.1* потенциал-зависимого натриевого канала, который отвечает за генерацию и проведение потенциала действия. Мутация в гене *SCN1A* приводит к более быстрому восстановлению мембранного потенциала после деполяризации  $Na^+$ -каналов нейронов *Nav1.1* и *gain-of-function* эффекту (избыточному выбросу нейромедиаторов и гипервозбудимости нейронов). СГМ 4 типа вызвана мутацией в гене *CACNA1E* в 1q25-q31; СГМ 5 типа – мутациями в других генах (*SLC1A3*). Оценить генетику самых распространенных форм мигрени довольно трудно, поскольку в настоящее время не определены маркеры этой болезни. За последнее десятилетие геномный скрининг позволил идентифицировать хромосомные локусы, обнаруживающие сцепление с мигренью (1q31, 4q21, 4q24, 6p12.2-p21.1, 10q22-q23, 11q24, 14q21.2-q22.3, 15q11-q13, 19p13, Xq25-q28), и локусную гетерогенность. Выявлен наиболее часто встречаемый аутосомный локус на хромосоме 4q [14-16].

Активно применяется метод ассоциативного анализа, который основан на выборе генов-кандидатов, имеющих полиморфизм и относящихся к одной из физиологических или клеточных систем, нарушение которых могут потенцировать развитие заболевания. Гены-кандидаты сгруппированы в четыре функциональных семейства генов. Первую группу образовали гены, участвующие в работе нервной системы (ионные каналы; субъединицы  $Na^+$ /

K+-АТФазы; молекулы, участвующие в синтезе, высвобождении и связывании нейропептидов (CGRP или нейротрансмиттеров: глутамата, ГАМК, дофамина, серотонина), относящихся к нейрональному возбуждению и/или ноцицепции). Вторую группу вошли васкулярные гены (ангиотензин превращающий фермент; 5-10-метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR), как ключевой компонент реметилирования гомоцистеина в метионин; NOTCH3, кодирующий трансмембранный рецептор, регулирующий развитие сосудов, дифференцировку в процессе эмбриогенеза и способствует целостности сосудов у взрослых. К другим эндотелиальным генам относят оцениваемые гены и ассоциацией их с мигренью, которые кодируют эндотелин-1 (EDN1), рецепторы эндотелина типа А и В (EDNRA и EDNRB), индуцибельную NO-синтазу (NOS2), эндотелиальную NO-синтазу (NOS3), и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Многие васкулярные гены, ассоциированные с мигренью, представляют риск развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний [14-16].

Третья группа представляет собой гены, контролирующие метаболизм эстрогена и прогестерона и теоретически могут быть ассоциированы с мигренью, однако, результаты исследований генетической ассоциации довольно противоречивы. Четвертая группа выделяет гены, связанные с нейрогенным воспалением на фоне распространяющейся корковой депрессии, с последующей активацией тучных клеток и макрофагов, высвобождением провоспалительных цитокинов и конечной сенсибилизации менингеальных ноцицептивных нервных окончаний [15, 16].

Немаловажную роль в диагностике цефалгий играют опросники. К основным относят визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ), MIDAS, HIT-6, HART, LDQ. Опросник ВАШ наглядно демонстрирует выраженность цефалгии, где боль с лекарственно-индуцированной ГБ соответствует 2-3 баллам, при ГБН – 5 баллов, а при кластерной ГБ симптомы цефалгии настолько выражены, что больным «не хватает» шкалы [17].

Для оценки степени дезадаптации пациента при мигрени повсеместно используют опросник «MIDAS» («Migraine Disability Assessment Questionnaire») (R.Lipton, W.Stewart). В данном опроснике ГБ непрерывной длительностью 3 месяца полученные результаты показывают влияние мигрени на повседневную деятельность, в том числе активный отдых и участие в семейных и общественных мероприятиях. Определяется тяжесть ГБ в баллах, где они объединяются

в соответствующую степень: I (0-5 баллов) степень – малая интенсивность ГБ, отсутствие или минимальное снижение повседневной активности, II (6-10 баллов) – умеренная / выраженная ГБ, незначительное ограничение повседневной активности, III (11-20 баллов) – сильная ГБ, выраженное ограничение повседневной активности, IV (более 21 балла) – сильная ГБ, значительное снижение повседневной активности. оценка влияния ГБ применяется короткий опросник HIT-6 (Headache Impact Test-6), который помогает пациенту описать свои ощущения и степень нарушения их повседневной активности. Лечебная тактика ГБ не всегда может быть эффективна, поэтому для оценки ответа на лечение ГБ разработана шкала HALT (Headache-Attributed Lost Time – времени, потерянное из-за ГБ). Также используется Лидский опросник зависимости от обезболивающих препаратов (LDQ – Leeds Dependence Questionnaire) для диагностики лекарственно-индуцированной ГБ [1, 17].

Впервые в 2008 году презентован диагностический алгоритм ГБ, который несколько модернизирован с учетом МКГБ-3 (2018). Данный алгоритм позволяет провести дифференциальный диагноз первичных и вторичных цефалгий, основываясь на клинических критериях, предоставленных с МКГБ-3. Структура алгоритма представляет собой клиническое интервью с качественным сбором жалоб, анамнеза, наследственности, тщательного объективного осмотра и клиничко-неврологических данных. В результате полученных ответов, типичной клинической картине и удовлетворительных данных осмотра диагноз первичных цефалгий правомочен. Однако, если имеет место нетипичная клиника, наличие «красных флагов» или «сигналов опасности» начинаются дополнительные методы обследования, подтверждающие вторичный характер цефалгии [3, 7].

К «красным флагам» относят новую ГБ (впервые возникшую; изменившую свой обычный паттерн); «громоподобную» со стремительным началом; ГБ с подострым началом без ремиссии с постоянным прогрессированием; ГБ с дебютом после 50 лет при наличии в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодефицита, эндокринных нарушений в сочетании с неврологическим дефицитом (нарушение сознания и память, дискоординация, парезы и параличи, поражение черепных нервов, изменение рефлексов, менингеальные симптомы, зрительные расстройства, эпилептические припадки); признаки внутричерепной гипертензии; наличие других патологических симптомов (лихорадка, потеря веса, длительный кашель, лимфаденопатия, насморк или затруднённое носовое

дыхание); резистентность к стандартному лечению; сверхвысокое АД (диастолическое выше 120 мм рт.ст) [3].

Назначение дополнительных методов исследования при ГБ показано при подозрении на вторичный (симптоматический) характер: сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной ГБ (нетипичные жалобы или течение ГБ, выявление не всех признаков первичных ГБ), наличие более одного из «сигналов опасности» и выявление диагностических признаков вторичной ГБ (ГБ непосредственно связана с началом или обострением основного заболевания (причина ГБ); наличие клинических симптомов, данных лабораторных и инструментальных исследований, подтверждающих основное заболевание; исчезновение ГБ во время ремиссии или при успешном лечении основного заболевания) [3, 4, 7].

Для проведения нейровизуализационных исследований при ГБ необходимо наличие одного из следующих критериев: персистирующая мигренозная ГБ длительностью менее 6 мес, без эффекта; мигренозная ГБ с органическими неврологическими признаками (отеком диска зрительного нерва, нистагмом, парезами, атаксией, персистирующая ГБ без семейного анамнеза мигрени); персистирующая ГБ, сочетающаяся с эпизодами нарушения сознания, дезориентацией или рвотой; начало мигрени в возрасте старше 50 лет; мигренозная ГБ у ребенка, повторно пробуждающая его или возникающая сразу после пробуждения; семейная предрасположенность к заболеваниям центральной нервной системы или наличие клинико-лабораторных отклонений, которые указывают на заболевание, также нетипичная, пролонгированная или персистирующая аура [4, 7].

Оптимизация лечения для конкретных больных с первичными цефалгиями остается сложной задачей. В настоящее время тактика лечения индивидуализирована. Согласно рекомендациям протокола (American Headache Society, 2018) в лечении острой мигрени необходимо использовать доказательное лечение, которое следует начинать при первых признаках ГБ, применять инъекционные препараты, если приступы связаны с тошнотой / рвотой или пациент испытывает затруднения при глотании, контролировать переносимость и безопасность лечения, рассматривать возможность применяемых самостоятельных мер неотложной терапии, а также избегать чрезмерного употребления средств неотложной лекарственной терапии [3, 4].

По данным отечественных и зарубежных исследований за последнее десятилетие разработан ряд направлений специфической терапии:

агонисты серотониновых рецепторов, джепанты, моноклональные антитела (PROMISE I, II), антагонисты глутамата, антагонисты ваниллоидных рецепторов, ингибиторы NO-синтазы. В небольшом когортном исследовании высокоселективный ингибитор NO-синтазы GW274150 показал обезболивающее действие, однако эффективность не была подтверждена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [13, 18].

Большинство из специфических препаратов, применяемых в лечении острой мигрени, являются 5-HT<sub>1B/5-HT<sub>1D</sub></sub> агонисты. Специфические 5-HT<sub>1F</sub> агонисты проходят клинические исследования. Рецепторы 5-HT<sub>1D</sub> являются пресинаптическими в окончаниях тройничного нерва и их стимуляция вызывает уменьшение выброса вазоактивных полипептидов (CGRP и субстанция P), снижая степень нейрогенного воспаления. 5-HT<sub>2</sub> агонисты имеют значение для многих превентивных медикаментов, таких как метисергид и пропранолол. Антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов метоклопрамид полезен в лечении ассоциированной с мигренью рвоты. Тошнота и рвота при мигрени отчасти возникают вследствие стимуляции этих рецепторов, которые находятся преимущественно в центрах тошноты и рвоты нижних отделов ствола мозга [19].

В лечении мигрени разработаны антагонисты CGPR: низкомолекулярные ингибиторы (джепанты) и моноклональные антитела против CGPR-рецептора. В 2015 году компания ALLERGAN приобрела у Merck&Co. права на низкомолекулярные антагонисты CGRP для перорального применения: МК-1602 (для купирования приступов) и МК-8031 (для длительной профилактики мигрени). МК-1602 продвинулся в III фазу исследования. Параллельно в июне 2015 году появляется конкурентный класс CGRP-антагонистов – моноклональные антитела против лигандов и рецепторов этой системы («Илай Лилли» Eli Lilly с препаратом LY2951742, «Олдер байофарма» Alder Biopharmaceuticals с ALD-403 и TEVA с TEV-48125). В 2018 году компания ALLERGAN продемонстрировали эффективность и статистическую достоверность клинического исследования ACHIEVE I (UBR-MD-01) экспериментального препарата уброгепант (низкомолекулярный пероральный ингибитор активности нейропептида, кодируемый CGRP) для купирования умеренных и тяжелых приступов мигрени [20, 21]. Данный вариант лечения джепантами не приводит к вазоконстрикции, но играет особую роль у пациентов с кардиоваскулярными противопоказаниями к применению триптанов [22].

В настоящее время также синтезированы ольцеджепант (BIBN4096BS, вводится внутривенно) и телкаджепант (МК-0974, перорально). Ольцеджепант был эффективен при купировании мигренозного приступа с хорошей переносимостью во II фазе клинических исследований, а телкаджепант – в III фазе. При этом в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании телкаджепант (300 мг) был более эффективен, чем золмитриптан (5 мг) и плацебо. Но телкаджепант не может использоваться с профилактической целью для лечения мигрени, т. к. повышает уровень печеночных трансаминаз [23-25].

Также AMGEN / Novartis опубликовал предварительные результаты второй части исследования STRIVE (Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention). Проанализирована эффективность AMG 334 (Erenumab / Aimovig™) после 52 недель приема (13 ежемесячных инъекций). В результате у 62% пациентов количество дней с мигренью уменьшилось вдвое по сравнению с началом исследования, у 38% – на три четверти, у 20% – приступов к концу 52 недель мигрени больше не отмечалось. В среднем у испытуемых при получении лечения в течение 52 недель количество дней с мигренью уменьшилось на 4,9 дней в месяц по сравнению с началом исследования. Статистических данных по побочным эффектам пока нет. При этом серьезные побочные эффекты (SAE) были отмечены у 13 пациентов, где один из них связан с препаратом, но характер неизвестен. В 2017 году на 17 Конгрессе International Headache Society в Валенсии AMGEN представило моноклональные антитела AMG 334 и поделилась результатами плацебо-контролируемого исследования II фазы у пациентов с мигренью. Исследование NCT01952574 сравнило AMG 334 против плацебо в качестве меры профилактики у больных с частотой приступов от 4 до 14 в месяц. Эффективность AMG 334 и плацебо оценивалась по стандартным критериям: уменьшение количества дней в месяц, в которые у пациента была мигрень, сравнение удельного веса пациентов в группах, у которых количество дней с мигренью уменьшилось вдвое и уменьшение количества дней в месяц, в которые пациентам пришлось применять лекарства для купирования приступов [26-28].

В начале терапии приступов ГБ рекомендован таблетированный прием минимальной дозы с последующим титрованием до целевой (максимально эффективной) дозы. Прежде чем определить недостаточную эффективность препарата у пациентов с хронической мигренью, следует использовать профилактическое лече-

ние в течение минимум 8 недель в целевой терапевтической дозе. Пациентам с частичным ответом следует пояснить, что накопление препарата достигается от полугода до года непрерывного применения [29].

Долгосрочная приверженность пероральному профилактическому лечению является низкой, в основном из-за неоптимальной эффективности и плохой переносимости. Успех профилактического лечения определяется как 50% уменьшение количества дней с цефалгией; значительное уменьшение продолжительности и снижение тяжести приступа, определяемое пациентом; улучшенный ответ на медикаментозное лечение острого приступа; снижение инвалидности, связанной с мигренью; улучшение функционирования в важных сферах жизни; улучшение качества жизни и снижение психологического стресса из-за мигрени [29-31].

С учетом уровня эффективности и классификации доказательств Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN) следующие пероральные методы лечения доказали свою эффективность и должны быть предложены для профилактики мигрени. К первой группе препаратов для профилактики с установленной эффективностью (>2 исследований класса I) относятся антиконвульсанты (дивалпрокс натрия, вальпроат натрия, топирамат), блокаторы бета-адренорецепторов (метопролол, пропранолол, тимолол), фроватриптан (для кратковременного профилактического лечения менструальной мигрени) и онабутолотоксин А. Вероятная эффективность (1 исследование класса I или 2 исследования класса II) выявлена при применении антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин); блокаторов бета-адренорецепторов (атенолол, надолол), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (кандесартан). Возможная эффективность (1 исследование класса II) определена при использовании ингибитора ангиотензинпревращающего фермента пролонгированного действия (лизиноприл); альфа-2-адреномиметиков (клонидин, гуанфацин); антиконвульсанта (карбамазепин); блокаторов бета-адренорецепторов (небиволол, пиндолол); антигистаминных средств первого поколения с дополнительными антихолинергическими, антисеротонинергическими и местными анестезирующими свойствами (ципрогептадин) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (кандесартан) [22, 32, 33].

В 2018 году управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило применение моноклональных антител на CGRP-лиганд [33, 34]. В настоящее время для инъекционной профилактиче-

ской терапии мигрени рекомендованы онаботулинотоксин А (одобрен для хронической мигрени) [35] и 3 моноклональных антитела (одобрены для эпизодической и хронической мигрени), где фреманезумаб (fremanezumab, «Ajovy», TEV-48215 or LBR-101) [36-39], галканезумаб (galcanezumab «Emgality», LY2951742) [40, 41] нацелены на пептид, связанный с CGRP; эренумаб (erenumab, «Aimoving») – на рецептор CGRP [41-43]. Однако, принципы профилактической терапии для пероральных профилактических средств обычно применяются к инъекционным профилактическим средствам, где нет необходимости в постепенном повышении дозы: онаботулинотоксина А в оптимальной (начальной) дозе 155 ЕД; эренумаб в 2 дозах (70 мг и 140 мг) может использоваться в качестве начальной; фреманезумаб в дозах 225 и 675 мг назначается для ежемесячных и ежеквартальных схем дозирования, соответственно; галканезумаб предоставляется в дозе 120 мг, предназначенной для ежемесячного применения после начальной нагрузочной дозы 240 мг [44-46].

Для назначения моноклональных антител к пептиду, связанному с CGRP и к его рецептору, должна быть диагностирована мигрень с аурой или без нее по МКГБ-3 (4-7 или 8-14 приступов ГБ в месяц) у пациентов старше 18 лет с невозможностью переносить (из-за побочных эффектов) или неадекватным ответом на 6-недельное применение минимум 2 из следующих препаратов (топирамат; дивалпрокс натрия/вальпроат натрия; блокаторы бета-адренорецепторов: метопролол, пропранолол, тимолол, атенолол, надолол; трициклические антидепрессанты: амитриптилин, нортриптилин; ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина: венлафаксин, дулоксетин; другие методы лечения уровня установленной эффективности или вероятной эффективности в соответствии с рекомендациями ААН). А также с умеренной инвалидностью (по Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность (MIDAS) >11 баллов, по Индексу влияния ГБ (НИТ-6) >50 баллов) [47, 48]. В том числе если диагностирована хроническая мигрень по МКГБ-3 с неспособностью переносить (из-за побочных эффектов) или неадекватный ответ на 6-недельное применение 2 из препаратов, описанных выше, или неадекватный ответ на минимум 2 ежеквартальные инъекции (6 мес.) онаботулинотоксина А. Первоначальный эффект оценивается после 3 мес. для ежемесячного лечения и 2 циклов лечения (6 мес.) для ежеквартального лечения пациента [33, 46].

Для продолжения приема моноклональных антител необходимо учитывать уменьшение среднемесячного количества дней с ГБ ≥50% по

сравнению с исходным уровнем перед лечением (ведение дневника или записи врача), клинически значимое улучшение любого из следующих подтвержденных критериев исхода, специфических для пациентов с мигренью: MIDAS (снижение на ≥5 баллов, если базовый балл составляет 11-20 или снижение на ≥30% при базовых оценках >20); дневник воздействия мигрени на функциональный статус (migraine physical function impact diary – MPFID) (снижение на ≥5 баллов); НИТ-6 (снижение ≥5 баллов) [41, 42, 46].

В клиническом исследовании изучалось влияние глутамата, который модулирует активность 5-НТ1В/5-НТ1D/5-НТ1F-рецепторов, на активацию тригемино-вазкулярной системы, развитие центральной сенситизации и распространяющейся корковой депрессии в патогенезе мигрени. В 2017 году исследовали антагонисты α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоазолепропионовых (АМРА) и каинатных рецепторов LY-293558 (тезампанел), которые эффективнее плацебо и сопоставимы по эффективности с суматриптаном по всем основным показателям. При использовании модели нейрогенной вазодилатации активация ионотропных рецепторов (iGluR5) подавляла расширение сосудов твердой мозговой оболочки. В тот же время антагонист каинатных рецепторов оказывал центральное антиноцицептивное действие. При этом антагонист глутаматных рецепторов, BGG492, переходит во II фазу клинических исследований [47-49].

Ваниллоидные рецепторы (TRPV1, transient receptors potential vanilloid) экспрессируются ноцирецепторами, активируются неспецифическими стимулами, способными вызвать боль, даже под действием специфических лигандов (ваниллоидов). Эндогенными лигандами ваниллоидных рецепторов являются анандамид и N-арахидоноилдофамин. Ваниллоидные рецепторы локализируются на нервных окончаниях афферентных немиелинизированных С-волокон, расположенных субэпителиально. К антагонистам ваниллоидных рецепторов относят капсаицин (вводят внутрипузырно 100 мг на 30 мин), ресиниферотоксин. [50].

Оценка эффективности неотложной помощи, основана на экспертном обзоре по результатам контролируемых исследований, проведенном в 2018 году Американским обществом по борьбе с головной болью (American Headache Society) и указаны лекарственные средства для терапии головной боли с установленной и вероятной эффективностями: триптан против эрготаминов и дигидроэрготаминов; производные эрготамина против эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (кеторофен, кеторолак внутривенно или внутри-

мышечно, флурбипрофен); НПВП (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, напроксен) против сернокислой магнезии (MgSO<sub>4</sub>) внутривенно; опиоиды (буторфанол) против изометептен; комбинированные препараты против комбинаций (кодеин + ацетаминофен, трамадол + ацетаминофен), а также противорвотные средства (прохлорперазин, прометазин, дроперидол, хлорпромазин, метоклопрамид). Рекомендуются парентеральный путь введения пациентам, у которых приступы связаны с сильной тошнотой и рвотой или наличие дискомфорта при глотании перорально вводимых лекарств (суматриптан 3-6 мг подкожно; интраназальные и ингаляционные порошковые препараты; кеторолак в интраназальных и внутримышечных препаратах, дигидроэрготамин подкожно и интраназальный спрей; дигидроэрготамин внутривенно и противорвотное средство следует применять при особенно рефрактерной головной боли; хлорперазинные суппозитории (при ГБ и тошноте) продемонстрировали свою эффективность [51, 52].

## ВЫВОДЫ

Подавляющее большинство пациентов (70-90%), обращающихся с жалобой на ГБ к терапевтам и неврологам имеют первичную ГБ, где чаще встречаются: мигрень, ГБН, лекарственно-индуцированная ГБ (абузусная). Диагностика первичной ГБ является исключительно клини-

ческой, дополнительные исследования не показаны, не информативны и проводятся при наличии показаний (подозрение на вторичную ГБ).

На сегодняшний день существуют, активно разрабатываются и внедряются новые подходы к диагностике и лечению первичных цефалгий, которые помогут практикующим специалистам в ведении категории пациентов с тяжелыми формами. Установлено, что в основе развития мигрени, одной из форм первичных ГБ, лежит сложный патогенетический комплекс взаимоотношений, связанных с гипервозбудимостью ноцицептивных (болевых) нейронов. При этом возникает особое функциональное состояние образований тройничного комплекса, иннервирующего крупные артерии головного мозга и твердой мозговой оболочки, со снижением активности антиноцицептивной системы. Учитывая основные патогенетические аспекты развития мигрени, разработаны ведущие направления в ее лечении. Больные, страдающие тяжелыми или частыми приступами мигрени, являются кандидатами для профилактической терапии, особенно если неотложная терапия неэффективна или плохо переносится пациентом.

Насколько точно врач определит значение ГБ, характер патологического процесса, лежащих в ее основе – зависит своевременность диагностических и лечебных мероприятий и соответственно возможность наиболее благоприятного клинического, социального прогноза.

*Коценко Ю.И., Статинова Е.А., Бубликова А.М., Максименко О.Л.*

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ ЦЕФАЛГИЙ ПО НОВОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ – ТРЕТЬЯ РЕДАКЦИЯ (2018)

В данной статье рассмотрены основные изменения, внесенные в обновленную международную классификацию головной боли третьего пересмотра (МКГБ-3, 2018). Определены актуальные лечебно-диагностические направления цефалгий с учетом па-

тогенетических механизмов их развития.

**Ключевые слова:** цефалгия, диагностика, лечение, международная классификация головной боли – 3-я редакция.

*Kotsenko Yu.I., Statinova E.A., Bublikova A.M., Maksimenko O.L.*

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### MODERN MEDICAL DIAGNOSTIC FEATURES OF PRIMARY CEPHALGIAS IN THE NEW INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS - THIRD EDITION (2018)

This article discusses the main changes made to the updated international classification of headache disorders of the third edition (ICHD-3, 2018). The actual medical and diagnostic directions of cephalgias are deter-

mined taking into account the pathogenetic mechanisms of their development.

**Key words:** cephalgia, diagnosis, treatment, international classification of headache disorders - 3rd edition.

## ЛИТЕРАТУРА

- Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.; 2017. 27.
- Шнайдер Н.А., Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22811> (дата обращения: 11.11.2019).
- American Headache Society (2019) The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1–18.
- Headache Classification Subcommittee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211.
- Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р., Вилюм И.А., Латышева Н.В., Проскурин М.А., Балькина Ю.Е. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России. Качественная клиническая практика. 2018; 3: 26-44. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10049.
- Mia Nielsen, Louise Ninett Carlsen, Signe Bruun Munksgaard, Ida Maria Storm Engelstoft, Rigmor Højland Jensen, Lars Bendtsen. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2019; 39(7): 863-72.
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 336.
- Гиниатуллин Р.А. Нейрофизиологические механизмы мигрени и новые принципы патогенетического лечения. *Казанский медицинский журнал*. 2011; 92 (5): 728-735.
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of Migraine – a disorder of sensory processing. *Comprehensive review of migraine pathophysiology*. *Physiol Rev*. 2017; 97: 553–622.
- Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75: 365–91.
- Филатова Е.Г., Амелин А.В., Табеева Г.Р. Ready – первое российское мультицентровое исследование эффективности препарата релпакс (элетриптан) при лечении мигрени. *Лечение нервных болезней*. 2006; 2: 19–22.
- Hershey A.D. CGRP - the next frontier formigraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2190-91. doi: 10.1056/NEJMe1712559.
- Hougaard A., Hauge A., Guo S., Tfelt-Hansen P. The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Scan J Pain*. 2012; 4: 48–52.
- Тадтаева З. Г. Генетика мигрени. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2013; 1: 70-80.
- Кондратьева Н.С. Поиск молекулярно-генетических основ патогенеза мигрени: дис. Москва; 2016. 167.
- Строгонова В. В., Мальцева А. С. Генетические предикторы мигрени. *The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”*. 2017; 19 (3): 105-107.
- Osipova V., Jensen R., Tassorelli C. The use of diaries in the management of headache. *Handbook of Headache (Practical Management)*. Eds. P. Martelletti, T.J. Steiner. 2011; 4: 197–209.
- Alder announces eptinezumab significantly reduces migraine risk meets primary and all key secondary endpoints in pivotal PROMISE 2 phase 3 trial for chronic migraine prevention [news release]. Bothell, WA: Globe Newswire/Alder BioPharmaceuticals Inc. January 8, 2018. [globenewswire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/Alder-Announces-Eptinezumab-Significantly-Reduces-Migraine-Risk-Meets-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Pivotal-PROMISE-2-Phase-3-Trial-for-Chronic-Migraine-Prevention.html](http://globenewswire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/Alder-Announces-Eptinezumab-Significantly-Reduces-Migraine-Risk-Meets-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Pivotal-PROMISE-2-Phase-3-Trial-for-Chronic-Migraine-Prevention.html). Accessed April 10, 2018.

## REFERENCES

- Osipova V.V. Pervichnye glavnyye boli: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendacii [Primary headaches: diagnostic and treatment. Methodological guidelines]. Moskva. 2017. 27 (in Russian).
- SHnajder N.A., Kondrat'ev A.V., SHnajder N.A., SHul'min A.V. Epidemiologiya glavnyh bolej [Epidemiology headache]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22811> (Accessed: 11 Nov 2019). (in Russian).
- American Headache Society (2019) The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1–18..
- Headache Classification Subcommittee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211..
- Kolbin A.S., Naprienko M.V., Artemenko A.R., Vilyum I.A., Latysheva N.V., Proskurin M.A., Balykina Yu.Ye. Social'no-ekonomicheskoe bremya hronicheskoy migreni v Rossii [Socio-economic burden of chronic migraine in Russia]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018; 3: 26-44 (in Russian).
- Mia Nielsen, Louise Ninett Carlsen, Signe Bruun Munksgaard, Ida Maria Storm Engelstoft, Rigmor Højland Jensen, Lars Bendtsen. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2019; 39(7): 863-72..
- Osipova V.V., Tabeeva G.R. Pervichnye glavnyye boli: diagnostika, klinika, terapija: Prakticheskoe rukovodstvo. [Primary headaches: diagnostic, clinic and treatment. Practice guidelines] M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2014; 336 (in Russian).
- Giniatullin R.A. Neirofiziologicheskie mekhanizmy migreni i novye principy patogeneticheskogo lecheniya [Neurophysiological mechanisms of migraine and new principles of pathogenetic treatment]. *Kazan Medical Journal* 2011; 92(5): 728-35 (in Russian).
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine—a disorder of sensory processing. *Comprehensive review of migraine pathophysiology*. *Physiol Rev*. 2017; 97: 553–622.
- Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75: 365–91.
- Filatova E.G., Amelin A.V., Tabeeva G.R. i dr. Ready – pervoe rossijskoe mul'ticentrovoe issledovanie effektivnosti preparata relpaks (jeletriptan) pri lechenii migreni [Ready is the first Russian multicenter study of the effectiveness of the drug relpax (eletriptan) in the treatment of migraine] *Lechenie nervnyh boleznej*. 2006; 2: 19–22 (in Russian).
- Hershey AD. CGRP - the next frontier formigraine. // *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2190-91. doi: 10.1056/NEJMe1712559.
- Hougaard A., Hauge A., Guo S., Tfelt-Hansen P. The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Scan J Pain*. 2012; 4: 48–52.
- Tadtaeva Z.G. Genetika migreni [Migraine genetics]. *Bulletin of St. Petersburg State University, Ser.* 2013; 1 (1): 70-80 (in Russian).
- Kondratieva N.S. Poisk molekulyarno-geneticheskikh osnov patogeneza migreni. dis. ... kand.med.nauk [Search molecular-genetic basis of pathogenesis of migraine: Cand.med.sci.diss.abs.]. Moscow; 2016. 167 (in Russian).
- Strogonova V.V., Maltseva A.S. Geneticheskie prediktory migreni. [Genetic predictors of migraine]. *The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”*. 2017; 19 (3): 105-7 (in Russian).
- Osipova V., Jensen R., Tassorelli C. The use of diaries in the management of headache. *Handbook of Headache (Practical Management)*. Eds. P. Martelletti, T.J. Steiner. 2011; 4: 197–209.
- Alder announces eptinezumab significantly reduces migraine risk meets primary and all key secondary endpoints in pivotal PROMISE 2 phase 3 trial for chronic migraine prevention [news release]. Bothell, WA: Globe Newswire/Alder BioPharmaceuticals Inc. January 8, 2018. [globenewswire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/Alder-Announces-Eptinezumab-Significantly-Reduces-Migraine-Risk-Meets-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Pivotal-PROMISE-2-Phase-3-Trial-for-Chronic-Migraine-Prevention.html](http://globenewswire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/Alder-Announces-Eptinezumab-Significantly-Reduces-Migraine-Risk-Meets-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Pivotal-PROMISE-2-Phase-3-Trial-for-Chronic-Migraine-Prevention.html). Accessed April 10, 2018.

19. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., Данилов А.Б. Инновационные методы лечения мигрени. РМЖ. Боловой синдром. 2015; 27–30.
20. Dodick D.W., Goadsby P.J., Spierings E.L.H., Scherer J.C., Sweeney S.P., Grayzel D.S. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13: 885–92.
21. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94 (4): 1099–142.
22. MaassenVan Den Brink A., Meijer J., Villalon C.M., Ferrari M.D. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. Summary of cardiovascular and cerebrovascular effects of CGRP. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37(9): 779–88.
23. Edvinsson L. Clinical data on the CGRP antagonist BIB-N4096BS for treatment of migraine attacks. *CNS Drug Rev.* 2005;11 (1): 69–76.
24. Voss T., Lipton R.B., Dodick D.W., Dupre N., Ge J.Y., Bachman R., et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2016; 36: 887–98.
25. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology (Minneapolis).* 2014; 83: 958–66.
26. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 for the prevention of episodic migraine. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 382–90.
27. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y., et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377 (22): 2123–32. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
28. Lipton R.B., Brennan A., Palmer S., et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ.* 2018; 3:1–26. doi: 10.1080/13696998.2018.1457533.
29. Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. *Невролог. журн.* 2015; 3(20): 37–43
30. Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F., Gillard P., Hansen R.N., Devine E.B. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015; 35(6): 478–88.
31. Zhu S., Marmura M.J. Non-Invasive Neuromodulation for Headache Disorders // *Current Neurology Neuroscience Reports.* 2016. 16(2): 11.
32. Becker W.J. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache.* 2015; 55: 778–93.
33. Wrobel Goldberg S., Silberstein S.D. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *CNS Drugs.* 2015; 29 (6): 443–52.
34. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(8): 27. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486583.
35. Dominquez C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol.* 2018; 25(2): 411–16. DOI: 10.1111/ene.13523
36. Bigal M.E., Dodick D.W., Krymchantowski A.V., Vander Pluym J.H., Tepper S.J., Aycardi E., et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine—efficacy at early time points. *Neurology (Minneapolis).* 2016; 87: 41–8.
37. Bigal M.E., Dodick D.W., Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–90.
38. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A.M., Lipton R.B., Spierings E.L.H., Diener H. C., et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–90.
39. wire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/Allder-Announces-Eptinezumab-Significantly-Reduces-Migraine-Risk-Meets-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Pivotal-PROMISE-2-Phase-3-Trial-for-Chronic-Migraine-Prevention.html. Accessed April 10, 2018.
19. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., Данилов А.Б. Инновационные методы лечения мигрени. [Innovative treatments for migraine.]. *РМЖ. Боловой синдром.* 2015; 27–30. (in Russian).
20. Dodick D.W., Goadsby P.J., Spierings E.L.H., Scherer J.C., Sweeney S.P., Grayzel D.S. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13: 885–92.
21. Russell F.A., King R., Smillie S.J., Kodji X., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94(4): 1099–142.
22. MaassenVan Den Brink A., Meijer J., Villalon C.M., Ferrari M.D. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. Summary of cardiovascular and cerebrovascular effects of CGRP. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37(9): 779–88.
23. Edvinsson L. Clinical data on the CGRP antagonist BIB-N4096BS for treatment of migraine attacks. *CNS Drug Rev.* 2005; 11 (1): 69–76.
24. Voss T., Lipton R.B., Dodick D.W., Dupre N., Ge J.Y., Bachman R., et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2016; 36: 887–98.
25. Ho T.W., Connor K.M., Zhang Y., Pearlman E., Koppenhaver J., Fan X., et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology (Minneapolis).* 2014; 83: 958–66.
26. Sun H, Dodick D.W., Silberstein S., Goadsby P.J., Reuter U, Ashina M, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 for the prevention of episodic migraine. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 382–90.
27. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y., et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2123–2132. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
28. Lipton R.B., Brennan A., Palmer S., et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ.* 2018; 3:1–26. DOI: 10.1080/13696998.2018.1457533.
29. Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Kognitivno-povedencheskaja terapija v lechenii pacientov s migren'ju. [Cognitive-behavioral therapy in the treatment of patients with migraine.]. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2015; 3(20): 37–43 (in Russian).
30. Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F., Gillard P., Hansen R.N., Devine E.B. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015; 35(6): 478–88.
31. Zhu S., Marmura M.J. Non-Invasive Neuromodulation for Headache Disorders. *Current Neurology Neuroscience Reports.* 2016. 16(2): 11.
32. Becker W.J. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache.* 2015; 55: 778–93.
33. Wrobel Goldberg S., Silberstein S.D. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment. *CNS Drugs.* 2015; 29 (6): 443–52.
34. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19(8): 27. URL: ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486583. (Accessed April 2, 2018).
35. Dominquez C, et al. Onabotulinumtoxin A in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol.* 2018; 25(2): 411–416. DOI: 10.1111/ene.13523.
36. Bigal M.E., Dodick D.W., Krymchantowski A.V., Vander Pluym J.H., Tepper S.J., Aycardi E., et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine—efficacy at early time points. *Neurology (Minneapolis).* 2016; 87: 41–8.
37. Bigal M.E., Dodick D.W., Rapoport A.M., Silberstein S.D., Ma Y, Yang R., et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–90.

- cebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1091–100.
39. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
  40. Skljarevski V., Oakes T.M., Zhan Q., et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(2): 187–93. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.
  41. Lilly's galcanezumab significantly reduces number of migraine headache days for patients with migraine: new results presented at AHS [news release]. Indianapolis, IN: PRNewswire/Eli Lilly and Co; June 10, 2017. URL: [prnewswire.com/news-releases/lillys-galcanezumab-significantly-reduces-number-of-migraine-headache-days-for-patients-with-migraine-new-results-presented-at-ahs-300471742.html](http://prnewswire.com/news-releases/lillys-galcanezumab-significantly-reduces-number-of-migraine-headache-days-for-patients-with-migraine-new-results-presented-at-ahs-300471742.html). (Accessed April 10, 2018).
  42. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia.* 2018; 38(10): 1622–31. doi: 10.1177/0333102418789072.
  43. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2123–32. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
  44. Sunfa Cheng, Herman Picard, Feng Zhang, Osa Eisele, Daniel Mikol. Efficacy and safety of erenumab for migraine prevention: an overview. *Japanese Journal of Headache.* 2019; 45(3): 493–505.
  45. Pellesi L., Guerzoni S., Pini L.A. Spotlight on anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: the clinical evidence to date. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017; 6(6): 534–47. doi: 10.1002/cpdd.345.
  46. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Comprehensive review of CGRP pharmacology.* *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80:193–9.
  47. Färkkilä M., Diener H.C., Géraud G. et al. and the COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study // *Lancet Neurol.* 2012; 11: 405–13.
  48. Ferrari M.D., Färkkilä M., Reuter U. et al. and the European COL-144 Investigators. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia.* 2010; 30: 1170–8.
  49. Gomez-Mancilla B., Brand R., Jürgens T.P. et al. and the BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 2014; 34: 103–113.
  50. Chizh B.A., O'Donnell M.B., Napolitano A. et al. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain.* 2007; 132: 132–141.
  51. Agneta Snoer, Anne Luise H. Vollesen, Rasmus P. Beske, Song Guo, Jan Hoffmann, Jan Fahrenkrug, Niklas Rye Jørgensen, Torben Martinussen, Rigmor H. Jensen, Messoud Ashina. Calcitonin-gene related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia.* 2019; 39(5): 575–84.
  52. Pernille Linde Jellestad, Louise Ninett Carlsen, Maria Lurenda Westergaard, Signe Bruun Munksgaard, Lars Bendtsen, Miguel Lainez, Ricardo Fadic, Zaza Katsarava, Maria Teresa Goicochea, Santiago Spadafora, Rigmor Højland Jensen, Giuseppe Nappi, Cristina Tassorelli. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project. *Cephalalgia.* 2019; 39(2):274–85.
  38. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A.M., Lipton R.B., Spierings E.L.H., Diener H.-C., et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1091–100.
  39. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2113–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038.
  40. Skljarevski V., Oakes T.M., Zhan Q., et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(2): 187–93. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.
  41. Lilly's galcanezumab significantly reduces number of migraine headache days for patients with migraine: new results presented at AHS [news release]. Indianapolis, IN: PRNewswire/Eli Lilly and Co; June 10, 2017. [prnewswire.com/news-releases/lillys-galcanezumab-significantly-reduces-number-of-migraine-headache-days-for-patients-with-migraine-new-results-presented-at-ahs-300471742.html](http://prnewswire.com/news-releases/lillys-galcanezumab-significantly-reduces-number-of-migraine-headache-days-for-patients-with-migraine-new-results-presented-at-ahs-300471742.html) (Accessed April 10, 2018).
  42. Buse D.C., Lipton R.B., Hallström Y., Reuter U., Tepper S.J., Zhang F., Sapra S., Picard H., Mikol D.D., Lenz R.A. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia.* 2018; 38(10): 1622–31. DOI: 10.1177/0333102418789072.
  43. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377(22): 2123–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
  44. Sunfa Cheng, Herman Picard, Feng Zhang, Osa Eisele, Daniel Mikol. Efficacy and safety of erenumab for migraine prevention: an overview. *Japanese Journal of Headache.* 2019; 45(3): 493–505.
  45. Pellesi L., Guerzoni S., Pini L.A. Spotlight on anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: the clinical evidence to date. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017; 6(6): 534–47. DOI: 10.1002/cpdd.345.
  46. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Comprehensive review of CGRP pharmacology.* *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80:193–9.
  47. Färkkilä M., Diener H.C., Géraud G. et al. and the COL MIG-202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study // *Lancet Neurol.* 2012; 11: 405–13.
  48. Ferrari M.D., Färkkilä M., Reuter U. et al. and the European COL-144 Investigators. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia.* 2010; 30: 1170–8.
  49. Gomez-Mancilla B., Brand R., Jürgens T.P. et al. and the BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 2014; 34: 103–13.
  50. Chizh B.A., O'Donnell M.B., Napolitano A. et al. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain.* 2007; 132: 132–41.
  51. Agneta Snoer, Anne Luise H. Vollesen, Rasmus P. Beske, Song Guo, Jan Hoffmann, Jan Fahrenkrug, Niklas Rye Jørgensen, Torben Martinussen, Rigmor H. Jensen, Messoud Ashina. Calcitonin-gene related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia.* 2019; 39(5): 575–84.
  52. Pernille Linde Jellestad, Louise Ninett Carlsen, Maria Lurenda Westergaard, Signe Bruun Munksgaard, Lars Bendtsen, Miguel Lainez, Ricardo Fadic, Zaza Katsarava, Maria Teresa Goicochea, Santiago Spadafora, Rigmor Højland Jensen, Giuseppe Nappi, Cristina Tassorelli. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project. *Cephalalgia.* 2019; 39(2):274–85.

УДК 616.127-005.8-085  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).366

И.С. Греков, М.В. Грушина

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ИНФАРКТОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

В настоящее время диагностика инфарктов миокарда на догоспитальном и госпитальном этапах не представляет особых трудностей. Повышенный уровень специфических биомаркеров, соответствующие изменения на электрокардиограмме, ангинозная боль в анамнезе – все это зачастую указывает на наличие ишемического повреждения сердечной мышцы. Однако существуют патологические состояния, которые по клиническому течению имитируют острый инфаркт миокарда и тем самым могут затруднить диагностику самого инфаркта. Поэтому чрезвычайно важно дифференцировать инфарктоподобные заболевания и истинный инфаркт миокарда, так как подход к терапии и ведение таких пациентов будут принципиально различаться. Чтобы правильно провести дифференциальную диагностику, необходимо знать о целом спектре состояний, сопровождающихся признаками острого инфаркта миокарда. В данной статье мы коснемся лишь тех патологий, которые сходны с проявлением острого инфаркта по всем основным диагностическим критериям и которые наиболее часто вызывают затруднения в диагностическом поиске врача.

### Некоторые аспекты диагностики инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из глобальных проблем современного здравоохранения. На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца занимает лидирующую позицию по распространенности и заболеваемости среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Несмотря на определенные успехи в лечении инфаркта миокарда как проявления ишемической болезни сердца или ее исхода, смертность в США в 2016 году от данной патологии составила 34,6 на 100 тыс. населения, а в Российской Федерации этот показатель равнялся 42,2 на 100 тыс. населения [1].

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, термин «инфаркт миокарда» следует использовать при выявлении повреждения сердечной мышцы в сочета-

нии с клиническими доказательствами ишемии миокарда [2]. Сам же термин «повреждение миокарда» может быть использован при повышении уровня кардиальных тропонинов выше 99 перцентиля от верхней границы нормы. Здесь также принципиально важно различать эти два понятия, хотя они и не исключают друг друга. В случае истинного инфаркта миокарда происходит повреждение сердечной мышцы вследствие ишемии, во всех остальных случаях следует говорить о повреждении неишемического генеза. Значимость биохимического подхода в диагностике инфарктов трудно переоценить [2, 3]. Раннее выявление специфических маркеров позволяет судить о наличии какого-либо повреждения сердечной мышцы. Предпочтительными маркерами, рекомендованными как для диагностики, так и для исключения повреждений миокарда, а также для установления конкретного подтипа инфаркта, являются сердечные тропонины I и T. Но уровень этих ферментов может быть значительно повышен и при других состояниях, которые сопровождаются увеличением уровня тропонинов [2, 4, 5]:

- контузия сердца или другие травматические повреждения, включая операции шунтирования, абляции, установка кардиостимулятора и другие
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- перикардиты, миокардиты, эндокардиты;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- кардиомиопатия Токацубо;
- диссекция аорты, заболевания аортальных клапанов;
- эндотелиальная дисфункция без гемодинамически значимых стенозов;
- стеноз коронарных сосудов;
- рабдомиолиз с повреждением миокарда;

- эмболия легочной артерии, легочная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- тяжелая неврологическая патология, включая инсульт или субарахноидальное кровоизлияние;
- инфильтративные заболевания, такие как амилоидоз, саркоидоз, склеродермия;
- влияние кардиотоксических препаратов;
- критическое состояние, особенно с дыхательной недостаточностью или септическим шоком;
- ожоги, особенно при >30% повреждении площади тела;
- тяжелый физический труд.

Не следует забывать и о том, что существуют и другие, менее специфические маркеры, имеющие некоторую диагностическую и прогностическую ценность. Это прежде всего КФК-МВ фракция, миоглобин, который имеет высокую специфичность к ткани миокарда, гликогенфосфоорилаза, а также белок, связывающий жирные кислоты и легкие цепи миозина. Три последних биомаркера – гликогенфосфоорилаза, белок, связывающий жирные кислоты, и легкие цепи миозина – разработаны относительно недавно и не имеют широкого применения в клинике [6].

Среди перечисленных маркеров приоритет в диагностике повреждения миокарда принадлежит именно определению количества фермента КФК-МВ. Несколько иным является профиль вымывания КФК-МВ и тропонинов в периферическую венозную кровь. Так, диагностически значимые концентрации КФК-МВ определяют в среднем на 30-60 мин. раньше, чем у тропонинов, однако гипертропониемия продолжается приблизительно на неделю дольше повышения КФК-МВ, что, несомненно, очень информативно в случае диагностики острого инфаркта *post factum*. Повышение уровня миоглобина определяется еще на 60 минут раньше уровня КФК-МВ фракции. Однако, согласно клиническим рекомендациям, в лабораторной диагностике делают акцент именно на количество тропонинов в крови [2, 4, 6].

Хотя повышенные значения сердечных тропонинов отражают повреждение миокардиальных клеток, они не указывают на основные патофизиологические механизмы, приводящие к этому повреждению. Поэтому здесь наиболее целесообразно сопоставлять биохимические данные с данными других методов диагностики. Одним из таких методов является, несомненно, ЭКГ. Классическими признаками ишемии или изменений вследствие ишемии являются смещение сегмента ST выше или ниже изолинии, изменение зубца T и наличие или отсутствие

патологического зубца Q [4, 6]. Другие изменения ЭКГ, связанные с острой ишемией миокарда, включают нарушения ритма сердца, внутрижелудочковые нарушения проведения по ножкам пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады и сниженные амплитуды зубцов R в прекардиальных отведениях – менее специфические находки. В случае изменений на электрокардиограмме сегмента ST его смещение необходимо оценивать относительно комплекса QRS, служащего контрольной точкой в точке J. Точка J – это переход между терминальным зубцом комплекса QRS и началом сегмента ST. У пациентов со стабильной изолинией сегмент TP (изоэлектрический интервал) является более точным методом оценки величины смещения сегмента ST, что имеет немаловажное значение для дифференциальной диагностики некоторых состояний, имитирующих инфаркт [2, 7].

Однако тахикардия и исходное смещение изолинии достаточно часто затрудняют такую интерпретацию при оценке неотложной ЭКГ. Поэтому начало комплекса QRS рекомендуется брать в качестве контрольной точки для определения смещения точки J [2, 4]. Очень важное значение имеет оценка архива электрокардиограмм, особенно у пациентов с ранее перенесенными инфарктами миокарда. Метод ЭКГ является одним из основных, но его данных недостаточно, чтобы диагностировать ишемическое повреждение, так как многие состояния также имеют подобные изменения, и уж тем более очень сложно предположить патофизиологию повреждения при неишемическом повреждении сердечной мышцы. Ниже приведены состояния, затрудняющие ЭКГ диагностику острого инфаркта миокарда [4, 6], при которых наблюдаются сходные с ишемическими изменения на ЭКГ:

- ложноположительные*
- синдром Бругада;
- синдром ранней реполяризации желудочков;
- перикардит;
- миокардит;
- тромбоэмболия легких;
- субарахноидальное кровоизлияние;
- гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии ;
- кардиомиопатия Такоцубо;
- гипер- или гипокалиемия;
- холецистит;
- прием трициклических антидепрессантов;
- ювенильная электрокардиограмма;
- ложноотрицательные*
- блокада левой ножки пучка Гиса;
- перенесенный ранее Q-инфаркт миокарда.

Анамнестические сведения больного и данные физикального обследования также имеют большое дифференциально-диагностическое значение. Наличие ангинозной боли, место ее иррадиации, время и характер ее возникновения вместе с такими признаками, как наличие ишемических эквивалентов (усталость, одышка), профузного потоотделения, страха смерти и т.п., часто наблюдаются у пациентов с острым инфарктом миокарда, однако являются не строго специфичными. Особого внимания требуют пациенты с нетипичной локализацией боли или с наличием немой формы инфаркта.

#### **Диагностические аспекты состояний, затрудняющих диагностику инфаркта миокарда**

Ниже приведены основные состояния, имитирующие инфаркт миокарда [6, 8].

- миокардит;
- перикардит;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- кардиомиопатия Такоцубо;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- диссекция аорты;
- инсульт или субарахноидальное кровоизлияние.

#### **Миокардит**

Некоторые варианты миокардитов по клиническому течению очень сходны с проявлением ишемии миокарда, поэтому дифференциальная диагностика миокардита и инфаркта миокарда бывает весьма затруднительна [9]. Пациенты предъявляют жалобы на боль за грудиной сжимающего характера, которая в 80 % случаев не купируется приемом нитроглицерина. Характерна также и иррадиация боли в левое плечо, под левую лопатку и в нижнюю челюсть. При регистрации ЭКГ у таких пациентов обнаруживается подъем сегмента ST в грудных отведениях в 54% случаев, отрицательный зубец T – в 27%, депрессия сегмента ST – в 18% случаев, патологический зубец Q – в 27% случаев. Нередко при миокардитах наблюдается нарушение ритма и проводимости, в том числе и блокада левой ножки пучка Гиса. Параллельно наблюдается повышение сердечных тропонинов T и I и КФК – МВ фракции [10].

Несмотря на клиническую схожесть такого состояния с инфарктом миокарда, важным дифференциально-диагностическим критерием будет служить анамнез пациента. Четко должна проследиваться связь заболевания с перенесенными инфекциями, аллергическими реакциями или с токсическими воздействиями. Но наличие инфекции возможно и в качестве сопутствующей патологии, то есть вирусная инфекция не является ведущим, но служит вспомогательным признаком, позволяющим заподозрить отлич-

ный от ишемического механизм поражения сердечной мышцы [10]. В дополнение к анамнестическим данным воспалительный генез возможного некротического поражения миокарда может подтвердить диффузная гипокинезия стенок левого желудочка со значительным снижением фракции выброса при ЭхоКГ, однако следует помнить, что данный метод является неспецифичным и его желательнее использовать в качестве дополнения к другим методам диагностики. Существенную помощь в диагностике миокардита оказывает радиоизотопная сцинтиграфия с использованием индий-111-оксима и цитрата галлия-67, а также магнитно-резонансная томография с гадолинием, позволяющая установить морфологические признаки воспаления [6, 8, 11]. Магнитно-резонансная томография может рассматриваться как альтернативный метод эндомиокардиальной биопсии, которая в реальной практике используется очень редко [8]. Уровень С-реактивного белка в крови не является специфическим при миокардиальном воспалении, так как наблюдается его корреляция при наличии у пациента острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда [6]. Вместо этого показателя следует обращать внимание на наличие иммуноглобулинов класса G и M в крови у таких больных, что также может свидетельствовать в пользу воспалительного процесса. Следует всегда помнить, что диагноз острого миокардита требует комплексной оценки анамнестических, клинических и инструментально-лабораторных данных.

#### **Перикардит**

Несмотря на повышение кардиоспецифических маркеров, особенно тропонинов T и I, их не стоит использовать для дифференциальной диагностики острого инфаркта и острого перикардита [12]. ЭКГ при таком состоянии имеет ряд своих особенностей. При перикардите смещение сегмента ST выше изолинии и инверсия зубца T регистрируются почти во всех стандартных, однополюсных отведениях от конечностей и в большинстве грудных отведений. При этом отрицательный зубец T обычно появляется через несколько дней после подъема сегмента ST. Такие изменения на ЭКГ при острых перикардитах формируются и исчезают более медленно по сравнению с острыми инфарктами миокарда [2]. Важным является и появление депрессии сегмента TP. Также при перикардитах отсутствует патологический зубец Q. При воспалении в предсердии на кардиограмме регистрируются изменения сегмента PR, которые часто могут предшествовать изменениям сегмента ST. В остальном диагностическая концепция при пе-

рикардитах очень сходна при таковой у пациентов с миокардитом [2, 4].

Следует обращать внимание и на некоторые патогномичные признаки и симптомы, которые будут наблюдаться при разных вариантах перикардита и отсутствовать у больных с инфарктом миокарда: шум трения перикарда, вынужденное положение больного – сидя с наклонном туловища, взбухание грудной клетки в области проекции сердца, ослабление или исчезновение верхушечного толчка и т.п.

### **Кардиомиопатия Такоцубо и другие кардиомиопатии**

Кардиомиопатия Такоцубо занимает важное место среди сердечно-сосудистых заболеваний. Связано это прежде всего с тем, что в остром периоде по клиническим характеристикам болезнь напоминает острый инфаркт миокарда. Данная патология развивается чаще всего под действием эмоционального или физического стресса, страдает преимущественно женский пол молодого возраста [13]. Клиника проявляется острым началом, характерно наличие загрузинных болей и приступов одышки. Изменения на электрокардиограмме развиваются примерно в 80-85 % случаев. Характерными ЭКГ признаками при кардиомиопатии Такоцубо являются элевация сегмента ST и инвертированные зубцы T, при будут отсутствовать реципрокные изменения и подъем сегмента ST в V1 с некоторым удлинением интервала QT (> 500мс). В 25-30 % случаев развивается патологический зубец Q [14].

Также повышается и уровень сердечных биомаркеров. У пациентов с кардиомиопатией Такоцубо тропонин повышается в 86,2 % случаев, а уровень МВ-КФК – в 73,9 % случаев. При этом уровень этих ферментов в несколько раз меньше, чем при инфаркте миокарда. Для более точной диагностики необходимо определить отношение NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид)/Тропонин I. При кардиомиопатии Такоцубо NT-proBNP повышается более значительно, чем при инфаркте миокарда, а тропонин I – незначительно [14, 15].

Стандартом в диагностике подобной патологии можно считать ЭхоКГ. При этом на ЭхоКГ будут четко видны зоны акинезии и гипокинезии средних и верхушечных отделов и гиперкинез базальных отделов левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка обычно составляет не более 40 %, при этом через 2-3 недели от манифестации заболевания систолическая функция левого желудочка полностью восстанавливается, чего не наблюдается при инфаркте. При выполнении коронаровентрикулографии можно увидеть классическое апикальное баллоно-

образное расширение левого желудочка, которое встречается только при данной патологии. На коронарографии гемодинамически значимых стенозов не наблюдается. Иногда в дифференциальной диагностике применяют такие методы визуализации, как магнитно-резонансную томографию с гадолинием, который при кардиомиопатии Такоцубо не накапливается в отличие от повреждения сердечной мышцы при инфаркте или миокардите [16].

Необходимо также дифференцировать другие виды кардиомиопатий и ишемическое повреждение.

При гипертрофической кардиомиопатии клиника будет проявляться кардиалгией и дискомфортом в грудной клетке в 75% случаев, классической стенокардией напряжения – в 25 % случаев. Почти всегда наблюдается одышка при физической нагрузке. Повышение кардиальных ферментов незначительно. На ЭКГ – депрессия сегмента ST и инверсии зубца T, также в 25% случаев наблюдаются патологические зубцы Q [6]. Течение такого заболевания медленное, поэтому симптомы носят не острый характер. В диагностике как обструктивной, так и не обструктивной формы данной патологии наиболее информативным остается физикальное обследование и ультразвуковая диагностика.

### **Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)**

ТЭЛА является самой частой после острого инфаркта миокарда причиной повышения уровня тропонина. Положительные результаты тропониновых тестов были представлены в 16-47 % случаев в нескольких исследованиях, в связи с чем изменение уровня тропонинов предлагают использовать как фактор риска для принятия решения в пользу тромболизиса или эмболэктомии. На электрокардиограмме изменения отражают острую перегрузку правых отделов сердца и легочную гипертензию: наблюдается характерный синдром Мак Джина-Уайта (синдром SI-QIII), появление зубца Q в III отведении, одновременное увеличение амплитуды зубца S в I отведении и отрицательного зубца T в III отведении, блокада правой ножки пучка Гиса, P-pulmonale, появление отрицательных зубцов T в отведениях VI-VIII, подъем сегмента ST в отведениях III, aVF, aVR, VI-VIII [17, 18]. Следует отметить, что данные изменения не строго специфичны и у 20-25% больных с тромбоэмболией изменения на электрокардиограмме вообще могут отсутствовать. Поэтому важной частью дифдиагностики такого состояния является анализ анамнеза пациента. Так, тромбоэмболия обычно развивается в послеоперационном (особенно после абдоминальных, урологических, гинекологических операций) или после-

родовом периоде, а также у больных тромбофлебитом или флеботромбозом. По сравнению с инфарктом миокарда, где в большинстве случаев кардиальные синдромы преобладают в клинике, при ТЭЛА более характерно острое появление (или нарастание) признаков правожелудочковой недостаточности, чем болевой синдром.

Другим ключевым моментом диагностики при тромбоэмболии являются данные дополнительных методов исследования. Эталоном методом диагностики на сегодняшний день остается ангиопульмонография, которая позволяет получить максимальную информацию об анатомическом и функциональном состоянии пульмональных сосудов. При этом выделяют специфические ангиографические критерии, такие как дефект наполнения в просвете сосуда и/или полная его обструкция. Другая альтернатива ангиопульмонографии – это компьютерная томография с введением рентгеноконтрастного препарата [19].

Метод эхокардиографии также считается наиболее быстрым, удобным и безопасным, позволяющим в кратчайшие сроки получить информацию о влиянии тромбоэмбола на функцию правого желудочка. Однако такой метод имеет целый ряд ограничений, и его роль в диагностике не следует переоценивать.

Также следует правильно интерпретировать данные лабораторной диагностики. Так, помимо увеличения уровня тропонинов, для ТЭЛА характерно увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), особенно ЛДГ-3, при нормальном содержании КФК-МВ фракции. Также наблюдается повышение BNP или NT-proBNP, но это повышение не является строго специфичным. Наибольшее значение в диагностике ТЭЛА имеет определение D- димера в плазме крови [6, 8].

### **Диссекция аорты**

По данным основных и дополнительных методов обследования, диагноз расслоения аорты может быть поставлен только у 50% всех больных.

Клиническая картина обусловлена локализацией процесса расслоения, однако наиболее частым симптомом остается загрудинная боль. Она отличается необычайной интенсивностью и возникает внезапно, с максимальной выраженностью в начале расслоения, в отличие от инфаркта миокарда, где нарастает постепенно. Боль имеет разрывающий, простреливающий характер, может быть мигрирующей от места возникновения, а также сопровождаться вагусными проявлениями. При физикальном исследовании более чем у 55% больных отмечается асимметрия пульсации и уровня артери-

ального давления на верхних и нижних конечностях. При перкуссии отмечается расширение тени средостения. При аускультации может выслушиваться на аортальном клапане как систолический шум, так и диастолический (при наличии аортальной недостаточности). В зависимости от типа и локализации расслоения шумы могут выслушиваться в разных местах по ходу самой аорты [20].

Электрокардиография выявляет неспецифические для такой патологии признаки гипертрофии левого желудочка – депрессию сегмента ST и отрицательный зубец T. Известно, что у 30% пациентов ЭКГ остается без изменений [20, 21]. Таким образом, данные ЭКГ необходимо сопоставлять с данными других методов диагностики, так как отсутствие изменений на ЭКГ у больного с выраженной ангинозной болью, при наличии расширения тени восходящей аорты, позволяет предположить диссекцию аорты.

Рентгенография позволяет заподозрить, но не верифицировать такое заболевание. Данные ультразвукового метода исследования и компьютерной томографии более информативны, однако заключительным методом диагностики является аортография [20].

Инсульт и субарахноидальное кровоизлияние

Несмотря на преобладающую симптоматику остро нарушения мозгового кровообращения, при снятии электрокардиографических показателей может потребоваться исключение острого инфаркта миокарда. Наиболее часто очаговые изменения на ЭКГ наблюдаются в виде инверсии зубца T у пациентов старше 50 лет. В некоторых исследованиях также сообщалось, что при субарахноидальном кровоизлиянии или инсульте маркеры повреждения миокарда повышаются в 20-40 % случаев [22]. Однако такое повышение незначительно, и время нахождения в крови таких маркеров также невелико. Поэтому уровень тропонинов чаще используют как прогностический маркер у таких пациентов, а дифференциацию острого инфаркта проводят, опираясь на данные анамнеза и ЭхоКГ [23].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Следует всегда помнить, что ангинозная боль, одышка, изменение уровня кардиомаркеров с изменением на электрокардиограмме в виде элевации или депрессии сегмента ST, изменение зубца T и появление зубца Q не всегда свидетельствуют в пользу наличия ишемического повреждения миокарда, а могут указывать на наличие патологии совсем иного характера. Таким образом, в диагностике инфарктов миокарда необходимо соблюдать комплексный подход, с ис-

пользованием основных и дополнительных методов диагностики, и правильно интерпретировать полученные данные, чтобы своевременно провести дифференциальную диагностику та-

ких инфарктоподобных состояний от истинного инфаркта миокарда, что в свою очередь позволит значительно снизить смертность и возникновение осложнений на госпитальном этапе.

**И.С. Греков, М.В. Грушина**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**ИНФАРКТОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА**

Зачастую постановка диагноза «острый инфаркт миокарда» не представляет особых трудностей. Наличие характерной клинической картины, соответствующих изменений на электрокардиограмме и изменений профиля тропонинов позволяет говорить о вероятном ишемическом повреждении и развитии некроза сердечной мышцы. Однако существуют патологические состояния, которые схожи с инфарктом миокарда по всем диагностическим критериям и тем самым затрудняют диагностику самого инфаркта. В данной обзорной статье описаны инфарктоподобные состо-

яния, с которыми наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику. В статье уделено внимание ключевым признакам, а также основным методам диагностики, позволяющим своевременно дифференцировать истинный инфаркт миокарда и такое инфарктоподобное состояние, что в свою очередь позволит значительно снизить смертность и возникновение осложнений от данной патологии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, инфарктоподобные состояния, сердечные биомаркеры, тропонины.

**I.S. Grekov, M.V. Grushina**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**INFARCT-LIKE CONDITIONS IN A CARDIOLOGIST'S CLINICAL PRACTICE**

Often, the diagnosis of “acute myocardial infarction” is not particularly difficult. The presence of a characteristic clinical picture, corresponding changes in the electrocardiogram and changes in the troponins profile allow us to talk about a possible ischemic damage and the development of cardiac muscle necrosis. However, there are pathological conditions that are similar to myocardial infarction in all diagnostic criteria and thus make it difficult to diagnose the infarction itself. This review article

describes infarct-like conditions, which most often have to carry out differential diagnosis. The article focuses on the key features, as well as the main diagnostic methods that allow timely differentiation of true myocardial infarction from such infarct-like state, which in turn will significantly reduce mortality and the occurrence of complications from this pathology.

**Key words:** myocardial infarction, infarct-like conditions, cardiac biomarkers, troponins.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: Дис. канд.мед. наук. Москва 2019: 85-88.
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth joint ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction Eur. Heart. J. 2018; 10:1-33.
3. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N. Engl. J. Med. 2009; 361(9):858-867.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2012; 33: 2551-2567;
5. Воловченко А.Н., Гиляров М.Ю., Сыркин А.Л. Причины повышения уровня тропонина, не связанные с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012, 3: 18-25.
6. Руководство по кардиологии. Под ред. В.Н. Коваленко.

**REFERENCES**

1. Gerasimov A.A. Jepidemiologicheskie aspekty infarkta miokarda v Rossijskoj Federacii: Dis. kand.med.nauk. Moskva 2019: 85-88 (in Russian).
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth joint ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction Eur. Heart. J. 2018; 10:1-33.
3. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N. Engl. J. Med. 2009; 361(9):858-867.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2012; 33: 2551-2567;
5. Volovchenko A.N., Giljarov M.Ju., Syrkin A.L. Pritchiny povyshenija urovnja troponina, ne svjazannye s ostrym koronarnym sindromom i serdechnoj nedostatocnost'ju. Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija 2012, 3: 18-25 (in Russian).
6. Rukovodstvo po kardiologii. Pod red. V.N. Kovalenko. – K.:

- К.: Издательство Морион, 2008: 523-705.
7. Scirica B.M., Morrow D.A., Budaj A., Dalby A.J., Mohanavelu S., Qin J., Aroesty J., Hedgpeth C.M., Stone P.H., Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1411-1421.
  8. Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018; 14(5): 765-773.
  9. Гайфуллина Р.Ф., Ким З.Ф., Амиров Н.Б. и др. Инфарктоподобный миокардит: трудности и пути решения в диагностике Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11; 1: 23-29.
  10. Lauer B., Niederau C., Kuehl U. et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359.
  11. Lurz P., Luecke C., Eitel I. et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (15): 1800-1811.
  12. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 2144-2147.
  13. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G. et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005; 111 (4): 472 – 479.
  14. Лебедева А.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Кардиомиопатия такотсубо. Креативная кардиология, 2013; 1. 82-85.
  15. Etgen T., Baum H., Sander K., Sander D.. Cardiac troponins and NT-pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*. 2005; 36(2): 270-275.
  16. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115 (5): 56-9.
  17. Mehta N.J., Jani K., Khan I.A. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am. Heart. J.* 2003; 145(5):821-825.
  18. Task Force Report Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Society of Cardiology. Europ. Heart J.*, 2000; 21: 1301-1336.
  19. Greenspan R.H. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Prog. cardiovasc. dis*, 1994; 37, 2: 93-106.
  20. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. Москва «Медицина», 1989. 656-662.
  21. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). 2014; 5-50.
  22. Naidech A.M., Kreiter K., Janjua N., et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005; 112(18): 2851-2855.
  23. Tung P., Kopelnik A., Banki N. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35(2): 548-552.
- Izdatel'stvo Morion, 2008: 523-705 (in Russian).
  7. Scirica B.M., Morrow D.A., Budaj A., Dalby A.J., Mohanavelu S., Qin J., Aroesty J., Hedgpeth C.M., Stone P.H., Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1411-1421.
  8. Jakushin S.S. Infarkt miokarda s neobstruktivnym porazheniem koronarnyh arterij (MINOSA) – modnyj termin ili novaja diagnosticheskaja koncepcija? Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii 2018; 14(5): 765-773 (in Russian).
  9. Gajfullina R.F., Kim Z.F., Amirov N.B. i dr. Infarktopodobnyj miokardit: trudnosti i puti reshenija v diagnostike Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2018. T. 11; 1: 23-29 (in Russian).
  10. Lauer B., Niederau C., Kuehl U. et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-1359.
  11. Lurz P., Luecke C., Eitel I. et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (15): 1800-1811.
  12. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 2144-2147.
  13. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G. et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005; 111 (4): 472 – 479.
  14. Lebedeva A.M., Vasil'eva E.Ju., Shpektor A.V. Kardiomiopatiya takotsubo. Kreativnaja kardiologija, 2013; 1. 82-85 (in Russian).
  15. Etgen T., Baum H., Sander K., Sander D.. Cardiac troponins and NT-pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke*. 2005; 36(2): 270-275.
  16. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115 (5): 56-9.
  17. Mehta N.J., Jani K., Khan I.A. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am. Heart. J.* 2003; 145(5):821-825.
  18. Task Force Report Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Society of Cardiology. Europ. Heart J.*, 2000; 21: 1301-1336.
  19. Greenspan R.H. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Prog. cardiovasc. dis*, 1994; 37, 2: 93-106.
  20. Burakovskij V.I., Bokerija L.A. Serdechno-sosudistaja hirurgija. Rukovodstvo. Moskva «Medicina», 1989. 656-662 (in Russian).
  21. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). 2014; 5-50.
  22. Naidech A.M., Kreiter K., Janjua N., et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005; 112(18): 2851-2855.
  23. Tung P., Kopelnik A., Banki N. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35(2): 548-552.

УДК 615.03  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).438

А.Н. Колесников<sup>1</sup>, Е.И. Гридасова<sup>1</sup>, М.Ю. Осканова<sup>2</sup>, Л.Г. Кварацхелия<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия

## ПРОБЛЕМЫ АНАЛЬГОСЕДАЦИИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Пациенты в критических состояниях значительно подвержены циркадным нарушениям за счет десинхронизации циклов сна и бодрствования, обусловленной общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или прогрессированием патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Нарушения циркадных процессов способствуют не только развитию делирия, но и могут приводить к прогрессированию дисфункции жизненно важных органов, изменениям метаболизма, иммунитета, генерализации воспалительной реакции, удлинению периода выздоровления.

Традиционно проблемы сна и обезболивания у критических больных решаются методом анальгоседации. Эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося критического состояния пациентов, разноплановым воздействием на органные функции и иммунный статус пациентов. Основной нерешенной проблемой, которая проходит «красной нитью» через все исследования, является проблема – кому, когда, сколько и какой седативный и анальгетический препарат использовать.

Наиболее эффективными препаратами для лечения сильной боли являются опиоиды. Их анальгетический эффект реализуется путем активации опиоидных рецепторов головного и спинного мозга. В настоящее время различают четыре основные группы опиоидных рецепторов:  $\mu$ - (мю),  $\delta$ - (дельта),  $\kappa$ - (каппа) и опиоидные рецепторы ( $\sigma$ , ORL) рецепторы, каждая из которых подразделяется ещё на несколько подтипов. Большинство клинических эффектов опиоидов опосредовано  $\mu$ -рецепторами:  $\mu 1$ -рецепторы обуславливают состояние анальгезии,  $\mu 2$ -рецепторы – депрессию дыхания [1], а  $\delta$ -опиоидные пептиды, защищают от гипоксического повреждения головного мозга [2]. Ряд

исследований показал, что лечение опиоидами может сохранять целостность клеток после острой гипоксии в органах и тканях, включая: кишечник [3], скелетные мышцы [4], миокард [5, 6] и мозг [7, 8], в том числе улучшает неврологический исход и выживаемость после состояния острой гипоксии и травмы, повышение сохранности тканей и времени выживания органов перед их использованием в трансплантационной хирургии [9-11, 13, 14].

В то же время, опиоиды обладают множеством неблагоприятных эффектов – угнетение сознания, дыхания, перистальтики, кашля, иммунного ответа... Доказано, что фентанил, ремифентанил во время общей анестезии повышают выраженность и продолжительность последствий боли [15], оказывают кардиотоксическое действие [16], обладают гепатотоксическим и панкреатотоксическим эффектом, влияют на концентрацию стрессовых гормонов [17, 18]. Продолжаются дискуссии относительно церебрального воздействия опиоидов. Большая часть противоречий объясняется различием доз применяемых опиоидов, базовых величин внутричерепного давления и цереброваскулярного тонуса, а также подходов к системным гемодинамическим эффектам [19]. Влияние фентанила на нейроапоптоз мало исследовано, но по мнению ряда авторов, он является причиной развития послеоперационных когнитивных дисфункций [20].

Используйте меньше опиоидов! – это основной «посыл», который отражен в последних публикациях и рекомендациях по теме обезболивания в ОИТ [21]. В связи с этим, возникает необходимость использовать уменьшенные дозы наркотических анальгетиков, усиливая анальгетический эффект комбинацией нескольких пре-

паратов по специально разработанным моделям [22]. Thiruvengkatarajan et al. провели опрос, в котором определили эффективность применения адьювантов в послеоперационном обезболивании пациентов [23]. Исследовались анальгетические эффекты парацетамола, парекоксиба, дексаметазона, кетамина, лидокаина, магния, альфа-2-агонистов, габапентиноидов и бета-блокаторов.

В ходе исследования было выявлено, что наиболее часто используемым средством является ацетаминофен (парацетамол). Это эффективный и безопасный анальгетик для лечения острой боли, обладающий опиоидсберегающим действием. Однако, Кокрановский обзор не смог выявить клинически значимого снижения опиоидно-индуцированных побочных эффектов, при применении комбинации парацетамол – опиоиды [24].

Парекоксиб (династат) – внутривенный селективный ингибитор ЦОГ-2, часто применяется в послеоперационном периоде. Однако, препарат имеет ряд побочных эффектов (цереброваскулярные нарушения, нарушение функции почек, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ), что ограничивает его применение.

Дексаметазон оказывал слабое, клинически незначимое, обезболивающее и опиоидсберегающее действие. Однако, дексаметазон эффективно снижал побочные эффекты опиоидов, в частности, тошноту и рвоту. Следовательно, оправдано его применение в сочетании с опиоидами, особенно при лечении болевого синдрома у онкологических больных [25].

В лечении послеоперационной боли хорошо зарекомендовал себя кетамин, обладающий как собственным анальгетическим эффектом, так и выраженным опиоидсберегающим действием [26]. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование рецепторов NMDA кетамином может снизить апоптоз нейронов и ослабить системный воспалительный ответ на повреждение ткани [27], а его симпатомиметический эффект может способствовать восстановлению системного артериального давления [28].

Перспективным в лечении послеоперационной боли является применение лидокаина, который при внутривенном введении обладает обезболивающим, противовоспалительным, противоопухолевым, антимикробным и иммуномодулирующим свойствами, при одновременном уменьшении побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота, илеус) [29]. Особенно эффективно применение лидокаина в периоперационном периоде в абдоминальной хирургии [30]. При этом, авторы исследования сообщают, что, несмотря на явные преимущества, применение

лидокаина ограничено недостаточным опытом, однако является перспективным и требует внедрения в повседневную практику. Применение лидокаина имеет ряд ограничений. Инфузию лидокаина следует дозировать на общую массу тела и уменьшать через 24 часа, чтобы избежать передозировки и токсичности. Для поддержания постоянной концентрации в плазме рекомендуется следующая доза: внутривенное введение болюса 1,0-1,5 мг/кг лидокаина с последующей непрерывной инфузией 50 мкг/кг/мин (3,0 мг/кг) в первый час, 25 мкг/кг/мин (1,5 мг/кг) в течение второго часа, 12 мкг/кг/мин (0,7 мг/кг) в течение следующих 22-х часов и, наконец, 10 мкг/кг/мин (0,6мг/кг) от 24 до 48 ч.

Ещё одним перспективным, но редко применяемым адьювантом для лечения послеоперационной боли является магний. Он улучшает анальгезию и обладает опиоидсберегающим эффектом при использовании в качестве дополнения к опиоидам [31, 32]. Несмотря на то, что в работах, изучающих роль магния в качестве интраоперационного дополнения, не было выявлено серьезных побочных эффектов, требуются дополнительные исследования.

Системные альфа-2-агонисты редко использовались для лечения послеоперационной боли, причем побочные эффекты были основным сдерживающим фактором при использовании клонидина. Есть свидетельства того, что их периоперационное использование может улучшить анальгезию, снизить потребление опиоидов и уменьшить тошноту, не влияя на время выздоровления [33, 34]. В исследованиях говорится о нечастом применении данной группы препаратов, однако, на практике это не совсем так. Перспективным является применение дексмедетомидина, всё более широко назначаемого в повседневной практике.

Дексмедетомидин является селективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств, и прежде всего, седативным и анальгезирующим эффектами. Feng et al. в своем исследовании лечения послеоперационной боли с помощью комбинации дексмедетомидина и суфентанила показали, что у пациентов, получавших эту комбинацию, наблюдалось значительное уменьшение интенсивности боли, снижение потребления фентанила, более высокие показатели седации, уменьшение частоты тошноты и рвоты, по сравнению с пациентами, получавшими только суфентанил [35]. Следовательно, применение дексмедетомидина в комбинации с опиоидами имеет ряд преимуществ и может применяться в послеоперационном периоде для снижения по-

требления опиоидов и предотвращения осложнений.

В ряде исследований сообщается о применении габапентиноидов для послеоперационного обезболивания. До конца нет единого мнения, обладает ли данная группа препаратов опиод-сберегающим действием. Однако, известно, что габапентиноиды в сочетании с опиоидами имеют ряд побочных эффектов (головокружение, тошнота, рвота, угнетение сознания и дыхания), с чем, вероятнее всего, и связано их ограниченное применение [36, 37]. Учитывая это, вопрос о применении габапентиноидов в качестве адъювантов для лечения послеоперационной боли остается дискутабельным и требует дальнейших исследований.

Ещё одной, скорее экспериментальной, группой препаратов, являются бета-блокаторы, в частности препарат Эсмолол. Недавние систематические обзоры показали, что эсмолол сохраняет эффект опиоидов в дополнение к снижению интенсивности боли [38, 39]. Однако, данные о применении данного препарата достаточно неопределенные, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, вопрос о снижении дозы опиоидов в послеоперационном периоде представляет собой огромную проблему. Несмотря на имеющееся множество адъювантов опиоидов, применение некоторых препаратов на данный момент носит экспериментальный характер и имеет недоказанную эффективность, что требует дополнительных исследований. Безусловно, подбор препаратов для лечения боли должен учитывать все «за» и «против», и носить исключительно индивидуальный характер.

С целью седации больных в ОИТ, чаще всего, используют бензодиазепины, пропофол, дексмедетомидин.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, мидазолам) – группа психоактивных веществ со снотворным, седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Действие бензодиазепинов связано с воздействием на ГАМК – рецепторы. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге. Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока [40]. Применение бензодиазепинов связано с развитием послеоперационного делирия, бреда и когнитивных нарушений, независимо от препарата или дозы. Мидазолам, по сравнению с дексмедетомидином и пропофолом, более значительно ухудшает когнитивную функцию, особенно у пожилых пациентов [41,

42]. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС. В противоположность, Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но субтип умирающих нейронов не был идентифицирован [43].

Следует отметить, утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно, что несколько увеличивает риск гипоксии и гиперкапнии [44], угнетения сократительной способности миокарда, особенно на фоне тяжелой гиповолемии, а также в сочетании с опиоидами, вследствие угнетения симпатического тонуса и выброса катехоламинов [45]. Ряд авторов утверждает, что бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКГГ, а также влияя на выработку цитокинов [46, 47]. В то же время, в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов [48].

Дексмедетомидин, высокоселективный агонист адренергических  $\alpha_2$ -рецепторов, используется для кратковременной седации у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и, все чаще, для интраоперационной седации. Существует мнение, что дексмедетомидин обладает противовоспалительным эффектом, наиболее выраженным у септических пациентов [49, 50]. Minna Kallioinen et al. обнаружили, что дексмедетомидин снижает концентрации IL-18, IL-2R $\alpha$ , SCF, SCGF и VEGF у здоровых добровольцев и послеоперационных больных [51, 52]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что дексмедетомидин ослабляет иммунный ответ и улучшает выживаемость при сепсисе, в том числе в сравнении с пропофолом. Эти свойства, скорее всего, обусловлены симпатолитической активностью дексмедетомидина, что продемонстрировано Hofer et al. и др. авторами [57-60] Также было установлено, что дексмедетомидин значительно снижал концентрацию эотаксина, который является мощным эозинофильным хемотрактантом при аллергических заболеваниях, таких как астма [53] и воспалительных процессах [54], играет большую роль в обучении, памяти и процессах старения [55]. Это открытие может быть важным, учитывая, что дексмедетомидин снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции, в том числе – у пожилых пациентов [56].

Тем не менее, результаты противоречивы, и в недавно опубликованном исследовании Shehabi

et al., при изучении эффектов ранней седации дексмететомидином у критически больных пациентов на ИВЛ, было больше побочных эффектов и не было различий в 90-дневной смертности между группой с применением дексмететомидина и группой пациентов с другой седативной терапией [61].

В исследованиях на грызунах было показано, что дексмететомидин способствует метастазированию при раке молочной железы, легких и толстой кишки [62], отмечено, что интраоперационное применение дексмететомидина было связано с уменьшением общей выживаемости после операции по поводу рака легких [63]. Этот неблагоприятный эффект может быть связан с прямой стимуляцией раковых клеток дексмететомидином или индукцией иммуносупрессии. Для подтверждения этих результатов необходимы проспективные клинические исследования.

Гемодинамический эффект дексмететомидина включает более значительную брадикардию и менее выраженную гипотонию, в сравнении с пропофолом [64]. По мнению, Yuan Han et al., комбинация дексдор–пропофол значительно повышает АД на 5-10-й минуте введения, чего не наблюдалось в комбинации дексдор–севофлюран [65]. Кроме того, не было существенной разницы в длительности пребывания в ОИТ и пребывания в больнице или выживаемости среди пациентов обеих групп. Следовательно, учитывая полученные данные, подбор препаратов для седации пациентов в ОИТ должен быть выполнен с учетом их влияния на гемодинамику.

Riker и соавт. [66] показали, что у пациентов, получавших дексмететомидин в ОИТ, реже развивается делирий, чем у больных, получавших мидазолам. Снижение частоты и продолжительности послеоперационного делирия у пожилых пациентов после операции на сердце, в сравнении с седацией пропофолом также отмечено Djajani G. и соавт. [67].

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) – широко используемый внутривенный анестетик, действующий через систему ГАМК – эргического передатчика, имеет хороший фармакокинетический профиль, но в большинстве исследований отмечено удлинение времени до эктубации больного (Ely et al. 2001; Pandharipande et al. 2007). Синдром инфузии пропофола (PRIS), ограничивает использование пропофола как основного препарата для седации в ОИТ более 2 дней или в дозе больше чем 4мг/кг/ч (Bray, 1998).

Вопрос о влиянии пропофола на воспалительный ответ является дискуссионным, есть дан-

ные как о его противовоспалительном действии [68], так и провоспалительном [69, 70]. Смешанный про- и противовоспалительный ответ, который, по-видимому, вызывает пропофол, может быть полезным для больных раком. Li et al. в исследовании обнаружили, что пропофол (2-10 мкг/мл) значительно подавляет миграцию и инвазию раковых клеток MDA-MB-231 [71], положительно воздействует на активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов [72, 73].

Тем не менее, данные о фармакологической характеристике анестетиков в настоящее время весьма противоречивы [74, 75] и необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы установить влияние различных анестетиков на результаты лечения больных. В целом же, при оценке эффектов анестетиков актуальным является изучение воспалительного ответа и реакции иммунной системы, как возможного предиктора нейродегенеративных процессов.

Таким образом, поиск оптимальных методов анальгоседации больных в критических состояниях, остается одной из ключевых задач интенсивной терапии. Медикаментозная терапия, не всегда позволяет добиться адекватной седации, а в ряде случаев, например, при введении бензодиазепинов вызывает «парадоксальный» эффект (делирий) и/или имеет множественные побочные эффекты (генерализация воспалительного процесса, активизация метастазирования новообразований). В связи с этим, актуальным является разработка новых современных методик анальгоседации в ОИТ, определения оптимальных «временных окон» для медицинских вмешательств и манипуляций.

Одним из самых современных подходов является изучение взаимосвязи хронофизиологии и хронофармакологии, то есть учет циркадных ритмов и влияния препаратов на циркадные ритмы пациента. Лучшее понимание периодических и, следовательно, предсказуемых изменений эффектов препарата может быть достигнуто при рассмотрении дополнительных понятий, например – хронокинетика лекарственного средства, то есть дозирование в зависимости от времени и предсказуемого (ритмического) изменения в параметрах, используемых для характеристики фармакокинетики (или биодоступности) и фармакодинамики лекарственного средства. Оптимизация времени приема препаратов будет способствовать минимизации токсичности препаратов, снижению побочного действия и значительному клиническому эффекту в лечении пациентов [76, 77].

**А.Н. Колесников<sup>1</sup>, Е.И. Гридасова<sup>1</sup>, М.Ю. Осканова<sup>2</sup>, Л.Г. Кварацхелия<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк  
<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Республики Ингушетия, Назрань, Россия

**ПРОБЛЕМЫ АНАЛЬГОСЕДАЦИИ И ПУТИ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

В статье рассмотрена проблема адекватной анальгоседации больных в критических состояниях, представлены различные фармакологические эффекты современных седативных и анальгетических препаратов, а также их адъювантов, назначаемых в интенсивной терапии.

Предложены современные подходы к анальгоседации больных с позиций хронофизиологии и хронофармакологии, то есть с учетом циркадных ритмов и

влияния препаратов на циркадные ритмы пациента. Высказано мнение, что оптимизация времени приема препаратов будет способствовать снижению токсичности и побочных эффектов препаратов, лучшему клиническому эффекту в лечении больных.

**Ключевые слова:** анальгоседация, фармакологические эффекты, циркадные ритмы, хронофармакология.

**A.N. Kolesnikov<sup>1</sup>, E.I. Gridasova<sup>1</sup>, M.Yu. Oskanova<sup>2</sup>, L.G. Kvaratskhelia<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk  
<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Republic of Ingushetia, Nazran, Russia

**PROBLEMS OF ANALGESIA AND WAYS TO OPTIMIZE IT IN CRITICALLY ILL PATIENTS**

The article considers the problem of adequate analgesia of patients in critical conditions, presents various pharmacological effects of modern sedative and analgesic drugs, as well as their adjuvants prescribed in intensive care.

Modern approaches to the analgesia of patients from the perspective of chronophysiology and chronopharmacology, that is, taking into account the circadian rhythms

and the effect of drugs on the patient's circadian rhythms, are proposed. It was suggested that optimizing the time of taking the drugs will help to reduce the toxicity and side effects of the drugs, the best clinical effect in the treatment of patients.

**Key words:** analgesedation, pharmacological effects, circadian rhythms, chronopharmacology.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Smith J. Total intravenous anesthesia. M.: Binom, 2006. 176 (in Russian).
- Borlongan C.V., Hayashi T., Oeltgen P.R., Su T.P., Wang Y. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke. BMC Biol. 2009; 7: 31.
- Wu Y.X., Hao Y.B., Dun Y., Yang S.P. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. Life Sci. 2001; 68: 1013-1019.
- Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M. et al. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285: H1435-1443.
- Romano M.A., Seymour E.M., Berry J.A., McNish R.A., Bolling S.F. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance. J Surg Res. 2004; 118: 32-37.
- Peart J.N., Gross G.J. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart. Basic Res Cardiol. 2004; 99: 29-37.
- Zhang J., Haddad G.G., Xia Y. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury. Brain Res. 2000; 885: 143-153.
- Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C1225-1234.
- Endoh H., Taga K., Yamakura T., Sato K., Watanabe I., Fukuda S., et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. Crit Care Med. 1999; 27: 1929-

**REFERENCES**

- Smith J. Total intravenous anesthesia. M.: Binom, 2006. 176 (in Russian).
- Borlongan C.V., Hayashi T., Oeltgen P.R., Su T.P., Wang Y. Hibernation-like state induced by an opioid peptide protects against experimental stroke. BMC Biol. 2009; 7: 31.
- Wu Y.X., Hao Y.B., Dun Y., Yang S.P. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. Life Sci. 2001; 68: 1013-1019.
- Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M. et al. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 285: H1435-1443.
- Romano M.A., Seymour E.M., Berry J.A., McNish R.A., Bolling S.F. Relative contribution of endogenous opioids to myocardial ischemic tolerance. J Surg Res. 2004; 118: 32-37.
- Peart J.N., Gross G.J. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart. Basic Res Cardiol. 2004; 99: 29-37.
- Zhang J., Haddad G.G., Xia Y. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury. Brain Res. 2000; 885: 143-153.
- Zhang J., Gibney G.T., Zhao P., Xia Y. Neuroprotective role of delta-opioid receptors in cortical neurons. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282: C1225-1234.
- Endoh H., Taga K., Yamakura T., Sato K., Watanabe I., Fukuda S., et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. Crit Care Med. 1999; 27: 1929-

- 1933.
10. Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 2001; 29: 623-627.
  11. Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Salley R.K., Su T.P. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala2, D-Leu5-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 964-967.
  12. Yamakura T., Sakimura K., Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1053-1063.
  13. Kuklin V. Survival rate in patients after sudden cardiac arrest at the University Hospital of Northern Norway treated with or without opioids: a retrospective evaluation. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2013; 7(3) : 310-314.
  14. Elmer J., Lynch M.J., Kristan J., Morgan P., Gerstel S.J., Callaway C.W. et al. Pittsburgh post-cardiac arrest service. Recreational drug overdose-related cardiac arrests: break on through to the other side. *Resuscitation.* 2015; 89: 177-181.
  15. Celerier E., Gonzalez J.R., Maldonado R. et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology.* 2006. 104(3): 546-555.
  16. Дарбинян Т.М., Баранова Л.М., Григорьянц Я.Г. и др. Нейровегетативное торможение как компонент общей анестезии. *Анест и реаниматол* 1983; 2: 3-9.
  17. Виноградов, В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA. *Анестезиология и реаниматология.* 2002; 3 : 44-48.
  18. Гвак Г. В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии. Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: Тезисы докладов. Иркутск, 2004: 65-66.
  19. De-Yong Liang, Guochun Liao, Jianmei Wang et al. Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice. *Anesthesiology.* 2006; 104, 5: 1054-1062.
  20. J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L.S. Rasmussen. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110, 3: 548-555.
  21. *ICU Management & Practice*, T. 18, V. 4, 2018.
  22. Sleigh J.W. Mechanisms of General Anesthesia. *Review Course Lectures. LARS;* 2007: 85-89.
  23. Thiruvankatarajan et al. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 188.
  24. McNicol E.D., Ferguson M.C., Haroutounian S. et al. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD007126.
  25. Eastman P., Le B. Corticosteroids as co-analgesics with opioids for pain: a survey of Australian and New Zealand palliative care clinicians. *Intern Med J.* 2015; 45 (12): 1306-1310.
  26. Rakhman E, Shmain D, White I, et al. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin Ther.* 2011; 33: 863-738.
  27. Himmelseher S., Pfenninger E, Kochs E, Auchter M. S)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2000; 12: 84-94.
  28. Reid K.H., Paskitti M., Guo S.Z., Schmelzer T., Iyer V. Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 201-210.
  29. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 24: CD008307.
  - 1933.
  10. Endoh H., Honda T., Ohashi S., Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med.* 2001; 29: 623-627.
  11. Chien S., Oeltgen P.R., Diana J.N., Salley R.K., Su T.P. Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE (D-Ala2, D-Leu5-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 964-967.
  12. Yamakura T., Sakimura K., Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1053-1063.
  13. Kuklin V. Survival rate in patients after sudden cardiac arrest at the University Hospital of Northern Norway treated with or without opioids: a retrospective evaluation. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2013; 7(3) : 310-314.
  14. Elmer J., Lynch M.J., Kristan J., Morgan P., Gerstel S.J., Callaway C.W. et al. Pittsburgh post-cardiac arrest service. Recreational drug overdose-related cardiac arrests: break on through to the other side. *Resuscitation.* 2015; 89: 177-181.
  15. Celerier E., Gonzalez J.R., Maldonado R. et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology.* 2006. 104(3): 546-555.
  16. Darbinyan T.M., Baranova L.M., Grigoryants Ya.G. and others. Neurovegetative inhibition as a component of general anesthesia. *Anest and resuscitation* 1983; 2: 3-9 (in Russian).
  17. Vinogradov, V. L. Protocol of general anesthesia based on propofol during operations in severely burned III-IV class ASA. *Anesthesiology and resuscitation.* 2002; 3: 44-48 (in Russian).
  18. Gvak GV Stress-limiting systems and improving the quality and safety of antinociceptive protection in children with surgical aggression. Ninth Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators: Abstracts. Irkutsk, 2004: 65-66 (in Russian).
  19. De-Yong Liang, Guochun Liao, Jianmei Wang et al. Genetic Analysis of Opioid-induced Hyperalgesia in Mice. *Anesthesiology.* 2006; 104, 5: 1054-1062.
  20. J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L.S. Rasmussen. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110, 3: 548-555.
  21. *ICU Management & Practice*, T. 18, V. 4, 2018.
  22. Sleigh J.W. Mechanisms of General Anesthesia. *Review Course Lectures. LARS;* 2007: 85-89.
  23. Thiruvankatarajan et al. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand. *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 188.
  24. McNicol E.D., Ferguson M.C., Haroutounian S. et al. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD007126.
  25. Eastman P., Le B. Corticosteroids as co-analgesics with opioids for pain: a survey of Australian and New Zealand palliative care clinicians. *Intern Med J.* 2015; 45 (12): 1306-1310.
  26. Rakhman E, Shmain D, White I, et al. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Clin Ther.* 2011; 33: 863-738.
  27. Himmelseher S., Pfenninger E, Kochs E, Auchter M. S)-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2000; 12: 84-94.
  28. Reid K.H., Paskitti M., Guo S.Z., Schmelzer T., Iyer V. Experience with ketamine and sodium pentobarbital as anesthetics in a rat model of cardiac arrest and resuscitation. *Resuscitation.* 2003; 57: 201-210.
  29. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in

30. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55: 1183-1194.
31. Chug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
32. Murphy J.D., Paskaradevan J., Eisler L.L. et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol*. 2013; 22: 11-20.
33. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
34. Blandszun G., Lysakowski C., Elia N. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1312-1322.
35. Feng et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 81.
36. Fabritius M.L., Geisler A., Petersen P.L. et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 1188-1208.
37. Doleman B., Heinink T.P., Read D.J. et al. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1186-1204.
38. Watts R., Thiruvankatarajan V., Calvert M. et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33: 28-39.
39. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative Esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A Systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg*. 2018; 126: 1035-1049.
40. Cottrell J.E., Smith D.S. *Anesthesia and Neurosurgery 4th Ed*, 2001.
41. Wei-Xia Li, Ru-Yi Luo, Chao Chen, Xiang Li, Jing-Sheng Ao, Yue Liu, Yi-Qing Yin Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial *Chin Med J (Engl)* 2019; 132(4): 437-445.
42. Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J., Block T., Miller C., Reitz B.A. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217.
43. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 189-197.
44. Vutskits L., Gascon E., Tassonyi E., Kiss J.Z. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*. 2005; Vol. 102, 5: 970-976.
45. Glass P.S.A., Bloom M., Kearse I. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiol*. 1997; 86: 836-847.
46. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 146, 1: 189-197.
47. E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24: CD008307.
30. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55: 1183-1194.
31. Chug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
32. Murphy J.D., Paskaradevan J., Eisler L.L. et al. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East J Anesthesiol*. 2013; 22: 11-20.
33. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. In: *Acute pain management: scientific evidence (4th edition)*. Melbourne: ANZCA & FPM; 2015.
34. Blandszun G., Lysakowski C., Elia N. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012; 116: 1312-1322.
35. Feng et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *BMC Anesthesiology* (2019) 19: 81.
36. Fabritius M.L., Geisler A., Petersen P.L. et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 1188-1208.
37. Doleman B., Heinink T.P., Read D.J. et al. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1186-1204.
38. Watts R., Thiruvankatarajan V., Calvert M. et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33: 28-39.
39. Gelineau A.M., King M.R., Ladha K.S. et al. Intraoperative Esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: A Systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg*. 2018; 126: 1035-1049.
40. Cottrell J.E., Smith D.S. *Anesthesia and Neurosurgery 4th Ed*, 2001.
41. Wei-Xia Li, Ru-Yi Luo, Chao Chen, Xiang Li, Jing-Sheng Ao, Yue Liu, Yi-Qing Yin Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial *Chin Med J (Engl)* 2019; 132(4): 437-445.
42. Maldonado J.R., Wysong A., van der Starre P.J., Block T., Miller C., Reitz B.A. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217.
43. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 189-197.
44. Vutskits L., Gascon E., Tassonyi E., Kiss J.Z. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons. *Anesthesiology*. 2005; Vol. 102, 5: 970-976.
45. Glass P.S.A., Bloom M., Kearse I. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiol*. 1997; 86: 836-847.
46. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 146, 1: 189-197.
47. E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24: CD008307.

- vous system. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; .24: 213-224.
48. Verbny Y.I. Modulation of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam. *Anesthesiology*. 2005; 102, 5: 962-969.
  49. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
  50. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010; 14: R38.
  51. Chen K., Lu Z., Xin Y.C., Cai Y., Chen Y., Pan S.M. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD010269.
  52. Zhou H., Lu J., Shen Y., Kang S., Zong Y. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 160: 54-58.
  53. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 147-174.
  54. Cheng S.S., Lukacs N.W., Kunkel S.L. Eotaxin/CCL11 is a negative regulator of neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia. *Exp Mol Pathol.* 2002; 73: 1-8.
  55. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011; 477: 90-94.
  56. Chen W., Liu B., Zhang F., Xue P., Cui R., Lei W. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4601-4605.
  57. Xiang H., Hu B., Li Z., Li J. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation.* 2014; 37: 1763-1770.
  58. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E. et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009; 13: R11.
  59. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
  60. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
  61. Shehabi Y., Howe B.D., Bellomo R., Arabi Y.M., Bailey M., Bass F.E. et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019.
  62. Lavon H., Matzner P., Benbenishty A., Sorski L., Rossene E., Haldar R. et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 188-196.
  63. Cata J.P., Singh V., Lee B.M., Villarreal J., Mehran J.R., Yu J. et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017; 33: 317-323.
  64. West A. et al. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks. *Clinical Anesthesiology* MAY 23, 2016.
  65. Yuan Han et al. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anesthesiology.* 2018; 18: 12.
  66. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F. et al. SEDCOM (safety and efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam) study group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.
  - toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; .24: 213-224.
  48. Verbny Y.I. Modulation of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam. *Anesthesiology*. 2005; 102, 5: 962-969.
  49. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
  50. Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010; 14: R38.
  51. Chen K., Lu Z., Xin Y.C., Cai Y., Chen Y., Pan S.M. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD010269.
  52. Zhou H., Lu J., Shen Y., Kang S., Zong Y. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 160: 54-58.
  53. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 147-174.
  54. Cheng S.S., Lukacs N.W., Kunkel S.L. Eotaxin/CCL11 is a negative regulator of neutrophil recruitment in a murine model of endotoxemia. *Exp Mol Pathol.* 2002; 73: 1-8.
  55. Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G. et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature.* 2011; 477: 90-94.
  56. Chen W., Liu B., Zhang F., Xue P., Cui R., Lei W. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4601-4605.
  57. Xiang H., Hu B., Li Z., Li J. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation.* 2014; 37: 1763-1770.
  58. Hofer S., Steppan J., Wagner T., Funke B., Lichtenstern C., Martin E. et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis. *Crit Care.* 2009; 13: R11.
  59. Zamani M.M., Keshavarz-Fathi M., Fakhri-Bafghi M.S., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N., Bahrami A. et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review. *J Crit Care.* 2016; 32: 93-100.
  60. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
  61. Shehabi Y., Howe B.D., Bellomo R., Arabi Y.M., Bailey M., Bass F.E. et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019.
  62. Lavon H., Matzner P., Benbenishty A., Sorski L., Rossene E., Haldar R. et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 188-196.
  63. Cata J.P., Singh V., Lee B.M., Villarreal J., Mehran J.R., Yu J. et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017; 33: 317-323.
  64. West A. et al. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks. *Clinical Anesthesiology* MAY 23, 2016.
  65. Yuan Han et al. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anesthesiology.* 2018; 18: 12.
  66. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F. et al. SEDCOM (safety and efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam) study group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.

67. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L., Carroll J., Styra R., Rao V. et al. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 362-368.
68. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
69. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
70. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W., Buchinger H., Wanner G.A., Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1218-1227.
71. Li Q., Zhang L., Han Y., Jiang Z., Wang Q.. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 cells. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66 (1): 52-56.
72. Ecimovic P., Murray D., Doran P., Buggy D.J. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene. *Anticancer Res.*2014; 34: 1321-1331.
73. Kushida A., Inada T., Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007; 29: 477-486.,.
74. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 135-150.
75. Li R., Liu H., Dilger J.P., Lin J. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18: 77.
76. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 339-361.
77. Reinberg A.E. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992; 32: 51-66.
- ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-499.
67. Djaiani G., Silverton N., Fedorko L., Carroll J., Styra R., Rao V. et al. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 362-368.
68. Sanders R.D., Hussell T., Maze M. Sedation & immunomodulation. *Crit Care Clin.* 2009; 25: 551-570.
69. Tasdogan M., Memis D., Sut N., Yuksel M. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 394-400.
70. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W., Buchinger H., Wanner G.A., Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1218-1227.
71. Li Q., Zhang L., Han Y., Jiang Z., Wang Q.. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF-kappaB activity in human MDA-MB-231 cells. *Biomed Pharmacother.* 2012; 66 (1): 52-56.
72. Ecimovic P., Murray D., Doran P., Buggy D.J. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene. *Anticancer Res.*2014; 34: 1321-1331.
73. Kushida A., Inada T., Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007; 29: 477-486.,.
74. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 135-150.
75. Li R., Liu H., Dilger J.P., Lin J. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18: 77.
76. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 339-361.
77. Reinberg A.E. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992; 32: 51-66.

УДК 616-002.5-021.3-06-053.37  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).390

Т.М. Шумляева<sup>1</sup>, А.В. Дубовая<sup>1</sup>, И.П. Фролова<sup>2</sup>,  
Ю.В. Коломойцева<sup>2</sup>, Л.Н. Кравцова<sup>2</sup>, Е.Г. Гуренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

## ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ

Первичный туберкулез у детей характеризуется скудностью клинической симптоматики [1]. Однако первичный туберкулезный комплекс (ПТК), относящийся к редким формам туберкулеза у детей, в большинстве случаев сопровождается клиническими проявлениями. Клинические проявления ПТК многообразны и зависят от различных факторов: возраста ребенка, наличия и качества проведенной вакцинации БЦЖ, состояния общей резистентности, выраженности морфологических изменений [2, 3]. Первичный туберкулезный комплекс характеризуется острым началом заболевания с развитием следующих синдромов: туберкулезной интоксикации, бронхолегочного поражения и абдоминального синдрома [4]. Осложненное течение первичного туберкулеза формируется в случае сочетания нескольких факторов риска [5]. Первичному туберкулезному комплексу свойственны такие осложнения, как первичная каверна, казеозная пневмония, железисто-бронхиальный свищ, ателектаз. Одним из наиболее важных факторов риска развития осложненного течения первичного туберкулеза является возраст [6]. У детей раннего возраста чаще выявляют осложнения и неблагоприятные исходы заболевания, чем у детей старше 3-х лет. В статье описан клинический случай осложненного первичного туберкулеза у ребенка раннего возраста, который характеризовался стертой клинической картиной, отсутствием туберкулезной интоксикации и наличием лишь бронхолегочного синдрома, что вызвало трудности в постановке окончательного диагноза и ведении больного.

Больной Б., мальчик двух лет 10 месяцев, из малообеспеченной семьи, поступил в клинику после выявления изменений на рентгенограмме в связи с обследованием по поводу выража туберкулиновой пробы. Ребенок рожден от 4-й беременности, протекавшей на фоне многоводия, в роддоме вакциной БЦЖ не привит (мать

ВИЧ-инфицирована), вес при рождении – 2100 г. Родоразрешение проведено путем кесарева сечения, после рождения диагностирована анемия, неонатальная желтуха. Мальчик находился под наблюдением инфекциониста из-за перинатального контакта по ВИЧ-инфекции. В возрасте одного года 7 месяцев ВИЧ-статус был исключен и больной снят с учета. Болел ОРВИ более 3 раз в году, состоял на учете у педиатра в группе часто длительно болеющих детей (ЧДБ). В настоящее время наблюдается хирургом по поводу гемангиомы грудной клетки, нуждается в оперативном лечении.

Мальчик взят на учет фтизиатром 7 месяцев назад, когда была впервые выявлена положительная проба Манту с 2 ТЕ папула 7 мм. После установления выража туберкулиновой пробы ребенку назначено химиопрофилактическое лечение, которое родственники отказались проводить. Месяц назад при повторном профилактическом обследовании на рентгенограмме у мальчика обнаружены изменения. Направлен на обследование и лечение в стационарное отделение Республиканской клинической туберкулезной больницы. При обследовании родителей у отца выявлен туберкулез легких, подтвержденный молекулярно-генетическим методом, обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза с чувствительностью к рифампицину. Мать здорова. На момент поступления ребенка в отделение жалоб не было, при объективном осмотре патологии со стороны внутренних органов не обнаружено. Результаты обследования: проба Манту с 2 ТЕ – папула 7мм (сохранялась пигментация 14 мм). В клиническом анализе крови патологических отклонений от нормы не выявлено, в клиническом анализе мочи – проте-

инурия (белок-0,12г/л). Биохимический анализ крови соответствовал возрастной норме. В первые сутки поступления больного в стационар были исследованы промывные воды желудка молекулярно-генетическим методом Gene Xpert MTB/RIF. Обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза с устойчивостью к рифампицину.

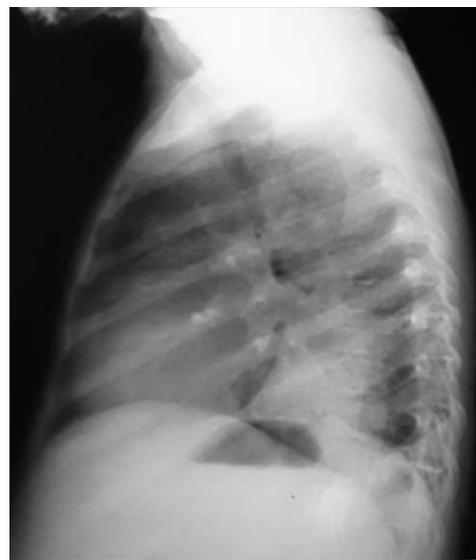
На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялись: в нижней доле левого легкого – фокус затенения средней интенсивности, расширение тени левого корня за счет увеличенных лимфоузлов, в медиальных отделах легких – усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов.

Изменения трактовались как первичный туберкулезный комплекс левого легкого (рис. 1.)

С учетом анамнеза жизни и заболевания, данных рентгенографического и молекулярно-генетического исследования больному установлен диагноз: Риск мультирезистентного туберкулеза (вероятная устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно), первичный туберкулезный комплекс нижней доли левого легкого. Согласно весу ребенка назначена соответствующая схема лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП): пиперазид, канамицин, левофлоксацин, этионамид, циклосерин. Через 49 дней лечения у ребенка появился сухой кашель, на контрольной рентгенограмме отме-



А



Б

**Рис. 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки больного Б. на момент поступления в прямой (А) и боковой (Б) проекциях.



А



Б

**Рис. 2.** Рентгенограмма органов грудной клетки больного Б. через 2 месяца после начала лечения в прямой (А) и боковой (Б) проекциях.

чена отрицательная динамика в виде нарастания ателектатически – воспалительных изменений (рис. 2.)

К этому времени в промывных водах желудка ребенка обнаружен рост микобактерий туберкулеза (МБТ) на жидкой среде Миддлбука и твердой среде Левенштейна-Йенсена, чувствительность возбудителя к ПТП сохранена. Больному изменена схема лечения и назначены препараты первого ряда (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол). Через 2 месяца лечения по новой схеме на контрольной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) отмечено дальнейшее нарастание ателектатически-воспалительных изменений. Для определения дальнейшей тактики ведения ребенка был созван фтизиопедиатрический консилиум. Мальчику рекомендована бронхоскопия с диагностической целью (исключение других возможных причин ателектаза, в том числе инородного тела бронха).

В эндоскопическом отделении Республиканской детской клинической больницы была выполнена бронхоскопия. В просвете левого нижнедолевого бронха выявлено образование белесоватого цвета, полностью перекрывающее просвет бронха. При удалении образования отмечена его фрагментация, на месте удаленного материала слизистая оболочка бронха эрозирована, кровоточива. Материал отправлен на гистологическое исследование. В препаратах обнаружены обширные участки казеозного некро-

за, обильная лимфоидная инфильтрация, наличие единичных эпителиоидных клеток, строящих гранулемы, характерные для туберкулезного процесса.

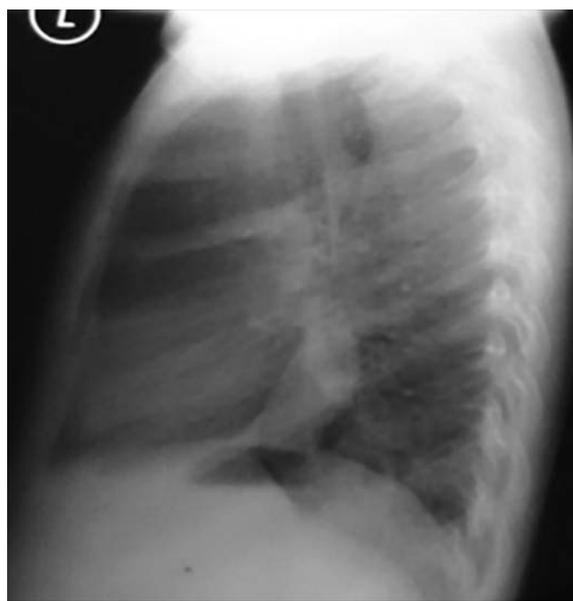
На основании полученных данных ребенку выставлен заключительный клинический диагноз первичного туберкулезного комплекса, осложненного эндобронхитом, ателектазом нижней доли левого легкого. Лечение препаратами первого ряда было продолжено до 4 месяцев (120 доз). По окончании интенсивной фазы лечения состояние ребенка нормализовалось: прекратился кашель, отмечалась положительная рентгенологическая динамика – уменьшение ателектатически-воспалительных изменений в нижней доле левого легкого, уменьшение лимфоузлов в левом корне; формирование фиброателектаза в S8 левого легкого (рис. 3.).

После завершения полного курса лечения на рентгенограмме сохранялись уплотненные лимфатические узлы в левом корне и фиброателектаз в S8 левого легкого.

Данный пример свидетельствует о сложности верификации диагноза при нетипичной клинической картине осложненного течения первичного туберкулезного комплекса. У больного, даже на фоне адекватной антибактериальной химиотерапии, на рентгенограмме определялось нарастание ателектатически-воспалительных изменений, что потребовало проведения диагностической бронхоскопии. Очевидно, в случае отсутствия положительной



А



Б

**Рис. 3.** Рентгенограмма органов грудной клетки больного Б. при выписке в прямой (А) и боковой (Б) проекциях.

рентгенологической динамики бронхоскопия является важным методом, позволяющим временно диагностировать патологию в брон-

хиальном дереве и избежать необратимых изменений в легочной ткани.

*Т.М. Шумляева<sup>1</sup>, А.В. Дубовая<sup>1</sup>, И.П. Фролова<sup>2</sup>, Ю.В. Коломойцева<sup>2</sup>, Л.Н. Кравцова<sup>2</sup>, Е.Г. Гуренко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

#### ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ

Представлен случай осложненного первичного туберкулеза у мальчика 2-х лет, родившегося от ВИЧ-инфицированной матери. Прогрессирующее течение заболевания у ребенка, отмеченное на фоне множества факторов риска, вызвало трудности диагностики и сложности в лечении первичного туберкулеза.

Только полное комплексное обследование ребенка с использованием бронхоскопии позволило подтвердить диагноз

**Ключевые слова:** первичный туберкулезный комплекс, эндобронхит, ателектаз, фибробронхоскопия, дети.

*T.M. Shumlyayeva<sup>1</sup>, A.V. Dubovaya<sup>1</sup>, I.P. Frolova<sup>2</sup>, Yu.V. Kolomoitseva<sup>2</sup>, L.N. Kravtsova<sup>2</sup>, E.G. Gurenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

#### COMPLICATED COURSE OF THE PRIMARY TUBERCULOUS COMPLEX IN A 2-YEAR-OLD CHILD

The case of complicated primary tuberculosis in a 2-year-old boy is presented. The boy born to an HIV-infected mother. The progressive disease course in the child, noted against the background of many risk factors, caused diagnostic difficulties and difficulties in the treat-

ment of primary tuberculosis. Only a complete physical examination of the child, using bronchoscopy allowed to confirm the diagnosis.

**Key words:** primary tuberculous complex, endobronchitis, atelectasis, bronchoscopy, children.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Норейко Б.В. Ранний период туберкулезной инфекции у детей. Здоровье ребенка. 2008; 5 (14): 132-134.
2. Норейко Б.В., Шумляева Т. М., Кириллова Т. В. Первичный туберкулезный комплекс. Здоровье ребенка. 2009; 3: 83-85.
3. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Овчинникова Ю.Э., Ялфимов А.Н. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемиологической ситуации. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2010; 6: 34-39.
4. Лепшина С. М., Пустовой Ю. Г., Миндрул М. А., Корж Е. В., Гуренко Е. Г., и др. Туберкулез у детей и подростков: уч.пособие. Луганск: издательство «Elton»; 2017. 268.
5. Норейко Б.В., Шумляева Т. М. Факторы риска развития осложненного течения туберкулеза у подростков. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2010; 14 (2): 322-324.
6. Губкина М. Ф., Овсянкина Е. С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005; 1:10-20.

#### REFERENCES

1. Norejko B.V. Rannij period tuberkuleznoj infekcii u detej [Early period of tuberculosis infection in children]. Zdorov'e rebenka. 2008; 5 (14): 132-134 (in Russian).
2. Norejko B.V., Shumlyayeva T. M., Kirillova T. V. Pervichnyj tuberkuleznyj kompleks [Primary tubercular complex]. Zdorov'e rebenka. 2009; 3: 83-85 (in Russian).
3. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Ovchinnikova Yu.E., Yal'fimov A.N. Vliyanie faktorov riska na razvitiye i techeniye tuberkuleznoj infekcii u detej iz semejnogo kontakta v sovremennoj social'no-epidemicheskoy situacii [Influence of risk factors on the development and course of tuberculosis infection in children from family contact in the present-day socioepidemiological situation]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2010; 6: 34-39 (in Russian).
4. Lepshina S. M., Pustovoj YU. G., Mindrul M. A., Korzh E. V., Gurenko E. G., i dr. Tuberkulez u detej i podrostkov: uch. posobie [Tuberculosis in Children and Adolescents: Training Manual]. Lugansk: izdatel'stvo «Elton»; 2017. 268 39 (in Russian).
5. Norejko B.V., SHumlyayeva T. M. Faktory riska razvitiya oslozhnennogo techeniya tuberkuleza u podrostkov [Risk factors for developing a complicated course of tuberculosis in adolescents]. Vestnik gigiyeni i epidemiologii. 2010; 14 (2): 322-324 (in Russian).
6. Gubkina M. F., Ovsyankina E. S. Osnovnye faktory riska razvitiya tuberkuleza u detej i podrostkov [Main risk factors for tuberculosis in children and adolescents]. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2005; 1:10-20 (in Russian).

УДК 616.24-004-021.3-036  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).299

**Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, А.А. Зейналова,  
Т.В. Закомолдина, Е.Р. Цирковская, А.В. Сочилин**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА

Патология органов дыхания – это «бич XXI века». Идиопатический легочной фиброз (ИЛФ) относится к группе идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП).

### Классификация ИИП

1. Основные ИИП:
  - идиопатический легочный фиброз;
  - идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония;
  - респираторный бронхиолит – интерстициальное заболевание легких;
  - десквамативная интерстициальная пневмония;
  - криптогенная организующая пневмония;
  - острая интерстициальная пневмония.
2. Редкие ИИП:
  - идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония;
  - идиопатический плевропаренхиматозный фиброателектаз.

### 3. Неклассифицируемые ИИП [2].

По определению Российского респираторного общества, ИЛФ – это особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

ИЛФ является наиболее частой формой ИИП. На его долю приходится до 80-90% случаев [3].

ИЛФ не принадлежит к категории редких заболеваний легких и характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом: по данным Pulmonary Fibrosis Foundation, средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет от 2,5 до 3,5 лет, более 2/3 пациентов умирают в течение 5 лет. По сведениям Американского торакального общества, распространенность ИЛФ достигает 20,2 случая на 100 тыс. среди мужчин и 13,2 – среди женщин. Заболеваемость составляет в сред-

нем 11,3 случая в год на 100 тыс. у мужчин и 7,1 – у женщин. Показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ значительно зависят от возраста. Так, если в возрастной группе от 18 до 34 лет заболеваемость ИЛФ составляет 0,4 на 100 тыс., то среди лиц в возрасте 75 лет и старше – 27,1 на 100 тыс.; распространенность – 0,8 и 64,7 на 100 тыс. соответственно [1]. Следует отметить, что у больных с хронической патологией органов дыхания, такой как ИЛФ, отмечаются низкие показатели качества жизни. Это следует учитывать, так как качество жизни может рассматриваться как важный самостоятельный показатель состояния больного, а его динамика в ходе лечения может иметь не меньшее, а иногда и большее значение, чем обычно оцениваемые клинические параметры.

### Потенциальные факторы риска ИЛФ

1. Курение сигарет. Курение строго ассоциируется с развитием ИЛФ, особенно у лиц со стажем курения более 20 пачек-лет. Это относится как к семейной, так и к спорадической форме ИЛФ [5].

2. Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением. Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с широким спектром неорганической и органической пыли, с которой человеку приходится постоянно контактировать.

3. Вирусная инфекция. Изучалась возможная этиологическая роль при ИЛФ различных вирусов (Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вирусов гепатита С, герпесвирусов и пр.). Однако были опубликованы исследования, не подтверждающие такую ассоциацию. Оценка предполагаемой ассоциации между вирусными и микробными агентами и ИЛФ затруднена тем, что пациенты обычно получают иммуносупрессивную

терапию, которая потенциально делает инфекцию осложнением.

**Генетические факторы**

В качестве одного из предрасполагающих факторов при семейном ИЛФ рассматривается ген ELMOD2, локализованный в хромосоме 4q31 и экспрессируемый в легочных эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах [6]. Семейным ИЛФ, или семейной идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), считают подтвержденный случай ИИП у 2 и более членов одной семьи. Семейная форма ИЛФ с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии, возможно, наследуется по аутосомно-доминантному типу [7].

**Варианты течения ИЛФ**

Долгое время считалось, что для ИЛФ характерно медленное прогрессирование, однако данные последних исследований говорят о том, что существуют фенотипы ИЛФ с различными видами прогрессирования заболевания [8].

Официальное Положение Американского торакального общества выделяет следующие варианты течения ИЛФ:

- стабильное (медленно прогрессирующее);
- быстро прогрессирующее;
- периоды рецидивов при любом варианте.

**Клинические проявления**

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одыш-

ка и сухой кашель. Более редкие симптомы – дискомфорт в грудной клетке и так называемые конституциональные признаки (утомляемость, субфебрильная лихорадка и снижение массы тела). У некоторых пациентов с ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или данных компьютерной томографии высокого разрешения. Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как «хрипы Velcro», около половины пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде «баранных палочек». У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ [9, 10].

**Диагностика**

Пациенты с подозрением на ИЛФ (например, больные с одышкой неясного генеза и/или кашлем с доказательствами интерстициального заболевания легких – ИЗЛ) должны быть тщательно обследованы для идентификации причин ИЗЛ. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на ИЛФ представлен на рисунке 1.

**Медикаментозная терапия**

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии претерпели значительные изменения. Ранее в течение многих лет считалось, что персистирующий воспалительный процесс легких приводит к развитию легочного фиброза и необратимым изменениям легких. Как следствие этого в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы, – глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики. Сегодня считается, что ИЛФ является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (ГКС и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной

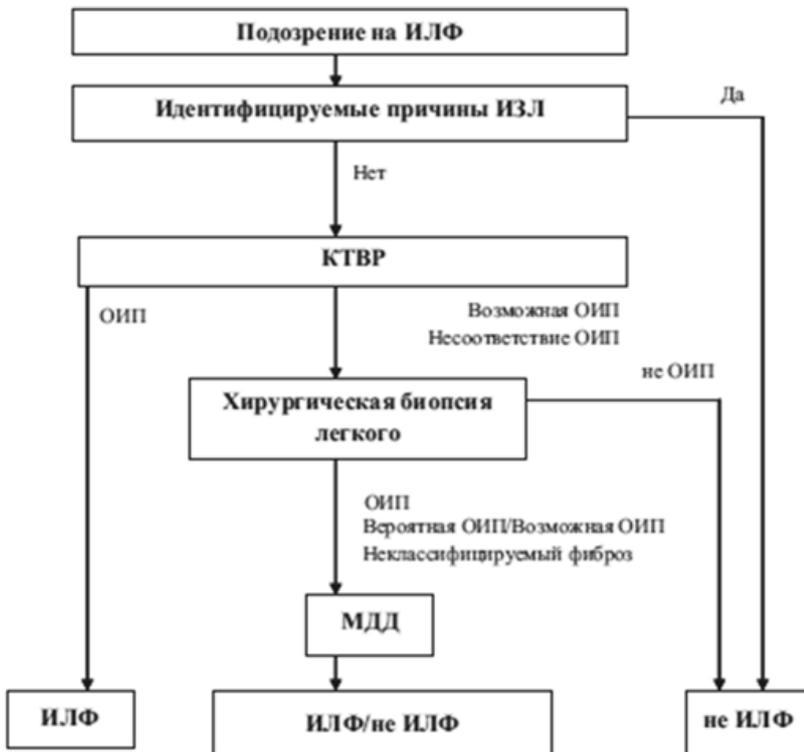


Рис. 1. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на ИЛФ [5].

Таблица.

Рекомендации Российского респираторного общества в отношении лечения ИЛФ [6]

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная терапия (Комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина)	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатики		Пирфенидон
Амбрисентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	Интерферон-g-1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		
	N-ацетилцистеин		

при ИЛФ. В настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [11].

Рекомендации Положения по лечению больных были основаны на представлениях об ИЛФ как хроническом воспалительном интерстициальном заболевании легких с поражением альвеол (альвеолит), в патогенезе которого процесс фиброзирования является финальным компонентом [12]. Последние рекомендации Российского респираторного общества в отношении лечения ИЛФ представлены в таблице.

#### Немедикаментозная терапия ИЛФ

- длительная кислородотерапия;
- трансплантация легких;
- ИВЛ при развитии дыхательной недостаточности;
- легочная реабилитация [6].

Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является дыхательная недостаточность (около 40%), другими причинами летальности являются сердечная недостаточность (14%), бронхогенная карцинома (10%), ишемическая болезнь сердца (10%), легочные и внелегочные инфекции (7%), тромбоэмболия легочных артерий (3%) и др. [13].

Проанализированы данные 16 историй болезни. Среди больных быстро прогрессирующее течение отмечено у 7 (43,75%), умерли 3 пациента (18,75%), у 37,5% – стабильное течение. Приводим клинический случай со стабильным медленно прогрессирующим течением ИЛФ.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

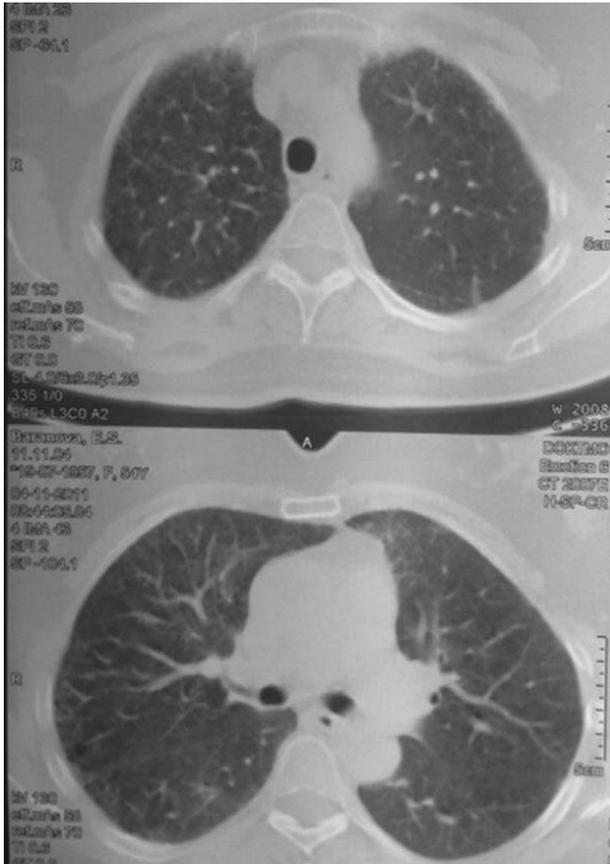
Больная З., 59 лет, находилась в пульмонологическом отделении ДОКТМО с февраля 2017 года.

Поступила с жалобами на одышку, возникающую при незначительной физической нагрузке, ходьбе и разговоре, редкий кашель с периодическим отхождением мокроты слизистого характера, слабость в ногах, общую слабость.

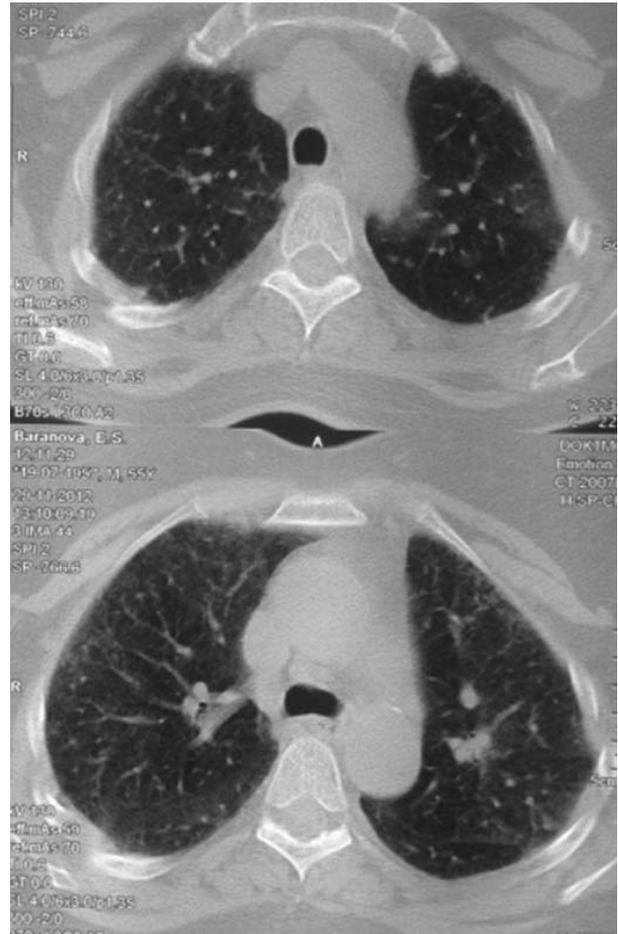
Считает себя больной с 2008 года, когда пациентка стала отмечать одышку и кашель. При выполнении рентгенографии органов грудной клетки (R-ОГК) выявлен диффузный интерстициальный процесс в легких (рис. 2.). Был заподозрен ИЛФ, однако от биопсии легкого больная отказалась. До 2011 года наблюдалась у терапевта по месту жительства, лечение не получала. Результаты компьютерной томографии органов



Рис. 2. Больная З., рентгенография органов грудной клетки, 2008 г.



**Рис. 3.** Больная 3., СКТ органов грудной клетки, ноябрь 2011 г.



**Рис. 4.** Больная 3., СКТ органов грудной клетки, ноябрь 2012 г.

грудной клетки (КТ-ОГК), выполненной в ноябре 2011 года и в ноябре 2012 года, представлены на рисунках 3 и 4.

С марта 2014 года больная отмечает усиление одышки, кашля. Консультирована пульмонологом, выполнена рентгенография органов грудной клетки (рис. 5.), поставлен диагноз «идиопатический легочный фиброз», назначены системные и ингаляционные глюкокортикостероиды.

В динамике течения заболевания до 2017 года отмечается стабильное течение процесса: КТ ОГК – без изменений, степень одышки остается прежней. С февраля 2017 года одышка стала нарастать, на КТ ОГК отмечена отрицательная динамика. С 2018 года больной назначен Эсбриет (Pirfenidone), который она получает по настоящее время.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Лицо одутловато, цианоз губ, перкуторно над легкими – легочной звук с участками укорочения в нижних отделах. Дыхание везикулярное, ослаблено, крепитирующие хрипы с двух сторон. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. SpO<sub>2</sub> – 87%.



**Рис. 5.** Больная 3., рентгенография органов грудной клетки, март 2014 г.

Данные дополнительных исследований: общие анализы крови, мочи – без патологии; R-ОГК от 03.02.2017 года – диффузно во всех отделах легких легочной рисунок усилен, с наличием мелкоочаистой деформации легочного ри-

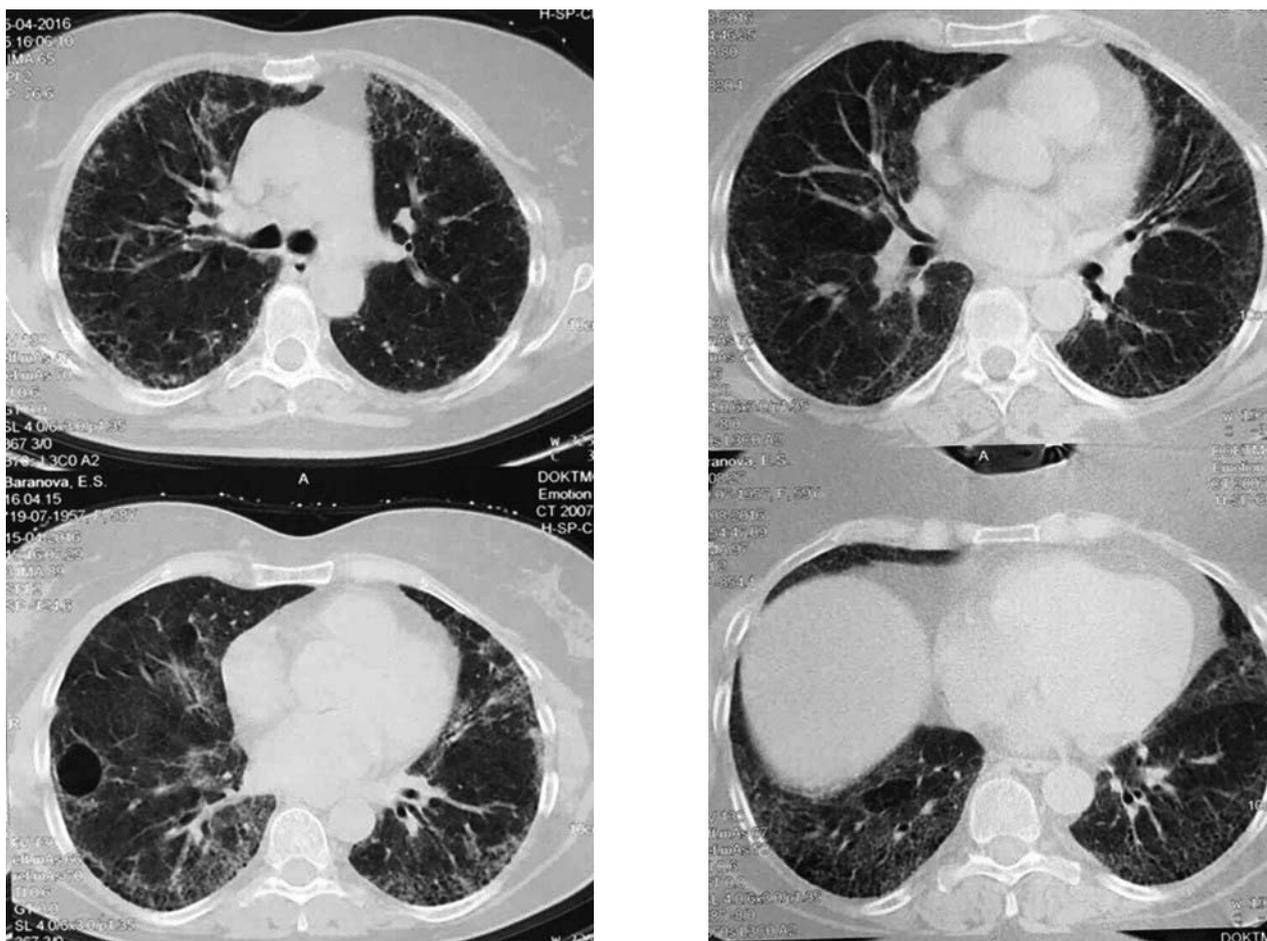


Рис. 6. Больная З., СКТ органов грудной клетки, 2017 г.

сунка за счет диффузного интерстициального процесса легких. По сравнению с R-ОГК от сентября 2016 года диффузный интерстициальный процесс увеличился.

КТ ОГК – диффузный интерстициальный процесс с наличием сотового легкого и выраженной симптоматикой матового стекла (рис. 6.).

Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ1 – 52%, резкие нарушения по рестриктивному типу. Значительные нарушения по obstructивному типу. Электрокардиография – перегрузка правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхокардиография – давление в легочной артерии 30-35 mmHg, уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, начальное расширение полости левого предсердия, нарушение диастолической функции левого желудочка.

Приведенный нами клинический случай примечателен сразу несколькими особенностями. Он свидетельствует о длительном стабильном течении идиопатического легочного фиброза (более 9 лет), а также о рецидиве заболевания, несмотря на терапию, проводимую системными глюкокортикоидами.

## Выводы

У пациентов с ИЛФ отмечается выраженная одышка и снижение повседневной активности, возможности терапии ограничены, болезнь имеет очень плохой прогноз. У пациентов с ИЛФ наблюдаются различные варианты течения заболевания: у одних ИЛФ прогрессирует медленно, у других развиваются обострения ИЛФ, у третьих болезнь прогрессирует очень быстро [3].

*Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, А.А. Зейналова, Т.В. Закомолдина, Е.Р. Цирковская, А.В. Сочилин*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА**

Идиопатический легочной фиброз относится к группе интерстициальных пневмоний. В последнее время встречаемость данной патологии возросла, прогноз неблагоприятный. Выделяют возможные варианты течения: стабильное (медленно прогрессирующее), быстро прогрессирующее, периоды рецидивов при любом варианте.

Приведен клинический случай, который примечателен сразу несколькими особенностями. Он свидетельствует о длительном стабильном течении идиопатического легочного фиброза (более 9 лет), а также о рецидиве заболевания, несмотря на терапию, проводимую системными глюкокортикоидами.

У пациентов с ИЛФ отмечается выраженная одышка и снижение повседневной активности, возможности терапии ограничены, болезнь имеет очень плохой прогноз. У пациентов с ИЛФ наблюдаются различные сценарии течения заболевания: у одних ИЛФ прогрессирует медленно, у других развиваются обострения ИЛФ, у третьих болезнь прогрессирует очень быстро.

**Ключевые слова:** идиопатический легочной фиброз, качество жизни, варианты течения, клинический случай.

*N.E. Monogarova, N.L. Miheeva, A.A. Zeynalova, T.V. Zakomoldina, E.R. Tsirkovskaya, A.V. Sochilin*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**CHARACTERISTICS AND COURSE VARIANTS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

Idiopathic pulmonary fibrosis relates to interstitial pneumonia group. So far, intensity of the pathology under consideration has grown, and prognosis is poor. Possible course variants specified are: slowly progressing, rapidly progressing, and recurrent periods for either of variants.

The given case history is interesting for several features at once. It shows the long-time stable course of idiopathic pulmonary fibrosis (more than 9 years) and also about the disease recurrence, despite the ongoing therapy with systemic glucocorticoids.

Pronounced dyspnea and reduction of activities of daily living are reported in patients with IPF, therapy options are restricted, the disease has an extremely poor prognosis.. Various scenarios of the disease course are observed in patients with IPF, in some patients IPF progresses slowly, in others exacerbations of IPF develop, in third, the disease progresses very quickly.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, quality of life, course variants, case history.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гаврисюк В. К., Ячник А. И., Лещенко С. И., Меренкова Е.А., Лискина И. В. Идиопатический легочный фиброз: клиника, диагностика, лечение. Український пульмонологічний журнал. 2012; 3: 55-59.
2. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188 (6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Лещенко С. И., Моногарова Н. Е., Полищук В. В. Качество выявления и лечения больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Український терапевтичний журнал. 2008; 1: 32-36.
4. Петров Д. В., Овсянников Н. В., Кононенко А. Ю., Пьяникова Н. Г. Идиопатический легочной фиброз: новые горизонты терапии. Омский научный вестник. 2015; 1 (138): 21-25.
5. Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan. Идиопатический легочный фиброз: Доказательно-основанное руководство по диагностике и ведению. Официальное положение АТО/ЕРО/ЯРО/АЛИАТ. Подготовлено к печати на русском языке С. И. Лещенко. Український пульмонологічний журнал. 2011; 2: 65-72.

**REFERENCES**

1. Gavrisyuk V. K., Yachnik A. I., Leshchenko S. I., Merenkova E.A., Liskina I. V. Idiopathic lung fibrosis: clinic, diagnostics, treatment. Ukrain'skii pulmonologichnii zhurnal. 2012; 3: 55-59 (in Russian).
2. Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188 (6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Feshchenko Yu. I., Gavrisyuk V. K., Leshchenko S. I., Monogarova N. E., Polishchuk V. V. Kachestvo vyyavleniya i lecheniya bol'nykh idiopaticeskimi fibroziruyushchim al'veolitom [Quality of the exposure and treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis]. Ukrain'skii terapevtichnii zhurnal. 2008; 1: 32-36 (in Russian).
4. Petrov D. V., Ovsyannikov N. V., Kononenko A. Yu., P'yannikova N. G. Idiopaticeskii legochnoi fibroz: novye gorizonty terapii [Idiopathic lung fibrosis: new therapy horizons]. Omskii nauchnyi vestnik. 2015; 1 (138): 21-25 (in Russian).
5. Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan. Podgotovleno k pechati na russkom yazyke S. I. Leshchenko. oftsial'noe polozhenie ATO/ERO/YaRO/ALAT: idiopaticeskii legochnyi fibroz: dokazatel'no-osnovannoe rukovodstvo po di-

6. Российское респираторное общество. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. М., 2016. 29.
7. Цветкова О. А., Рогова Е. Ф., Воронкова О. О., Агапова О. Ю., Генерозов Э. В. Описание случая семейного идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 2009; 6: 112-117.
8. Авдеев С. Н. Различные варианты течения идиопатического легочного фиброза: фенотипы и коморбидные состояния. Практическая пульмонология. 2016; 2: 37-46.
9. Авдеев С. Н. Идиопатический легочной фиброз: современная концепция и подходы к диагностике. Практическая пульмонология. 2014; 4: 16-23.
10. Визель А. А., Визель И. Ю., Амиров Н. Б. Идиопатический легочной фиброз: состояние проблемы. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10 (1): 14-21.
11. Авдеев С. Н. Идиопатический легочной фиброз: современные подходы к терапии. Практическая пульмонология. 2015; 1: 22-31.
12. Гаврисюк В. К. Принципы лечения больных идиопатическим легочным фиброзом. Український пульмонологічний журнал. 2017; 1: 5-10.
13. Авдеев С. Н., Черняев А. Л., Самсонова М. В., Мержова З. М. Обострение идиопатического легочного фиброза. Пульмонология. 2006; 4: 123.
- agnostike i vedeniyu [Idiopathic pulmonary fibrosis: evidential-founded guidance to diagnostics and treatment]. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2011; 2: 65-72.
6. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Diagnostika i lechenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. Federal Guidelines. М., 2016. 29 (in Russian).
7. Tsvetkova O. A., Rogova E. F., Voronkova O. O., Agapova O. Yu., Generozov E. V. Opisanie sluchaya semeinogo idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Description of history of family idiopathic pulmonary fibrosis]. Pul'monologiya. 2009; 6: 112-117 (in Russian).
8. Avdeev S. N. Razlichnye varyanty techeniya idiopaticeskogo legochnogo fibroza: fenotipy i komorbidnye sostoyaniya [Different courses of idiopathic pulmonary fibrosis: phenotypes and comorbidities]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2016; 2: 37-46 (in Russian).
9. Avdeev S. N. Idiopaticeskii legochnoi fibroz: sovremennaya kontseptsiya i podkhody k diagnostike [Idiopathic pulmonary fibrosis: modern conception and diagnostic approaches]. Prakticheskaya pul'monologiya. 2014; 4: 16-23 (in Russian).
10. Vizel' A. A., Vizel' I. Yu., Amirov N. B. Idiopaticeskii legochnoi fibroz: sostoyanie problem [Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the problem]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2017; 10 (1): 14-21 (in Russian).
11. Avdeev S. N. Idiopaticeskij legochnoj fibroz: sovremennye podhody k terapii [Idiopathic pulmonary fibrosis: modern approaches to therapy]. Prakticheskaja pul'monologija. 2015; 1: 22-31 (in Russian).
12. Gavrisyuk V. K. Printsipy lecheniya bol'nykh idiopaticeskim legochnym fibrozom [Principles of treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis patients]. Ukraïns'kii pul'monologichnii zhurnal. 2017; 1: 5-10 (in Russian).
13. Avdeev S. N., Chernyaev A. L., Samsonova M. V., Merzhova Z. M. Obostrenie idiopaticeskogo legochnogo fibroza [Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis]. Pul'monologiya. 2006; 4: 123-127 (in Russian).

УДК 616.12-007-053.1-07-089-053.36  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).419

**С.М. Максимова, С.И. Вакуленко, Н.В. Максимова, Т. Халабузарь**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА – ОБЩЕГО ОТКРЫТОГО АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО КАНАЛА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это anomalies морфологического развития сердца, его клапанного аппарата и магистральных сосудов, возникшие на 2-8-й неделе внутриутробного развития в результате нарушения процессов эмбриогенеза. Эти дефекты могут встречаться изолированно или в сочетании друг с другом. [5]. Общая распространенность ВПС составляет 8 на 1000 родов (5,6 – 15,32 в зависимости от страны) и 7,2 на 1000 живорожденных. Общая частота нехромосомных ВПС составляет 7 на 1000 родов, из которых 3,6% составляют перинатальные потери, 20% диагностируются пренатально, 5,6% беременностей прерывается в связи с выявленной аномалией плода. Сложные нехромосомные пороки сердца (то есть, исключая дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, стеноз легочной артерии) составляют 2 на 1000 родов. Исходом в 8,1% случаев становится перинатальная смерть, 40% диагностируются внутриутробно, 14% становятся причиной прерывания беременности (от 0% до 32% в зависимости от страны). Около 12% ВПС ассоциируются с хромосомными аномалиями (7% с синдромом Дауна, 2% с синдромом Эдвардса и 1% с синдромом Патау), составляя 0,97 случаев на 1000 родов. ВПС, ассоциированный с синдромом Дауна, встречается в 3-19% всех педиатрических ВПС в зависимости от страны. Таким образом, нехромосомные ВПС составляют 6,5 случаев на 1000 живых новорожденных. [5].

Основными проявлениями ВПС являются одышка, цианоз или бледность кожи, шум в области сердца, отставание ребенка в физическом развитии, частые респираторные заболевания.

Наиболее распространенным и точным методом диагностики ВПС является эхокардиография (ЭхоКГ), а также зондирование сердца и магистральных сосудов, исследование с использованием рентгенконтрастных веществ, в том

числе магнитно-резонансная томография в ангиорежиме.

Около 40 % детей с ВПС нуждаются в оперативном вмешательстве на первом году жизни. Хирургическая коррекция ВПС проводится как на «работающем» сердце, так и с использованием аппарата искусственного кровообращения. Коррекция некоторых пороков возможна с использованием эндоваскулярных методик. 95 % ВПС успешно оперируются. В то же время существуют редкие формы ВПС комбинированные, осложненные, летальность при которых достаточно высокая, особенно у детей первых месяцев жизни.

К таковым относится редкий ВПС: общий открытый атриовентрикулярный канал (ОО-АВК) или атриовентрикулярный септальный дефект (АВСД), или дефект эндокардиальных подушечек, который отмечается гетерогенностью и включает большую группу аномалий, объединенных одним анатомическим признаком: дефектом мышечной и мембранозной атриовентрикулярной перегородки (AV-перегородки) от межпредсердного сообщения до функционально единственного желудочка. Этот порок составляет 4 % от всех ВПС. У 75 % больных с ООАВК констатируют синдром Дауна. [5]. Главным анатомическим признаком ООАВК является выраженный в большей или меньшей степени дефект мембранозной и мышечной AV-перегородок. Выделяют полную и неполную форму ООАВК. Полная форма включает в себя высокорасположенный большой мембранозный дефект межжелудочковой перегородки, низкорасположенный большой первичный дефект межпредсердной перегородки и общий атриовентрикулярный клапан со сложным единым аномальным

створчатый аппаратом (расщепление одной из створок митрального или трикуспидального клапана). Данный порок сердца часто сочетается с трисомией по 21 хромосоме. При этом пороке гемодинамические нарушения характеризуются преимущественно лево-правым сбросом крови как на уровне желудочков, так и на уровне предсердий, а также выраженной гиперволеимией малого круга кровообращения. Из-за того, что межпредсердный и межжелудочковый дефекты большие, давление во всех камерах сердца быстро выравнивается. Объем сброса определяется: 1) степенью растяжимости отдельных камер сердца (правое предсердие обладает большей растяжимостью); 2) мощностью желудочков (левый желудочек более мощный); 3) градиентом давлений между аортой и легочной артерией. В результате выраженной объемной перегрузки правых отделов сердца формируется кардиомегалия и расширение легочной артерии, быстро развивается легочная гипертензия. В клинической картине рано (уже на первой неделе жизни) развивается сердечная недостаточность: одышка, застойные хрипы в легких, отечный синдром. К 3-4 месяцам формируется бивентрикулярный (сердечный) «горб», расширение границ относительной сердечной тупости. Выслушивается различной интенсивности систолический шум (от выраженного до практически отсутствующего при т.н. «немой форме»), без четкой локализации, хорошо иррадиирующий во все отделы грудной клетки, в том числе и на спину. Быстро формируется акцент II тона над легочной артерией. Выражена гепатоспленомегалия. Дети очень плохо прибавляют в весе, развивается пневмония.

На рентгенограмме определяется кардиомегалия со значительным расширением легочной артерии, выражена гиперволеимия малого круга кровообращения. На электрокардиограмме (ЭКГ): отклонение электрической оси сердца влево при одновременной гипертрофии правых отделов. Часто встречаются атриовентрикулярные блокады. Допплер-ЭхоКГ (ДЭхоКГ) позволяет определить размеры и локализацию ДМЖП и ДМПП, наличие щели между митральным и трикуспидальными клапанами. Диагностически значимым является определение повышенного давления в правом желудочке и легочной артерии. При естественном течении порока сердца летальный исход наступает очень быстро. Наличие такого ВПС является абсолютным показанием к операции. Без оперативного вмешательства неуклонно нарастает тотальная сердечная недостаточность, рефрактерная к медикаментозному лечению. Радикальная операция проводится в условиях искусственного кровообра-

щения (ИК), гипотермии тела до 20-22°C и включает в себя пластику ДМЖП и ДМПП, разделение атриовентрикулярного кольца на правое и левое, устранение недостаточности предсердно-желудочковых клапанов. Хирургическое лечение показано всем больным из-за выраженных нарушений кровообращения. Операцию выполняют между 3 и 8 месяцами жизни в зависимости от тяжести состояния пациента. Особенно важна ранняя операция в первые 3 месяца жизни у детей с сопутствующим синдромом Дауна. Традиционную двухэтапную коррекцию полного ОО-АВК (в раннем младенчестве) стали проводить в 1970-1980-х годах даже у детей с массой тела менее 2,5 кг. Это стало возможным благодаря эволюции хирургического лечения от двухэтапного до первичной полной коррекции с использованием ЭхоКГ в пред-, интра- и послеоперационном периоде. Особенно сложной проблемой до- и послеоперационного периода была и остается сужение выводящего тракта левого желудочка, которое наблюдается при всех формах ОО-АВК и не исключает необходимости повторных хирургических вмешательств. При этом специфическими факторами риска у больных с ОО-АВК являются такие, как: гипоплазия желудочков, двойное отверстие левого АВ-канала, парашютообразная деформация АВ-клапана, сочетание с другими ВПС (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна и др.).

Группа австралийских хирургов в 1995-1999 годах у оперированных 47 пациентов впервые использовала дакроновую полосу в качестве одной заплаты для уменьшения размера кольца на уровне межжелудочковой перегородки. Несколько позднее в период между 1997 и 2002 гг. в детском госпитале Бостона была использована эта техника у 34 больных с полным ООАВК. Летальных исходов не было. Ни у одного из оперированных не развилось сужение выводящего тракта левого желудочка и по данным ЭхоКГ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не было выраженной недостаточности клапана. Таким образом, авторы пришли к выводу, что модифицированная техника с использованием одной заплаты сохраняет целостность створок АВ-клапана без стенозирования выводящего тракта левого желудочка и ухудшения качества коррекции клапана даже при большом ДМЖП и несбалансированном ООАВК с единственной папиллярной мышцей. Преимущество этой техники также в том, что она может применяться даже у новорожденных. Кроме того, австралийская техника позволяет сократить время перфузии и окклюзии аорты. Отдаленные результаты аналогичны тем, которые были получены при стандартной коррекции.

Клинический случай. Ребенок Д., 4 месяца, родился от I беременности, протекавшей на фоне анемии. Интранатально выполнено ЭхоКГ плода – патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено. Ребенок от I срочных физиологических родов (38 недель гестации). Масса при рождении – 3000 г, длина – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. В роддоме фенотипически был заподозрен синдром Дауна, отмечался синдром угнетения. От генетического исследования и перевода в отделение патологии новорожденных родители отказались. Выписан из роддома на 4-е сутки. На 6-е сутки жизни ребенок в связи с дефицитом массы тела (13,3 %), общей вялостью и отказом от груди доставлен бригадой скорой помощи в Республиканскую детскую клиническую больницу, отделение патологии новорожденных. Была предложена госпитализация, от которой родители отказались.

В возрасте 2,5 месяца на плановом осмотре педиатр впервые выслушал шум над областью сердца, после чего ребенок был направлен на ЭхоКГ, по результатам которого выявлены изменения: полная форма ООАВК: ДМПП – 10 мм, ДМЖП – 10 мм, давление в легочной артерии – 45,0 мм.рт.ст., недостаточность МК – II-III степени, недостаточность ТК I степени. В связи с выявленными изменениями мальчик был консультирован кардиохирургом ИНВХ им. В.К. Гусака, выставлен диагноз: ВПС: общий открытый атриовентрикулярный канал (дефект межжелудочковой перегородки, большой первичный дефект межпредсердной перегородки по типу общего предсердия). Недостаточность митрального клапана II-III степени. Сбалансированная форма открытого артериального протока. Недостаточность трикуспидального клапана I степени. Легочная гипертензия II степени (давление в легочной артерии (ЛА) – 45,0 мм.рт.ст.). СНIIa. Назначена терапия: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, калийсберегающие и петлевые диуретики. Повторный осмотр с результатами ЭхоКГ через 2 месяца. Родители дома лечение не проводили.

В возрасте 4-х месяцев повторно проведено ЭхоКГ – отрицательной динамики не наблюдалось. В весе прибавлял недостаточно. После повторной консультации кардиохирурга, ребенок госпитализирован в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака для дообследования, решения вопроса об оперативной коррекции врожденного порока сердца. В отделении проведена коррекция медикаментозной терапии, добавлены сердечные гликозиды. В связи с отсутствием возможности кардиохирургической коррекции ВПС по месту жи-

тельства ребенок был направлен в кардиохирургический центр Российской Федерации.

При поступлении в кардиохирургическое отделение состояние ребенка средней степени тяжести, обусловлено явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. Выражен фенотип синдрома Дауна. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, элементы потницы. Над легкими дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД – 46 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные. Систолический шум средней интенсивности над областью сердца. ЧСС – 134 удара в минуту. АД – 102/58 мм.рт.ст. Пульсация на периферических сосудах удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2,0 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное. Мочится достаточно, диурез стимулирован калийсберегающими и петлевыми диуретиками. Стул самостоятельный. Видимых отеков, пастозности нет.

В отделении проведено дополнительное обследование:

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи – без особенностей.

ЭхоКГ: левый АВ-клапан четырехстворчатый, левая створка имеет дополнительное расщепление. Клапан аорты – трехстворчатый, створки тонкие, подвижные. Правый атриовентрикулярный клапан – трех-четырёхстворчатый, створки тонкие, подвижные. Клапан легочной артерии: трехстворчатый, створки тонкие, подвижные. ДМЖП приточный типа АВК 10×16 мм, ДМПП первичный и вторичный 15×21 мм, вторичная перегородка диспластичная, тонкая, представлена только верхним краем. В полости ЛЖ две группы папиллярных мышц. Хорды верхней левой мостовидной створки не крепятся к гребню МЖП, она не разделена.

ЭКГ: ритм синусовый, с ЧСС 136-143 удара в минуту. Перегрузка правых отделов сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней не определяется. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 64 %.

Согласно вышеперечисленных данных ребенку выставлен диагноз: Situs solitus. ВПС: общий открытый атриовентрикулярный канал, тип С по Раствелли. Умеренная недостаточность общего атриовентрикулярного клапана. Вторичный ДМПП. Высокая легочная гипертензия. II функциональный класс по Ross. Синдром Дауна. Задержка темпов физического и моторного развития. Рахит I степени.

В возрасте 6 месяцев ребенку проведена радикальная коррекция порока с использовани-

ем модифицированной «австралийской» техники: пластика ДМЖП, пластика левого и правого атриовентрикулярного клапана, пластика ДМПП заплатой из перикарда в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии. В раннем послеоперационном периоде у ребенка отмечался ателектаз верхней доли левого легкого, перикардиотомный синдром, но на фоне проведенной интенсивной терапии к моменту выписки из отделения на 6-е сутки после операции сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки: легкие расправлены, очаговые и инфильтративные тени не определяются. Синусы плевры свободны. Корни расширены. КТИ = 54 %. Исход заболевания – улучшение по ВПС.

При выписке из кардиохирургического отделения ребенку рекомендовано динамическое наблюдение педиатра, кардиолога, кардиохирур-

га, плановое ЭхоКГ-исследование через 2 недели после выписки (контроль жидкости), повторный общий анализ крови, мочи, отвод от профилактических прививок на 6 месяцев, продолжить прием калийсберегающих диуретиков (верошпирон) и ингибиторов ангиотензипревращающего фермента (капотен) под контролем АД в течение 5 месяцев. Все указанные рекомендации родители выполняли не в полном объеме.

Таким образом, несмотря на определенные трудности ранней диагностики тяжелого врожденного порока сердца у данного пациента все же своевременная коррекция порока с использованием «австралийской» технологии позволила сохранить жизнь ребенку без тяжелых необратимых осложнений в послеоперационном периоде. Не менее важным является своевременное диспансерное наблюдение ведущих специалистов по месту жительства: педиатра, кардиолога, кардиохирурга, психоневролога.

**С.М. Максимова, С.И. Вакуленко, Н.В. Максимова, Т. Халабузарь**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА – ОБЩЕГО ОТКРЫТОГО АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО КАНАЛА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Общий открытый атриовентрикулярный канал (ООАВК) или атриовентрикулярный септальный дефект (АВСД) включает большую группу аномалий, объединенных одним анатомическим признаком: дефицитом мышечной и мембранозной атриовентрикулярной перегородки (AV-перегородки) от межпредсердного сообщения до функционально единственного желудочка. Этот порок составляет 4 % от всех ВПС. У 75 % больных с ООАВК констатируют синдром Дауна. В данной статье рассмотрен клинический случай ребенка с ООАВК, сочетающегося с синдромом

Дауна. После тщательного обследования, уточнения диагноза ребенку проведена оперативная коррекция данного порока по модифицированной «австралийской» технике. Авторы обращают внимание на трудности ранней диагностики тяжелого врожденного порока сердца.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, атриовентрикулярный канал, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, расщепление атриовентрикулярных клапанов.

**S.M. Maksimova, S.I. Vakulenko, N.V. Maksimova, T. Khalabuzar**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSTICS AND OPERATIONAL CORRECTION OF HEAVY CONGENITAL HEARTH DISEASES – COMMON OPEN ATRIOVENTICULAR CANAL IN A CHILD OF THE FIRST YEAR OF LIFE (CLINICAL CASE)**

The common open atrioventricular canal (COAVC) or atrioventricular septal defect (AVSD) includes a large group of anomalies combined by one anatomical symptom: a deficit of muscle and membranous atrioventricular septum (AV-septum) from the interatrial septum fenestration to a functional single ventricle. This defect is 4% of all congenital heart diseases. In 75% of patients with COAVC Down syndrome is noted. The clinical case of a child with COAVC, combined with Down syndrome is

described. After a thorough examination, clarification of the diagnosis, the child underwent an operative correction of this defect according to the modified "Australian" technique. The authors draw attention to the difficulties of early diagnosis of severe congenital heart disease.

**Key words:** congenital heart disease, atrioventricular canal, ventricular septal defect, interatrial septum defect, splitting of atrioventricular valves.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца. Киев: Книга «Плюс»; 2009: 247-271.
2. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Врожденные пороки сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. Том 1. Москва: Медицина; 1987: 216-300.
3. Симонова Л.З. Врожденные пороки сердца у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. Том 4 «Кардиология». Москва; 2004: 126-166.
4. Mavroudis Constantine, Backer Carl L. Pediatric Cardiac Surgery. Wiley- Blackwell; 2013: 342-354.
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. 2015. <http://www.pediatr-russia.ru>

## REFERENCES

1. Zin'kovskii M.F. Vrozhdennye poroki serdtsa. Kiev: Kniga «Plyus»; 2009: 247-271 (in Russian).
2. Belokon' N.A., Kuberger M.B. Vrozhdennye poroki serdtsa i sosudov u detei. Rukovodstvo dlya vrachei. Tom 1. Moskva: Meditsina; 1987: 216-300 (in Russian).
3. Simonova L.Z. Vrozhdennye poroki serdtsa u detei. V kn.: Lektsii po pediatrii. Tom 4 «Kardiologiya». Moskva; 2004: 126-166 (in Russian).
4. Mavroudis Constantine, Backer Carl L. Pediatric Cardiac Surgery. Wiley- Blackwell; 2013: 342-354.
5. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii pookazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam svrozhdennymi porokami serdtsa. Soyuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii. 2015. <http://www.pediatr-russia.ru> (in Russian).

УДК 616.9-053.2  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).428

**В.В. Медведева**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ЛИСТЕРИОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

В настоящее время настороженность практикующих врачей в отношении врожденного листериоза неоправданно снизилась. Отсутствует достоверная информация о распространенности листериоза. Не проводятся в должном объеме лабораторные исследования для верификации инфекции. Этиологическое значение листерий в генезе TORCH-синдрома обсуждается редко, даже в тех случаях, когда имеются типичные проявления врожденного листериоза (экзантема, лихорадка, менингит).

Листериоз зарегистрирован в 70 странах с различными климатическими условиями. В настоящее время листериоз относят к сапронозам. Основной путь инфицирования – пищевой. Люди заражаются при употреблении контаминированных продуктов питания, не подвергнутых адекватной термической обработке, особенно мяса, молока, сыров. Повышенную опасность представляют также продукты быстрого приготовления – гамбургеры, сосиски, «хот-дог», морепродукты, ранние овощи, при хранении которых в холодильнике происходит накопление листерий и даже повышение их вирулентности, после чего данное заболевание стали рассматривать как одну из важных пищевых инфекций в мире [2, 4]. В условиях мегаполисов важнейшим фактором распространения листериоза является большое число бездомных животных, частая и высокая миграция населения, в том числе детей, недостаточный уровень диагностики инфекции и высокий уровень контаминации [4, 6]. Наибольшую опасность представляет листериоз для беременных, поскольку он приводит к невынашиванию плода, мертворождению, преждевременным родам и ранней смертности новорожденных. По сравнению с другими женщинами беременные в 10 раз более восприимчивы к листериозу. Высокую частоту листериоза у беременных объясняют повышенной чувствительностью к этой инфекции мочеполовой системы женщины, особенно матки и плаценты. Помимо беременных и новорожденных, листериоз наиболее часто поражает людей с нарушением им-

мунитета, ослабленных другими предшествующими болезнями [3, 5].

В литературе нет данных о контагиозности при листериозе. Зараженный человек или носитель инфекции может быть источником только при возникновении неонатальной и перинатальной патологии. Наблюдается вертикальная передача от матери к плоду, возможно заражение новорожденного при прохождении через родовые пути. Доказаны заражения акушеров при оказании помощи новорожденным [5, 7].

Для листерий, как и для других факультативных внутриклеточных паразитов, главную роль играет клеточный иммунитет. Снижение уровня клеточного иммунитета во время беременности, особенно в поздние сроки, обуславливает повышение восприимчивости к листериозной инфекции [3, 5].

Внутриутробное инфицирование плода происходит в результате обострения (активизации) хронического латентного листериоза или острого инфицирования [2, 7].

Врожденный листериоз бывает редко. При заражении плода во время беременности, как правило, развивается острый хориоамнионит, приводящий к мертворождению или преждевременным родам, рождается недоношенный ребенок. Более 20% случаев перинатального листериоза завершаются внутриутробной гибелью плода [1, 3, 5].

Клинически при неонатальном листериозе выделяют раннюю (в течение 5 дней) и позднюю атаку инфекции (в течение 1-4 нед.), причем поздняя атака инфекции имеет лучший прогноз (10% смертности). В целом при врожденном листериозе умирает 50% детей, часто в течение нескольких минут или часов после рождения [5, 7].

Листериоз с ранним началом как результат внутриутробной инфекции проявляется чаще

в 1-2-е сутки после рождения в форме сепсиса, сопровождающегося образованием специфических гранул в различных органах (септико-гранулематозная форма), что обычно сочетается с низким весом при рождении, акушерскими осложнениями и материнским инфицированием. Внутриутробная инфекция может вызывать тяжелую гранулематозную интерстициальную пневмонию с высокой летальностью (результат аспирации инфицированной амниотической жидкости). Летальность достигает 50% [1, 5, 7].

Листерииоз с поздним началом развивается в среднем через 10-12 дней после рождения и протекает, как правило, в форме менингита. Эта форма является результатом заражения ребенка при прохождении через контаминированные родовые пути, а также характерна при внутрибольничных вспышках листериоза в родильных домах. Летальность при листериозном менингите составляет 25% [3, 5, 7].

Внутриутробное инфицирование листериями нередко приводит к выкидышам, антенатальной гибели плода, преждевременным родам, порокам развития плода, а также серьезным инфекционно-воспалительным поражениям различных органов и систем.

В Донецком регионе эпидемический процесс листериозной инфекции характеризуется спорадическими случаями, за 2018-2019 гг. было зарегистрировано два случая листериоза у детей, один из которых закончился летальным исходом от септической формы листериоза.

В нашей практике за короткий период времени (1 год) мы столкнулись с двумя случаями листериоза новорожденных. Для подтверждения вышеизложенного представляем первое клиническое наблюдение развития врожденного листериоза у новорожденного ребенка.

Ребенок К. родился от первой беременности в гестационном возрасте 31-32 нед, в результате преждевременных родов, масса тела – 1950 г, длина тела – 46 см, окружность головы – 30 см, окружность груди – 26 см. Оценка по шкале Апгар – 5-6 баллов. Из акушерского анамнеза известно, что женщина, 22-х лет, проживала в сельской местности, перенесла во время беременности: пиелонефрит в 27 недель, отеки беременных, ОРЗ с фебрильной лихорадкой, хориоамнионит в 32 недели, плацентит, лейкоцитоз и повышение СОЭ в анализе крови на 20 неделе беременности, в околоплодных водах выделена *Listeria monocitogenes* 107. Роженица переведена в инфекционное отделение ЦГКБ №1 г. Донецка, где выставлен диагноз: смешанная инфекция (листерииоз, иерсиниоз). Ретроспективно было уточнено, что во время беременности

мать ребенка употребляла яйца в сыром виде и некипяченое молоко.

Состояние ребенка с момента рождения крайне тяжелое. Отмечались отечность век, серозно-гнойное отделяемое из глаз, брадикардия, патологические апноэ до 10-15 секунд. Аускультативно: дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, печень +3 см, селезенка – у края реберной дуги. На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных был выставлен предварительный диагноз: внутриутробная инфекция, синдром дыхательных расстройств, ДН 2 ст., недоношенность. Ребенок переведен в отделение реанимации новорожденных. После результата бактериологического исследования околоплодных вод и консультации детского инфекциониста выставлен окончательный диагноз: врожденный листериоз, глазо-железистая форма, недоношенность, незрелость нейрореспираторного тракта, СДР, перинатальное поражение ЦНС, синдром угнетения. Назначенная антибактериальная, по чувствительности (меропенем парентерально, местно левомицетиновые глазные капли), и патогенетическая терапия привела к положительной динамике и выздоровлению ребенка и матери. Выявленный листериоз у новорожденного протекал в форме локализованной инфекции – конъюнктивит – и характеризовался легким течением.

Приводим второе клиническое наблюдение развития врожденного листериозного сепсиса у новорожденного ребенка. Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, срок гестации – 40 недель. Беременность протекала с повышением артериального давления, кандидозным кольпитом, с 28 недели – отеки беременной, угроза преждевременного прерывания беременности, маловодие. Безводный период – 10 часов 39 минут. Роды 1-е, срочные, путем ургентного кесарева сечения в нижнем сегменте в связи с клинически узким тазом. Масса тела ребёнка при рождении – 3250. Оценен по шкале Апгар на 7/7 баллов (в выписном эпикризе – 7/8 баллов). Контаминация на груди отца. Через 20 минут появилось стонущее дыхание, в связи с чем переведен в отделение выхаживания недоношенных новорожденных. При переводе отмечалась термоллабильность (режим кювеза), дыхательные расстройства, которые расценены как транзиторное тахипноэ. Состояние ребенка после рождения удовлетворительное. В начале 2-х суток отмечена патологическая гипербилирубинемия – 280-340 мкмоль/л по Билитесту, которая сохранялась на высоких цифрах и требовала подтверждения показателями сывороточного билирубина и трансаминаз. На шестые сутки отмечалась гипертермия. На восьмые сут-

ки ребенок выписан домой по настоянию матери. Через 2 дня состояние ухудшилось: возникло беспокойство, отказ от еды. Затем беспокойство сменилось вялостью, появилась выраженная бледность кожи, гипотермия. Бригадой скорой помощи доставлен в стационар. В стационаре состояние расценено как крайне тяжелое. Выражены признаки сердечно-сосудистой, дыхательной и церебральной недостаточности. Начата интенсивная терапия. При лабораторном исследовании крови выявлена анемия, тромбоцитопения, лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гипокоагуляция. На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии состояние не улучшалось. Сохранялась полиорганная недостаточность, клинические признаки ДВС-синдрома. Через 5 часов после госпитализации наступила смерть ребенка. Летальный исход у новорожденного был обусловлен манифестировавшей в первые дни его жизни внутриутробной инфекцией, которая привела к поражению многих органов и систем. Это подтверждено результатами аутопсии. Распространенность патологического процесса подтверждалась многочисленными кровоизлияниями в жизненно важные органы (сердце, легкие, печень). При гистологическом исследовании обнаружены многочисленные гранулемы (листеиомы) в легких, сердце, печени, селезенке, надпочечниках, оболочках головного мозга и сосудистых сплетениях и в субэпендимальной зоне боковых желудочков, поджелудочной железе и почках. Гранулемы имели характерную для листериоза морфологию, клеточный состав которых представ-

лен макрофагальными элементами с примесью нейтрофильных лейкоцитов в центре, в отдельных гранулемах отмечались вторичные некрозы в центре гранулем. Учитывая множественность мелких гранулёмоподобных очагов коагуляционного некроза, высказано предположение о возможной листериозной этиологии заболевания. В данном случае имел место ранний гранулематозный листериозный сепсис новорожденного, который клинически не был заподозрен и установлен только после патологоанатомического и гистологического исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отсутствие специфических клинических симптомов листериоза у беременных и новорожденных привело к трудностям диагностики и тактики ведения неонатального листериозного сепсиса. Следовательно, улучшение качества диагностики и лечения листериоза позволит значительно снизить риск внутриутробного инфицирования и развития врожденной инфекции. Своевременная оценка тяжести состояния новорожденного и назначение комбинированной антибиотикотерапии, полусинтетических пенициллинов и аминогликозидов, с переходом в дальнейшем на препараты согласно чувствительности листерий, значительно снизит летальность от листериозного сепсиса. Данная информация должна приниматься во внимание при дородовом наблюдении беременных и ведении новорожденных группы риска по реализации листериозной инфекции.

**В.В. Медведева**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ЛИСТЕРИОЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В данной статье представлены клинические особенности листериозной инфекции новорожденных. В качестве примера предложены два случая наблюдения из практики врожденного листериоза. Оба клинических случая объединяются отсутствием настороженности врачей по поводу листериозной инфекции. Данная информация должна приниматься во внимание при дородовом наблюдении беременных и ведении новорожденных группы риска по реализации ли-

стериозной инфекции. Приведенные данные о листериозе новорожденных позволят врачам практического здравоохранения обратить особое внимание на своевременную профилактику, диагностику и лечение данной патологии.

**Ключевые слова:** врожденный листериоз, новорожденные, неонатальная смертность, внутриутробное инфицирование, летальность.

V.V. Medvedeva

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**MODERN FEATURES OF CONGENITAL LISTERIOSIS  
(CLINICAL CASE)**

The clinical features of listeria infection of newborns are presented in the given article. As an example, two cases of observation from the practice of congenital listeriosis are suggested. Both clinical cases are combined by the lack of doctors' alertness about listeria infection. This information should be taken into account during antenatal care of pregnant women and the management of

newborns at risk for the implementation of listeria infection. The data on listeriosis of newborns will allow the doctors of practical healthcare to pay special attention to the timely prevention, diagnosis and treatment of this pathology.

**Key words:** congenital listeriosis, newborns, neonatal mortality rate, intrauterine infection, lethality.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кан Н.Е., Ордзжоникидзе Н.В. Современные представления о внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2004; 6: 3-5.
2. Кареткина Г.Н. Листерииоз. *Лечащий врач*. 2009; 9: 42-47.
3. Нафеев А.А., Тетерина Н.Г., Харитонов В.М. и др. Листерииоз как проявление внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2005; 1: 50-51.
4. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. М.: Медицина для всех; 2002. 200.
5. Честнова Т. В. Диагностика листериоза у новорожденных. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001; 3: 45-47.
6. Чистенко Г.Н., Дронина А.М., Бандацкая М.И. Листерииоз: этиология, эпидемиология, профилактика. *Мир медицины*. 2015; 3: 2-5.
7. Харит И.О., Фарбер Н.А., Мурзина Э.А. и др. Листерииоз плода и новорожденного. *Педиатрия*. 1979; 1: 24-30.

**REFERENCES**

1. Kan N.E., Ordzhonikidze N.V. Sovremennyye predstavleniya o vnutritrobnnoi infektsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004; 6: 3-5 (in Russian).
2. Karetkina G.N. Listerioz. *Lechashchii vrach*. 2009; 9: 42-47 (in Russian).
3. Nafeev A.A., Teterina N.G., Kharitonov V.M. i dr. Listerioz kak proyavlenie vnutritrobnnoi infektsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005; 1: 50-51 (in Russian).
4. Tartakovskii I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. Listerii: rol' v infektsionnoi patologii cheloveka i laboratornaya diagnostika. M.: Meditsina dlya vseh; 2002. 200 (in Russian).
5. Chestnova T. V. Diagnostika listerioza u novorozhdennykh. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2001; 3: 45-47 (in Russian).
6. Chistenko G.N., Dronina A.M., Bandatskaya M.I. Listerioz: etiologiya, epidemiologiya, profilaktika. *Mir meditsiny*. 2015; 3: 2-5 (in Russian).
7. Kharit I.O., Farber N.A., Murzina E.A. i dr. Listerioz ploda i novorozhdennogo. *Pediatriya*. 1979; 1: 24-30 (in Russian).

УДК 616-089:378.147+004  
DOI: 10.26435/UC.V0I1(34).514

**А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, М.В. Соколов, И.К. Ельский, А.К. Мединцева**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ОПЫТ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В ПРОСВЕТ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО КАНАЛА**

Проблема острых кровотечений в просвет пищеварительного канала (ОКППК) остается сложной и до конца не решенной. Несмотря на достижения современной медицины, результаты лечения больных с ОКППК желают лучшего.

Высокой остается летальность при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением, особенно у лиц старческого возраста и у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (до 40%), а также после операций по поводу раннего рецидивного кровотечения (до 20%). При кровотечениях вследствие синдрома лимфопортальной гипертензии летальность достигает 60%.

Значительно увеличилось число пациентов, постоянно принимающих по медицинским показаниям антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина) и антиагреганты. Неконтролируемый и необоснованный прием нестероидных противовоспалительных препаратов ведет к увеличению числа больных с острыми медикаментозными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, а также к увеличению числа больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной кровотечением.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ результатов лечения больных в специализированном центре по лечению пациентов с ОКППК, изучение вопросов лечебной тактики и путей ее оптимизации у больных с ОКППК.

Для достижения поставленной цели проанализированы результаты лечения 3469 больных с ОКППК, которые находились на стационарном лечении в центре по лечению острых кровотечений в просвет пищеварительного канала г. Донецка в период с 2014 по 2018 гг.

### **СТРУКТУРА ОКППК**

Специализированный центр по лечению больных с ОКППК был организован в 1981 году на базе Коммунального учреждения «Централь-

ная городская клиническая больница № 16 г. Донецка». Основной нозологической единицей, осложненной острым кровотечением, на протяжении 30 лет оставалась язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Традиционно, пациенты с кровотечением из острых язв и эрозий, равно, как и больные с синдромом Мэллори-Вейсса по количеству госпитализированных с ОКППК занимали второе место. В последние десять лет нозологическая структура заболеваний, осложненных ОКППК изменяется, и на первое место выходит категория больных с неязвенными кровотечениями, у которых источником геморрагии являются острые эрозивно-язвенные поражения различной локализации. Наиболее частые причины ОКППК за период 2014-2018 гг. представлены в таблице (см. табл.).

### **ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА**

Главными задачами врача при ОКППК являются: оценка тяжести общего состояния пациента, своевременная диагностика источника кровотечения, достижение надежного локального гемостаза, одновременная коррекция гиповолемических нарушений, лечение основного и сопутствующих заболеваний. Указанный комплекс мероприятий предусматривает изначально мультидисциплинарный подход с участием следующих специалистов: хирурга, врача-эндоскописта, анестезиолога, врачей смежных врачебных специальностей.

#### **Лечебная тактика при язвенных ОКППК**

Лечебная тактика у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки основывается на достижении эндоскопического гемостаза и оценке степени риска рецидива кровотечения. Наиболее эффективным считается трехкомпонентный эндоскопический гемо-

Таблица.

Структура ОКППК в 2014-2018 гг.

Причина ОКППК	Абс.	%
Язвенная болезнь желудка и ДПК	1447	41,7
Острые эрозивно-язвенные поражения	602	17,4
Синдром лимфопортальной гипертензии	486	14
Синдром Мэллори-Вейсса	380	11
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	155	4,5
Опухоли ободочной кишки	125	3,6
Прочие	157	4,5
Злокачественные опухоли и полипы желудка	117	3,4
Всего больных с ОКППК	3469	100

стаз, предусматривающий сочетание трех методов воздействия на источник кровотечения – один из видов коагуляции, инъекционный гемостаз и нанесение пленкообразующих препаратов на источник кровотечения.

ОКППК при язвенной болезни трактуется, как пик обострения заболевания, в связи с чем с момента госпитализации больных в ОАИТ в комплексе медикаментозного лечения обязательно проводится перманентная антисекреторная терапия. Эндоскопические мероприятия по профилактике рецидива кровотечения, согласно оценке степени риска возможного рецидива кровотечения из язвы желудка или ДПК, выполняются каждые 4-8 или 12 часов. Это означает, что задача эндоскописта и анестезиолога состоит в трансформации состояния источника кровотечения от Forrest I-II к Forrest III, не допустив рецидива кровотечения.

Если до 2014 года препаратом выбора для проведения антисекреторной терапии был ингибитор протонной помпы (ИПП), который вводили внутривенно, то с 2014 года мы отказались от применения ИПП и преимущественно используем блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, а в ряде случаев – селективные М-холинолитики или сочетание препаратов разных групп. При этом частота рецидива кровотечения из язв желудка и ДПК не изменилась и составляет 5,9%. Современные препараты из группы системных гемостатических, относящихся к факторам свертывания крови, такие, как Октаплекс® (Octaplex) и НовоСэвен® (NovoSeven®) нами в период военного времени не использовались.

С язвенной болезнью желудка и ДПК получали лечение 1447 больных. Возраст больных от 15 до 92 лет. Консервативная терапия проводилась 1353 пациентам. Оперированы 94 (6,5%) паци-

ента. После операций смертельные случаи зафиксированы у 5 больных. Послеоперационная летальность составила 5,3%. Общая летальность - 6,9%. Причинами смерти после операций явились: несостоятельность швов дуоденопластики – 2, тяжелый инфицированный некротический панкреатит – 1, острый инфаркт миокарда -1, ТЭЛА – 1. Все умершие оперированы на высоте рецидивного кровотечения.

#### Лечебная тактика при неязвенных ОКППК

С неязвенными кровотечениями на стационарном лечении находилось 2022 пациента. Возраст больных варьировал от 17 до 93 лет. Среди них больные циррозом печени и синдромом лимфопортальной гипертензии – 486. Один пациент оперирован, выписан с улучшением. Умерло 212 больных. Общая летальность среди больных с лимфопортальной гипертензией составила 43%. Все умершие имели декомпенсированный класс функционального состояния печени (класс С по Child-Pugh). 128 (64%) умерших пациентов уже имели в анамнезе кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка. Среди умерших 52 (24,5%) пациента были инфицированы ВИЧ, гепатитом В и С. На высоте рецидивного кровотечения скончались 40 больных, во всех других случаях смерть последовала от прогрессирующей полиорганной недостаточности с преобладаем печеночно-почечной после остановки кровотечения спустя 3-5 суток от госпитализации. К основным мероприятиям по остановке кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка относили: эндоскопический гемостаз, постановка зонда Блэкмора, антисекреторная терапия.

Количество больных циррозом печени с синдромом лимфортальной гипертензии и кровотечением из варикозных вен желудка и пище-

вода имеет неуклонную тенденцию к возрастанию (38 умерших больных в 2014 году и 47 умерших в 2018 году), причем возрастает удельный вес пациентов, инфицированных гепатитами В и С. Подавляющее большинство из них антиретровирусную терапию до возникновения кровотечения не получали.

С острыми язвами и эрозиями, осложненными кровотечением, за 2014-2018 гг. в клинике находилось на лечении 602 пациента. Лечебная тактика основана на ранней (в первый час при обращении, если источник кровотечения подозревается в верхнем отделе пищеварительного канала) эндоскопической верификации источника кровотечения, эндоскопическом гемостазе, полном клиническом и лабораторном обследовании пациента с выявлением причины образования острых язв и эрозий, терапии фоновых заболеваний. Наиболее частыми агентами в возникновении острых язв и эрозий явился неконтролируемый прием пациентом лекарственных препаратов. Основную группу агрессивных препаратов составили нестероидные противовоспалительные, салицилаты и, в меньшей степени, кортикостероиды.

В последние 10 лет появилась и возрастает в своем удельном весе категория больных, постоянно принимающих препараты непрямого антикоагулянтного действия, что обусловлено увеличением числа больных, перенесших рентген-эндосвакулярные хирургические вмешательства с эндопротезированием, протезирующие операции на сердце и магистральных сосудах, введением не прямых антикоагулянтов в протоколы лечения больных с постоянными формами сердечных аритмий и аортальными аневризмами. Однако, рекомендуемый врачом контроль МНО, большинством пациентов не соблюдается.

Так, на лечении с кровотечением из острых язв и эрозий в нашей клинике находились пациенты со значением МНО на момент госпитализации 8,0 – 12,0. Желудочное кровотечение из множества острых язв желудка у двух таких больных сочеталось с формированием абдоминальных спонтанных гематом. В одном случае гематома локализовалась в зоне подвздошного сегмента орто-бедренного протеза, установленного за 1 год до обращения пациента. В условиях полного отсутствия официальных препаратов, включающих факторы свертывания крови, в комплекс инфузионной терапии включали свежемороженную плазму, криопреципитат, транексамовую кислоту, тромбоцитарные аггранты с обязательной отменой антикоагу-

лянта. Ни одного летального исхода у этой категории больных не было.

С синдромом Мэллори-Вейсса на стационарном лечении находилось 313 больных. Лечебная тактика оставалась традиционной – эндоскопический гемостаз, антисекреторная терапия с базовым препаратом из группы блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Эндоскопический гемостаз был эффективным в 98% случаев. Рецидивы кровотечения при множественных или при глубоких протяженных (от 3 до 4,5 см) разрывах слизистой кардии останавливали постановкой зонда Блэкмора. Оперированных больных с синдромом Мэллори-Вейсса нет.

За последние 10 лет увеличилось и имеет устойчивую тенденцию к росту число больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной кровотечением [3] Средний возраст больных, госпитализированных за эти пять лет составил – 62±7,5. Всего на стационарном лечении находилось 133 пациента. Женщины преобладают – 91%. У 62 (47%) пациентов дивертикулярная болезнь диагностирована впервые. Лечебная тактика так же основана на ранней верификации источника кровотечения.

При наличии клинических признаков кровотечения из нижних отделов пищеварительного тракта в любом случае диагностическую программу необходимо начинать с исключения источника кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта. Ректороманоскопия в первые часы от момента госпитализации, как правило, малоинформативна, часто ее не удается выполнить выше 15-18 см из-за поступления крови из вышележащих отделов кишки. Скорее она носит дифференциально-диагностический характер с целью исключения другой органической патологии прямой кишки. Такие больные, как правило, госпитализируются в ОАИТ. Методом остановки кровотечения является клизма с суспензией сульфата бария – т.н. «бариевая заглушка». Метод оказался эффективным у 121 (91%) пациента. Рецидивы кровотечения отмечены у пациентов с хронической печеночной недостаточностью и у пациентов с хроническим приемом антикоагулянтов. Интенсивная терапия, направленная на нормализацию свертывающей системы крови и повторная «бариевая заглушка» оказались эффективными. Колоноскопия выполнялась на 6-7 сутки после остановки кровотечения. Тотальный дивертикулез ободочной кишки выявлен у 8 (6%) пациентов, множественный дивертикулез левой половины ободочной кишки у 99 больных (74,5%), единичные (не более 5) дивертикулы сигмовидной кишки – у 26 (19,5%). По поводу продолжающегося кро-

вотечения из дивертикулов ободочной кишки оперированных больных нет. Анамнестически было установлено, что 117 (88%) пациентов короткое или продолжительное время перед началом кровотечения принимали салицилаты или нестероидные противовоспалительные препараты.

Известны более 180 заболеваний, осложняющихся кровотечением в просвет пищеварительного тракта. С язвенными источниками кровотечения оперированы 28 больных. Среди них: пациенты с кровотечением из дивертикула Меккеля – 4, с подпеченочной портальной гипертензией – 3, с опухолями желудка – 8, с опухолями ободочной кишки – 8, полипами желудка – 5. Скончались 2 пациента после операций по поводу кровоточащих опухолей ободочной кишки. Причиной летальных исходов послужила крайне тяжелая острая кровопотеря.

## ВЫВОДЫ

В структуре заболеваний, осложненных кровотечением в просвет пищеварительного тракта, язвенные кровотечения занимают лидирующую позицию.

Укоренившееся мнение об исключительной эффективности препаратов группы ингибито-

ров протоновой помпы с целью проведения антисекреторной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, на наш взгляд, преувеличено. Использование препаратов группы блокаторов H-2 гистаминовых рецепторов не привело к увеличению числа рецидивов кровотечения после эндоскопического гемостаза.

При отсутствии официальных препаратов, относящихся к системным гемостатическим средствам, включающих факторы свертывания крови при лечении больных с кровотечением из острых язв и эрозий, длительно принимающих непрямые антикоагулянты, эффективными остаются эндоскопический гемостаз, донорская плазма, криопреципитат, транексамовая кислота, тромбоцитарные агреганты.

С увеличением числа больных с кровотечением в просвет пищеварительного канала т.н. язвенной этиологии, современная организация специализированного центра по лечению такой категории больных должна базироваться в многопрофильных медицинских учреждениях, оснащенных рентген-эндоваскулярной операционной. Такой подход позволит улучшить результаты лечения больных с синдромом лимфопортальной гипертензии.

*А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, М.В. Соколов, И.К. Ельский, А.К. Мединцева*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк.*

## ОПЫТ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В ПРОСВЕТ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО КАНАЛА

Проблема острых кровотечений в просвет пищеварительного канала (ОКППК) остается сложной и до конца не решенной. В статье рассмотрены структура ОКППК, методы и результаты лечения больных, нахо-

дящихся на лечении в КУ «ЦГКБ № 16 г. Донецка» в период с 2014 по 2018 гг.

**Ключевые слова:** язвенные кровотечения, язвенные кровотечения, эндоскопический гемостаз.

*A.A. Vasiliev, N.L. Smirnov, M.V. Sokolov, I.K. Yelskiy, A.K. Medintseva*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

## THE WORK EXPERIENCE OF THE SPECIALIZED CENTER FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE BLEEDING IN LUMEN OF THE DIGESTIVE CHANNEL

The problem of acute bleeding in the lumen of the digestive channel remains complex and not fully resolved. The article describes the structure of diseases, complicated by bleeding in the lumen of digestive channel, meth-

ods and results of treatment patients in the period from 2014 to 2018.

**Key words:** ulcerative bleeding, non-ulcerative bleeding, endoscopic hemostasis.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратенко П.Г. Смирнов Н.Л. Раденко Е.Е. Острое кровотечение в просвет органов пищеварительного канала: Практическое руководство. Донецк; 2006. 420.
2. Forrest J., Finlayson N., Sherman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974; 11: 395-397.
3. Strate L., Galnek I. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 2016; 111 (4): 459-474.

#### REFERENCES

1. Kondratenko P.G. Smirnov N.L. Radenko E.E. Ostroe krovo-techenie v prosvet organov pishhevaritel'nogo kanala: Prakticheskoe rukovodstvo. Donetsk; 2006. 420. (in Russian).
2. Forrest J., Finlayson N., Sherman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet. 1974; 11: 395-397.
3. Strate L., Galnek I. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 2016; 111 (4): 459-474.

УДК 61+159 – 054.68 – 057.875 (477.61)  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).389

Я.П. Шатохина, Е.М. Никонова

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск

## МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ, ВРЕМЕННО ПРЕБЫВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ Г. ЛУГАНСКА

В последние годы значительно возросли темпы миграционных процессов, все больше приобретая транснациональный характер. По последним данным статистики глобальной миграции ООН, число мигрантов с 2000 года в мире увеличилось и насчитывает 232 миллиона. Большая часть мигрантов перебралась в другие страны легальным путем [8].

В Целях устойчивого развития (Цель 10.7 ЦУР ООН) задекларирована необходимость «Содействовать упорядоченной, безопасной, законной и ответственной миграции и мобильности людей, в том числе с помощью проведения спланированной и хорошо продуманной миграционной политики» [7].

Напомним, что юридически согласованного определения не существует, однако ООН определяет мигранта как «лицо, проживающее в чужой стране в течение более одного года, независимо от причин миграции (добровольных или недобровольных) и методов миграции (легальных или нелегальных)» [2].

Глобализация и растущая академическая мобильность в сфере высшего образования предъявляют особые требования к качеству и гибкости образовательных услуг в вузах. Международный студенческий обмен является сегодня одним из направлений развития не только политического, но и образовательного пространства [1, 12, 13]. В 2007-2014 гг. по линии миграционного обмена прирост населения за счет иностранных студентов, временно пребывающих на территории Луганска и обучающихся в Государственном учреждении «Луганский государственный медицинский университет», ежегодно обновлялся и составлял более 2 тыс. человек, представляющих более 60 стран. При этом около 30% иностранных студентов прибыло из Нигерии, 50% – из Республики Индия и только 1% – из Российской Федерации (РФ). При этом около 30% иностранных студентов составили граждане Нигерии, 50% – Республики Индия и только

1% – Российской Федерации (РФ). Возможность обучения за границей для представителей студенческого сообщества – шанс получить качественное образование и расширить социокультурные рамки повседневной жизни [1, 12, 13].

Программы международного студенческого обмена стали неотъемлемой частью масштабного процесса – повышения культурно-исторической грамотности молодежи разных стран, поэтому вопросы адаптации в инокультурной среде и адаптивный потенциал иностранных студентов стали предметом изучения многих социальных программ. Полученные результаты (или данные) свидетельствуют о том, что основная проблема, с которой сталкиваются иностранные студенты, – пребывание в неродной среде, поэтому они вынуждены тратить психологические и другие ресурсы на адаптацию к ней, что сопровождается комплексом социальных, психологических и медицинских проблем. Известно, что получение образования связано с высоким уровнем стрессогенности и расстройствами здоровья, а это может привести к деформации личности, негативной перестройке системы нравственных ценностей будущего специалиста [5, 6, 9, 15].

В связи с военно-политическим кризисом на юго-востоке Украины, в 2016-2018 гг. по линии миграционного обмена прирост населения Луганска за счет иностранных студентов снизился, иностранных граждан, временно пребывающих на территории Луганска, насчитывалось менее 1000, причем более 70% – это долгосрочные мигранты из РФ, остальные 30% – из стран Ближнего Востока и Южной Азии, в частности Ирана, Ливии, Сирии и др.

Проблема медико-психологических последствий локальных войн и вооруженных конфликтов в настоящее время относится к значимым

для оценки уровня здоровья населения. Мирные жители, в том числе иностранные студенты, подвержены посттравматическим стрессовым расстройствам (ПТСР), которые сопровождаются комплексом социально-психологических и медицинских проблем, и входят в группу риска. Психические и поведенческие расстройства распространены во всем мире и, по данным одного из исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которым была охвачена 21 страна, 16,2% опрошенных испытали на себе последствия войны; 3,6% населения Земли страдало от посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Состояние боевого стресса во время военных действий переносят не только непосредственные участники войны, но и мирное население, проживающее на территории, где военные действия проходят [3].

Успешная адаптация прибывших на обучение иностранных студентов неразрывно связана с возможностью оптимизации социокультурной и медицинской помощи, что определяет их медико-психологическое благополучие. В связи с этим в Луганске создана специализированная медицинская служба социально-психологической адаптации населения, обучающая иностранных студентов основам психологической грамотности, использованию со-

временных психотехнологий в выработке оптимального взаимодействия личности и среды обитания. Сотрудники службы медицинского и психологического профиля, специально подготовленные для работы с пострадавшими от тяжелого стресса, оказывают комплексную и профессиональную медико-психологическую помощь иностранным студентам.

Особенностью временного пребывания иностранных студентов на территории Луганска и обучения в Государственном учреждении «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» является постоянная подверженность организма комплексным мультистрессорным психологическим, социальным, техногенным воздействиям, что усиливает их отрицательное влияние на здоровье иностранцев. Описание особенностей симптомокомплекса посттравматических реакций у иностранных студентов может использоваться как дополнительный критерий оценки степени тяжести вреда здоровью [10, 11].

Таким образом, актуальным на сегодняшний день является своевременное и профессиональное медико-психологическое сопровождение иностранных студентов, что позволяет предотвратить развитие всевозможных психических и поведенческих расстройств.

**Я.П. Шатохина, Е.М. Никонова**

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск*

#### **МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ, ВРЕМЕННО ПРЕБЫВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ Г. ЛУГАНСКА**

В статье описывается влияние миграционных процессов на здоровье иностранных студентов, прибывших на обучение в Луганск. Находясь в инокультурной среде, они вынуждены тратить психологические и другие ресурсы на адаптацию. Кроме того, в связи с военно-политическим кризисом на юго-востоке Украины возникла проблема медико-психологических последствий локальных войн и вооруженных конфликтов. Мирные жители, в том числе иностранные студенты, подвержены посттравматическим стрессовым

расстройствам (ПТСР), которые сопровождаются комплексом социально-психологических и медицинских проблем, и входят в группу риска.

Своевременное и профессиональное медико-психологическое сопровождение иностранных студентов позволяет предотвратить развитие психических и поведенческих расстройств.

**Ключевые слова:** иностранные студенты, адаптация, ПТСР, медико-психологическая помощь.

**Ya.P. Shatokhina, H.M. Nikonova**

*SI LPR «St. Luke Lugansk State Medical University», Lugansk*

#### **MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE TO FOREIGN STUDENTS, TEMPORARILY RESIDING IN LUGANSK**

The article describes the impact of migration on the health of foreign students who have arrived to study in Lugansk. Being in a foreign culture, they have to spend

psychological and other resources for adaptation. In addition, in connection with the current events of the military-political crisis in the south-east of Ukraine, there is

a problem of medical and psychological consequences of local wars and armed conflicts. Civilians, including foreign students, are at risk of occurrence “post-traumatic stress disorder” (PTSD), which is accompanied by a complex of social and psychological as well as medical prob-

lems. Timely and professional medical and psychological assistance to foreign students helps prevent the development of mental and behavioral disorders.

**Key words:** foreign students, adaptation, PTSD, medical and psychological assistance.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байденко В.И. (ред.) Основные тенденции развития высшего образования: глобальные и болонские изменения. М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов; 2010. 352.
2. Беженцы и мигранты. Определения. URL: <https://refugeemigrants.un.org/ru/definitions> (дата обращения: 07.05.2019).
3. ВОЗ выпускает руководство о помощи в области психического здоровья после травмы. URL: [https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma\\_mental\\_health\\_20130806/ru/](https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma_mental_health_20130806/ru/) (дата обращения: 07.10.2019).
4. Краснов В.Н. Психиатрия катастроф и чрезвычайных ситуаций и ее развитие в последние десятилетия. Медицина катастроф. 2009; 3: 20-21.
5. Кузнецова И.Б., Мухарямова И.Б., Вафина Г.Г. Здоровье мигрантов как социальная проблема. Казанский медицинский журнал. 2013; 94 (3): 367-372.
6. Нифонтова Т.А. Взаимосвязь ценностных ориентаций, качества жизни и состояния здоровья студентов педагогических специальностей. Высшая школа. 2008; 11: 37-40.
7. Осуществление целей устойчивого развития в регионе СПЕКА: специальная программа ООН для экономик центральной азии (СПЕКА). Двенадцатая сессия Руководящего совета СПЕКА. 6 декабря 2017 г. Душанбе, Таджикистан; 2017: 58. URL: [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/SPECA/documents/gc/session12/UNECE\\_Study\\_GC\\_Russian.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/SPECA/documents/gc/session12/UNECE_Study_GC_Russian.pdf) (дата обращения: 07.05.2019).
8. Статистика международной миграции. Практическое руководство для стран Восточной Европы и Центральной Азии. Женева, ООН; 2011: 104. URL: [https://www.unece.org/.../RUS\\_International\\_Migration\\_Statistics\\_Practical\\_Guide.pdf](https://www.unece.org/.../RUS_International_Migration_Statistics_Practical_Guide.pdf) (дата обращения: 07.05.2019).
9. Сухова А.Н. Гендерные различия в адаптации иностранных студентов: теоретические и практические аспекты. Экономическая социология и психология; 2013: 53-59. URL: [https://womaninrussiansociety.ru/wp-content/uploads/2013/11/2013\\_2\\_sukhova.pdf](https://womaninrussiansociety.ru/wp-content/uploads/2013/11/2013_2_sukhova.pdf) (дата обращения: 01.10.2019)
10. Ткаченко А.А., Яковлева Е.Ю. Методологические принципы судебно-экспертной оценки степени тяжести вреда здоровью в виде психического расстройства. Российский психиатрический журнал. 2008; 4: 15-20.
11. Цыганков Б.Д., Тюнева А. И., Билим А.И. Психические расстройства у жертв насилия и их медико-психологическая коррекция. М.: Медицина; 2006. 174.
12. Davidson, J.R.T. Trauma: The Impact of Post-Traumatic Stress Disorder. Journal of Psychopharmacology. 2000; 14 (2): 5-12.
13. Otlu F. N. College Adjustment of International Students: the Role of Gender, Acculturative Stress, Coping Skills, Cultural Distance, and Perceived Social Support; 2010: 103. URL: <http://etd.lib.metu.edu.tr/upload/12612769/index.pdf> (дата обращения: 07.05.2019).
14. The Bologna Process 2020. The European Higher Education Area in the new decade. Communique of the Conference of European Ministers Responsible for Higher Education: Leuven and Louvain-la-Neuve. 2009, April 28-29; 2010. URL: [http://www.ond.vlaanderen.be/hogeronderwijs/bologna/conference/documents/Leuven\\_Louvain-la-Neuve\\_Communique%20A9\\_April\\_2009.pdf](http://www.ond.vlaanderen.be/hogeronderwijs/bologna/conference/documents/Leuven_Louvain-la-Neuve_Communique%20A9_April_2009.pdf) (дата обращения: 07.05.2019).
15. The New Dynamics of Higher Education and Research for Societal Change and Development. 2009 World Conference

## REFERENCES

1. Baidenko V.I. (red.) Osnovnyye tendentsii razvitiya vysshogo obrazovaniya: global'nye i bolonskie izmeneniya [The main trends in the development of higher education: global and Bologna changes]. Moscow: Issledovatel'skii tsentr problem kachestva podgotovki spetsialistov; 2010: 352 (in Russian).
2. Bezhentsy i migranty. Opredeleniya [Refugees and migrants. Definitions]. Available at: <https://refugeemigrants.un.org/ru/definitions> (accessed: 07.05.2019) (in Russian).
3. VOZ vypuskaet rukovodstvo o pomoshchi v oblasti psikhicheskogo zdorov'ya posle travmy [WHO issues guidance on mental health care after injury]. Available at: [https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma\\_mental\\_health\\_20130806/ru/](https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/trauma_mental_health_20130806/ru/) (accessed: 07.10.2019) (in Russian).
4. Krasnov V.N. Psikhatriya katastrof i chrezvychainykh situatsii i ee razvitie v poslednie desyatiletia [Psychiatry of disasters and emergencies and its development in recent decades]. Meditsina katastrof; 2009; 3: 20-21 (in Russian).
5. Kuznetsova I.B., Mukharyamova I.B., Vafina G.G. Zdorov'e migrantov kak sotsial'naya problema [Health of migrants as a social problem]. Kazanskii meditsinskii zhurnal; 2013; 94 (3): 367-372 (in Russian).
6. Nifontova T.A. Vzaimosvyaz' tsnnostnykh orientatsii, kachestva zhizni i sostoyaniya zdorov'ya studentov pedagogicheskikh spetsial'nostei [Interrelation of value orientations, quality of life and health status of students of pedagogical specialties]. Vysshaya shkola; 2008; 11: 37-40 (in Russian).
7. Osushchestvlenie tselei ustoichivogo razvitiya v regione SPEKA: spetsial'naya programma OON dlya ekonomik tsentral'noi azii (SPEKA). Dvenadtsataya sessiya Rukovodyashchego soveta SPEKA. 6 dekabrya 2017 g. Dushanbe, Tadjikistan; 2017: 58. URL: [https://www.unece.org/fileadmin/DAM/SPECA/documents/gc/session12/UNECE\\_Study\\_GC\\_Russian.pdf](https://www.unece.org/fileadmin/DAM/SPECA/documents/gc/session12/UNECE_Study_GC_Russian.pdf) (data obrashcheniya: 07.05.2019). (in Russian).
8. Statistika mezhdunarodnoi migratsii. Prakticheskoe rukovodstvo dlya stran Vostochnoi Evropy i Tsentral'noi Azii. [Statistics of international migration. A Practical Guide for Eastern Europe and Central Asia.]. Geneva, UN; 2011: 104. Available at: [https://www.unece.org/.../RUS\\_International\\_Migration\\_Statistics\\_Practical\\_Guide.pdf](https://www.unece.org/.../RUS_International_Migration_Statistics_Practical_Guide.pdf) (accessed: 07.05.2019) (in Russian).
9. Sukhova A.N. Gendernye razlichiya v adaptatsii inostrannykh studentov: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. [Gender differences in the adaptation of foreign students: theoretical and practical aspects]. Ekonomicheskaya sotsiologiya i psikhologiya; 2013: 53-59. Available at: [https://womaninrussiansociety.ru/wp-content/uploads/2013/11/2013\\_2\\_sukhova.pdf](https://womaninrussiansociety.ru/wp-content/uploads/2013/11/2013_2_sukhova.pdf) (accessed:01.10.2019). (in Russian).
10. Tkachenko A.A., Yakovleva E.Yu. Metodologicheskie printsipy sudebno-ekspertnoi otsenki stepeni tyazhesti vreda zdorov'yu v vide psikhicheskogo rasstroistva [Methodological principles of forensic evaluation of the severity of injury in the form of mental disorder]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal; 2008; 4: 15-20 (in Russian).
11. Tsygankov B.D., Tyuneva A. I., Bilim A.I. Psikhicheskie rasstroistva u zhertv nasiliya i ikh mediko-psikhologicheskaya korrektsiya [Mental disorders in victims of violence and their medical and psychological correction]. Moscow: Meditsina; 2006: 174 (in Russian).

on Higher Education: UNESCO, Paris, 5-8 July 2009. COMMUNIQUE; 2010. URL: [http://www.unesco.org/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/ED/ED/pdf/WCHE\\_2009/FINAL%20COM\\_MUNIQUE%20WCHE%202009.pdf](http://www.unesco.org/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/ED/ED/pdf/WCHE_2009/FINAL%20COM_MUNIQUE%20WCHE%202009.pdf) (дата обращения: 23.11.2018)

12. Davidson, J.R.T. Trauma: The Impact of Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Psychopharmacology*; 2000; 14 (2): 5-12.
13. Otlu F. N. College Adjustment of International Students: the Role of Gender, Acculturative Stress, Coping Skills, Cultural Distance, and Perceived Social Support; 2010:103. Available at: <http://etd.lib.metu.edu.tr/upload/12612769/index.pdf> (accessed: 07.05.2019).
14. The Bologna Process 2020. The European Higher Education Area in the new decade. Communique of the Conference of European Ministers Responsible for Higher Education: Leuven and Louvain-la-Neuve. 2009, April 28-29.; 2010. Available at: [http://www.ond.vlaanderen.be/hogeronderwijs/bologna/conference/documents/Leuven\\_Louvain-la-Neuve\\_Communicu%C3%A9\\_A9\\_April\\_2009.pdf](http://www.ond.vlaanderen.be/hogeronderwijs/bologna/conference/documents/Leuven_Louvain-la-Neuve_Communicu%C3%A9_A9_April_2009.pdf) (accessed: 07.05.2019).
15. The New Dynamics of Higher Education and Research for Societal Change and Development. 2009 World Conference on Higher Education: UNESCO, Paris, 5-8 July 2009. COMMUNIQUE\$ 2010 Available at: [http://www.unesco.org/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/ED/ED/pdf/WCHE\\_2009/FINAL%20COM\\_MUNIQUE%20WCHE%202009.pdf](http://www.unesco.org/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/ED/ED/pdf/WCHE_2009/FINAL%20COM_MUNIQUE%20WCHE%202009.pdf) (accessed: 23.11.2018).

УДК 617-001:378.146/.147:378.048.2  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).418

**В.Ю. Чернецкий, Г.В. Лобанов, А.В. Агарков**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **КОУЧИНГОВЫЙ ПОДХОД КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ОБУЧЕНИЯ ПО ПРОГРАММЕ ОРДИНАТУРЫ «ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ»**

Проблемы подготовки специалистов в сфере здравоохранения, в том числе и последипломного медицинского образования, требуют разработки и реализации современных подходов и методов с использованием актуальных образовательных технологий, которые будут адаптированы к международным требованиям и потребностям отечественного здравоохранения. Такой принцип подготовки специалистов не может осуществляться без применения компетентностного подхода и взаимосвязи практических навыков и умений с полученными академическими знаниями [1].

За последние десятилетия произошли значительные изменения в природе общества, модели социальных отношений между людьми, а также решении задач, посредством которых человек реализует свои профессиональные компетенции, в зависимости от сферы деятельности. Высокая компетентность требуется не только от служащих на всех уровнях управления, но и от граждан профессионально занятых в различных сферах деятельности. Кроме того, изменилось представление о том, что новые компетенции требуются только руководителям, т.к. современный взгляд, новые виды компетентности и приоритеты необходимы всем представителям современного общества. Понимание того, как работает общество, осознание собственной роли и роли других приобретают решающее значение для компетентного поведения, следовательно, социальное, гражданское и политическое образование является центральной частью в формировании компетентности [2].

Вопросам подготовки клинических ординаторов уделялось активное внимание еще при СССР, после окончания Великой Отечественной войны, когда основной задачей обучения в клинической ординатуре являлась подготовка квалифицированных врачей по определенной специальности для самостоятельной работы как в районных и городских, так и в областных лечебных учреждениях, с продолжительностью обучения 2 года. Вся структура образова-

тельного процесса ординаторов была закреплена нормативно-правовым документом Министерства здравоохранения СССР в части «Положение о клинической ординатуре» (1955, 1960, 1971), которое утверждалось министром с учетом актуальных требований государства и общества в целом. На тот момент преимущественное право зачисления в клиническую ординатуру имели врачи, награжденные значком «Отличнику здравоохранения», а также лица, у которых стаж работы по специальности за пределами крупных городов, особенно в сельской местности, был не менее 3 лет [3]. Однако процессы системной дезинтеграции в народном хозяйстве, социальной структуре, а также в общественной и политической сферах привели к прекращению существования СССР в 1991 году, что не могло не повлиять на последипломное обучение и систему медицинского образования в целом.

Вопросы развития и совершенствования теоретической и практической подготовки кадров по направлению «травматология и ортопедия» в рамках многоуровневого образования, способных решать вопросы модернизации здравоохранения, с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи населению являются, несомненно, актуальными, в особенности в условиях локального военного конфликта, с которым столкнулась система медицинского образования Донецкой Народной Республики.

В соответствии со ст. 2 п. 24 Закона Донецкой Народной Республики «О здравоохранении» «клиническая ординатура – часть многоуровневой системы высшего медицинского профессионального образования. Ординатура, наряду с интернатурой, является этапом последипломного образования врачей» [4]. Последипломное образование подразумевает усовершенствование уже полученного образования, а также профессиональных навыков специалиста посред-

ством улучшения знаний, умений и навыков или приобретение новой специальности.

Согласно ст. 8 п. 6 Закона Донецкой Народной Республики «Об образовании», ординатура, наряду с аспирантурой, докторантурой, адъюнктурой и ассистентурой-стажировкой, относится к дополнительному высшему профессиональному образованию, которое подразумевает подготовку кадров высшей научно-педагогической и научной квалификации. Ординаторами являются лица, которые обучаются по программам ординатуры в соответствии с государственными образовательными стандартами, утвержденными республиканским органом исполнительной власти [5].

Приказом МОН ДНР от 10.04.18 г. №312 утвержден Государственный образовательный стандарт (ГОС) подготовки кадров высшей квалификации, который регламентирует обучение по программе ординатуры 31.08.66 «Травматология и ортопедия», квалификация: врач-травматолог-ортопед [6].

Образовательный процесс, согласно ГОС по программе ординатуры «травматология и ортопедия» и с учетом предоставляемых каникул, вне зависимости от применения образовательных технологий составляет 2 года. При этом объеме программы – 120 зачетных единиц, а при обучении в соответствии с индивидуальным учебным планом по специальности не может превышать 75 зачетных единиц за один учебный год.

По завершению обучения по программе ординатуры у выпускника должны быть сформированы профессиональные, профессионально-специализированные и универсальные компетенции, в результате чего он сможет выполнять поставленные задачи в определенных профессиональных видах деятельности:

- организационно-управленческая;
- психолого-педагогическая;
- профилактическая;
- диагностическая;
- лечебная;
- реабилитационная.

В рамках реализации перспективных моделей систем управления качеством подготовки специалистов в 80-х годах XX века на базе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (ДонНМУ) была разработана система программно-целевого управления качеством подготовки специалистов, которая реализуется в образовательном процессе вуза по настоящее время. Данная система основана на профессионально-деятельностном принципе организации учебного процесса, который ориентирован на профессиональную деятельность как конечную цель обучения. Такой

принцип стал основой для компетентностного подхода, который предусматривает как профессиональные умения и навыки – компетенции в рамках профессиональной деятельности специалиста, так и универсальные – социальные, коммуникативные, личностные [7]. На протяжении многих лет разработанная система управления качеством развивалась, в результате чего были реализованы следующие направления:

- созданы сквозные программы целей обучения по всем специальностям и учебно-методическое обеспечение для реализации компетентностного подхода в образовательном процессе;
- сформулированы конечные цели высшего медицинского образования;
- внедрены оптимальные методы обучения и контроля его качества;
- разработаны оптимальные структуры занятий на кафедрах различного профиля и уровня обучения и др.

С началом локального конфликта в 2014 году ДонНМУ вынужден был адаптироваться к внешним факторам, с которыми столкнулась Донецкая Народная Республика, при этом продолжать реализацию компетентностного подхода, не прерывая образовательный процесс в вузе. Таким образом, в рамках совершенствования данного подхода получил свое развитие электронный ресурс «Информационно-образовательная среда», обеспечивающий удаленный доступ для внеаудиторной работы и подготовки обучающихся к различным этапам контроля с помощью ситуационных и тестовых заданий, в том числе и видеоматериалов по оказанию неотложной помощи и приобретению необходимых врачебных умений [8].

Современный образовательный процесс, направленный на развитие личности ординатора, предполагает не только аудиторную, но и дистанционную работу, например, в рамках информационно-образовательной среды, что предъявляет определенные требования к профессорско-преподавательскому составу. Преподавателю необходимо организовать образовательный процесс таким образом, чтобы раскрыть внутренний (скрытый) потенциал обучающихся по программе ординатуры. Безусловно, для этого необходимо регулярное повышение эффективности преподавательской деятельности, а также знание инновационных методов и технологий в процессе обучения.

В ходе теоретико-методологического анализа сущности компетентностного подхода применительно к понятию «компетенция и компетентность человека» Зимняя И.А. (2004, 2009) сформулировала задачи и вопросы, в том чис-

ле является ли компетентностный подход единственной базовой составляющей организации образования в целом. В результате изучения данного аспекта был сделан вывод, что сам компетентностный подход является одной из составляющих плана рассмотрения образования в общей структуре иерархии и его методологического анализа [9]. В своем первоначальном варианте компетентностный подход, предложенный европейскими коллегами, лишь усиливал направленность образования с акцентом на приобретение определенных навыков для достижения поставленных целей. Применение данного подхода на постсоветском пространстве показало необходимость дополнения его компонентом, ориентированным на практическую составляющую, что будет значительно расширять его содержание.

В 2001 г. в России в рамках «Стратегии модернизации содержания общего образования» сформулированы основные положения компетентностного подхода в образовании. Компетентность является более широким понятием, которое, помимо знаний, умений и навыков, включает в себя социальную, поведенческую, этическую и мотивационную составляющие [10].

Одним из необходимых акцентов в обучении ординаторов является осознанность в потребности и личная заинтересованность в получении необходимого объема знаний, а также мотивационный компонент, чтобы ординаторы могли осознавать свою компетентность как на протяжении всего образовательного процесса ГОС, так и в достижении желаемого результата. Именно такой принцип работы оказывает развивающее влияние обучения на личность специалиста в целом, при котором сочетается специально организованная деятельность в рамках ГОС с обычным межличностным общением, что еще больше увеличивает мотивационную составляющую в образовательном процессе [11].

Умение грамотно формулировать цели в контексте компетентностного подхода является ведущей компетенцией руководителя, т.к. различные действия человека, по сути, являются целенаправленными.

В настоящее время в образовательной практике применяются различные технологии, которые могут быть классифицированы по общим критериям [12]:

1) новизна;

2) концепция обучения, в зависимости от используемого подхода (информационный, компетентностно-деятельностный, личностно-ориентированный, культурологический, проектный, коммуникативный);

- 3) использование компьютеров;
- 4) структура образовательного процесса;
- 5) основные формы организации образовательного процесса;
- 6) авторство.

Компетентностно-деятельностный подход основан на теории развивающего обучения и положении о том, что деятельность человека неразрывно связана с его психологическим состоянием. Активная деятельность человека проявляется в процессе его взаимодействия с окружающей действительностью и заключается в выполнении жизненно необходимых задач, которые определяют развитие и существование человека. Необходимо осознавать, что нельзя сформировать старыми методами и средствами обучения компетенции, которые составляют основу профессиональной подготовки специалиста.

Невозможно сформировать или навязать компетентность, не учитывая интересы самого человека, его намерения и цели, что актуализирует её личностную основу. Во многих научных исследованиях применяется компетентностный подход не только по теоретико-методическим основам высшего профессионального образования, но и в рамках практико-ориентированных преобразований в медицинском вузе, что не лишено смысла, в особенности в контексте становления специалистов последипломного образования, в том числе ординаторов направления «травматология и ортопедия». При этом необходимо делать акцент на результате образования в целом, при котором качество результата воспринимается как способность специалиста действовать наиболее эффективно в различных профессиональных и повседневных ситуациях, а не как совокупность изученной информации. Это система педагогических установок, методов и принципов деятельности, которые обеспечивают условия для формирования необходимых компетентностей и развития мотивационной составляющей личности [13, 14].

Одной из основных задач преподавателя в настоящее время является создание, развитие и поддержание мотивации к обучению, которая является основополагающим компонентом достижения успеха в любой деятельности. При проведении дефиниции таких понятий, как «мотивация – мотив», «стимулирование – стимул», единого подхода в определении данных терминов в научной среде не сформировалось. Между данными понятиями нельзя поставить знак равенства, т.к. мотивы необходимо относить к внутренним факторам, а стимулы – к внешним, которые оказывают воздействие на отношение специалиста к профессиональной деятельности. Мотивация представляет процесс побуждения

человека и окружающих его лиц к деятельности для достижения как целей организации в целом, так и личных целей, а общая схема мотивационного процесса включает следующие взаимосвязанные между собой элементы:

- 1) потребности;
- 2) мотивы;
- 3) поведение;
- 4) цели;
- 5) результат удовлетворения.

В процессе обучения и в повседневной деятельности мотивационный процесс ординатора может быть многообразным и вызывать трудности, т.к. мотивы, движущие обучающимся, формируются под влиянием комплекса внутренних и внешних факторов, что может приводить к частым изменениям. Высокая мотивация позволяет человеку ставить перед собой новые цели и активно добиваться их реализации, используя весь свой потенциал. В последние десятилетия все большую популярность набирает использование коучингового подхода для повышения мотивации человека при реализации тех или иных целей и задач [15, 16].

Начинающие врачи-ординаторы ориентированы на совершенствование и приобретение как технических, так и коммуникативных навыков в контексте своей профессиональной деятельности. По мнению российских коллег, недооценка ординаторами своей значимости в осуществлении лечебно-диагностического процесса на рабочем месте и собственной роли тьютора констатирует факт недостаточного внимания данным вопросам на этапе высшего профессионального образования. Для решения подобных вопросов в этом направлении целесообразно проводить подготовку студентов последних курсов медицинских вузов, что в последующем будет способствовать быстрой адаптации ординаторов в рамках своей специальности [17].

Результаты деятельности человека и степень его успешности обусловлены тем, насколько он грамотно, последовательно, осознанно и ответственно ставит перед собой цели. Поддержка специалиста в постановке целей, развитие в нем чувства осознанности и ответственности, стимулирование процессов самоорганизации, которые в свою очередь мобилизуют явные и скрытые ресурсы и умение справляться с трудностями на пути достижения поставленной цели и желаемого результата являются основными задачами подготовки к профессиональной деятельности [18].

Для решения данных задач нужны соответствующие технологии, которые бы совершенствовали образовательный процесс в рамках применяемой системы программно-целевого

управления качеством подготовки специалистов в ДонНМУ. К таким технологиям можно отнести коучинговый подход, который, по мнению педагогов, на современном этапе является одной из технологий, способствующих целенаправленному формированию личностных составляющих профессиональных компетенций. В данном аспекте особенно важен мотивационный компонент профессионального роста и развития ординатора, принятие им ответственности за выбор направления по достижению цели, а также осознанная оценка внутренних и внешних ресурсов для достижения желаемого результата на пути всего цикла образовательного процесса [19].

Несмотря на то что, по мнению педагогов, коучинг является новым термином, в действительности подход с позиций коуча начали использовать в европейских странах задолго до того, когда об этом узнали специалисты на постсоветском пространстве. Термин «коучинг» (от англ. *coaching*) происходит от слова «*coach*», в связи с чем в отечественной литературе в основном используется транслитерация данного термина – «коучинг, коуч», которая твердо закрепились в научных публикациях. При переводе слова «*coach*» с английского языка в словаре можно найти такие варианты, как «тренер, репетитор, инструктор, наставник», однако на современном этапе ни один из указанных вариантов не характеризует в полной мере специалиста, использующего коучинговый подход. Слово «*coach*» венгерского происхождения и первоначально было распространено в XVI веке на территории Англии, при этом трактовалось как «каreta» или «повозка». В данном контексте прослеживается аналогия с тем, что быстро доставляет к цели, а также помогает двигаться в пути. В качестве инструктора первое упоминание данного слова было отмечено в Оксфордском университете около 1830 года, когда в роли коуча выступал специалист, который помогал студенту при подготовке к экзамену. Во второй половине XIX века английские студенты термином «коуч» называли частных репетиторов. Первое упоминание слова «*coach*» в спорте зафиксировано в 1861 году, после чего данным термином обозначали спортивного тренера, а затем любой род деятельности, который был связан с инструктированием, консультированием и наставничеством. На территории США первые коучи появились в 70-х годах XX века, а в России в 1997 году и с тех пор успешно используется в различных сферах деятельности человека, в том числе и в образовательном процессе [20].

Джон Уитмор, британский коуч, автор популярной модели коучинга GROW, определял коуч-

чинг как выявление потенциала человека с целью увеличения производительности, при этом коучинг скорее помогает человеку учиться, нежели учит его. Если дать более подробное определение, которое бы включало все необходимые составляющие данного термина, то, по сути, коучинг представляет процесс индивидуального консультирования, направленный на достижение поставленных целей, повышение эффективности планирования, раскрытие внутреннего потенциала, формирование необходимых навыков и способностей, а также освоение инновационных стратегий для получения желаемого результата. Специалиста, который проводит коучинговый процесс, по отношению к его респонденту называют коучем, а сам процесс проходит в форме диалога, который построен на применении методики эффективных вопросов и коммуникативных навыков коуча. Коучинговый подход предназначен для расширения возможностей людей, которые ставят перед собой задачи как профессионального, так и личного роста и при этом осознают необходимость в изменениях для достижения поставленных целей с позиций целеобразования и целеполагания. Применение данного подхода способствует реализации планов в различных направлениях: образовании, профессиональном росте, спорте, бизнесе, межличностных отношениях и семье [21].

Известный американский педагог Эдгар Дейл, который до 1970 г. преподавал в Государственном университете штата Огайо в США, занимался изучением вопроса способности обу-

чающихся воспроизводить полученную информацию в ходе образовательного процесса, в результате чего в 1969 г. результаты своих исследований он представил в виде определенного конуса обучения (см. табл.) [22].

Несмотря на то что во второй половине XX века с позиций научно-методического подхода была обоснована неэффективность ведения занятий в виде чтения лекций обучающимся, лекционный материал и в настоящее время остается одним из способов передачи знаний от педагога к обучающимся.

Так, в соответствии с планом учебного процесса по программе ординатуры «травматология и ортопедия» объем базовой части составляет 1404 часа, из которых на лекции выделяется 106 часов, а на аудиторные занятия – 940 часов. Полное исключение проведения лекционных занятий в соответствии с учебным планом ординаторов по направлению «травматология и ортопедия» не предусмотрено, однако повысить мотивационный компонент и тем самым постараться ограничить пассивный характер вовлечения обучающихся в образовательный процесс просто необходимо. При таком подходе педагогу необходимо использовать весь арсенал способов подачи материала, в том числе применяя инновационные методы обучения, одним из которых является коучинговый подход.

Эрик Парслоу, описывая теоретические и практические аспекты коучинга в образовательной и профессиональной сфере деятельности, акцентирует внимание педагогов на целесообразности совершенствования традицион-

Таблица.

Конус обучения		
Через две недели нам свойственно помнить...	Действие	Характер (природа) вовлечения
90 % того, что мы говорим и делаем	Выполнение реального действия	Активный
	Имитация реальной деятельности	
	Театрализованное выступление	
70 % того, что мы говорим	Выступление с речью	Активный
	Участие в дискуссии	
50 % того, что мы слышим и видим	Наблюдение за действием на месте	Пассивный
	Наблюдение за демонстрацией	
	Рассмотрение экспоната/образца	
30 % того, что мы видим	Просмотр кинофильма	Пассивный
20 % того, что мы слышим	Просмотр иллюстраций	
10 % того, что мы читаем	Слушание слов (лекций)	Пассивный
	Чтение	

ных методов обучения с использованием инструментов коучинга. Обучение может описываться как процесс приобретения новых знаний и представляет собой определенный цикл процесса обучения человека на личном опыте, который включает следующие этапы: план, опыт, рефлексия и вывод. План подразумевает планирование, которое помогает осознать взаимосвязь изученных ситуационных заданий с аналогичными ситуациями в будущей профессиональной деятельности, что будет способствовать применению приобретенных знаний и умений. Опыт может быть как проактивным, когда человек преднамеренно желает приобрести этот опыт, так и реактивным – когда с человеком что-то происходит спонтанно. Рефлексия предполагает объективную оценку того, что происходило на протяжении всего цикла обучения. Преодоление данного этапа может происходить в достаточно короткие сроки и без какого-либо нарушения профессиональной деятельности специалиста. На этапе вывода происходит аналитическое подведение итогов, в рамках полученных замечаний и появившихся новых идей, которые направлены на определение усвоенных заданий обучающимся. Человек может начинать обучение в этом цикле на любом этапе. Безусловно, весь цикл процесса обучения будет максимально эффективным только в том случае, если человек пройдет все этапы [23].

Основная задача преподавателя при использовании коучингового подхода заключается в выявлении и активизации скрытых индивидуальных способностей обучающихся с целью эффективного решения задач в соответствии с рабочей программой дисциплины. Применительно к ординаторам по специальности 31.08.66 «Травматология и ортопедия» целью учебной дисциплины является подготовка квалифицированного врача-травматолога-ортопеда, обладающего системой теоретических знаний и профессиональных компетенций, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности, применяющего современные научно-технические достижения диагностики и лечения при основных травматологических и ортопедических заболеваниях, в зависимости от индивидуальных и возрастных анатомо-физиологических особенностей организма. Образовательные задачи направлены на овладение компетенциями по достижению целей определенных видов профессиональной деятельности.

На современном этапе в образовательной практике наиболее часто педагоги используют модель GROW, автором и разработчиком которой является один из основоположников ко-

учингового направления Джон Уитмор. В процессе применения данной модели обучающийся последовательно проходит четыре этапа, в соответствии с аббревиатурой модели [24]:

- общая цель, которую преследует обучающийся (G – goal);
- результат, который в реальности обучающийся получит (R – reality);
- возможности или варианты, которые существуют, чтобы достичь цели (O – options);
- какие действия обучающийся будет совершать в будущем, по окончании процесса обучения (W – will).

Преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций может применять модель GROW для составления рабочей программы, а также внесения корректировок или дополнений к программе обучения ординаторов в рамках разработанной системы программно-целевого управления качеством подготовки специалистов в ДонНМУ. В данном контексте преподаватель также может выступать коучем по отношению к себе, и ему необходимо сопоставлять выдвигаемые требования и содержание образовательного процесса с задачами, индивидуальными особенностями и потребностями обучающихся. Использование элементов самокоучинга дополнительно стимулирует осознанность и ответственность преподавателя, так как грамотное и успешное применение коучингового подхода при планировании и реализации программы обучения ординаторов по специальности 31.08.66 «Травматология и ортопедия» конкретного года обучения или раздела (модуля) дисциплины позволит педагогу максимально показать свою профессиональную компетентность.

Модель GROW можно применять как при индивидуальной работе с обучающимся, так и при работе с группой ординаторов в целом. Преподаватель, который выступает в роли коуча, основываясь на общей цели и задачах дисциплины, помогает обучающимся конкретизировать их видение целей по годам обучения, по разделам (модулям) и осознать степень значимости достижения этих целей в рамках формируемых компетенций, что соответствует этапу «goal». Следующий этап модели «reality» связан с получением результата и максимально точной картины происходящего в реальности. На этом этапе необходимо проанализировать ситуацию, а также все факторы, которые препятствуют или способствуют реализации сформулированных целей на предыдущем этапе. На этапе возможностей и вариантов выбора «options», используя методику постановки эффективных вопросов в коучинге, преподавателю следует помочь соста-

вить перечень возможных способов реализации сформулированных целей ординаторами. На последнем этапе «will» под контролем преподавателя ординаторам необходимо наметить определенный последовательный план действий в контексте достижения сформулированных целей по каждому разделу (модулю) рабочей программы, при этом не выходя за рамки общей цели программы ординатуры, соответствующих компетенций и результатов обучения.

С целью достижения наибольшей эффективности от применения коучингового подхода отношения между ординатором и преподавателем должны основываться на взаимном доверии, уважении, партнерстве и ощущении безопасности. Отработки пропущенных занятий, неудовлетворительные оценки и результаты промежуточной аттестации, должны отойти на второй план, т.к. они не способствуют выстраиванию доверительных взаимоотношений. Необходимо помнить о том, что диалог преподавателя и ординатора должен проходить на равных правах в максимально открытой и доброжелательной форме, посредством постановки эффективных вопросов, преимущественно открытого типа. Задачей преподавателя является соблюдение требований по соответствию подцелей, возможностей и способов их достижения в контексте общей цели рабочей программы, чтобы ординатор не переключал свое внимание на другие вопросы, которые могут отвлекать его внимание и препятствовать достижению желаемого результата по окончании всего цикла образовательного процесса.

Применение модели GROW для формулирования подцелей по каждому разделу (модулю) рабочей программы никоим образом не должно заменять целеобразования и целеполагания в рамках системы программно-целевого управления качеством подготовки специалистов в ДонНМУ. Данная модель может только дополнять существующую систему, которая прошла длительную апробацию и доказала свою эффективность, с целью повышения осознанности и ответственности ординаторов в ходе всего цикла образовательного процесса по специальности «Травматология и ортопедия».

Для создания благоприятной атмосферы по внедрению коучингового подхода в образовательном процессе всех форм обучения на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций необходимо:

- установление доверительных отношений между преподавателем и обучающимися;
- инициатива обучающихся;
- разработка мини-кейсов для обучения с использованием инструментов коучинга;
- положительный эмоциональный настрой в каждом начинании;
- удовлетворенность преподавателей деятельностью кафедры и образовательной организации в целом;
- готовность кадровых ресурсов к внедрению коучингового подхода в рамках существующей профессионально-деятельностной системы образовательного процесса.

Известный русский писатель Ф.М. Достоевский однажды сказал: «Жить – значит сделать художественное произведение из самого себя». Данная фраза не безосновательна, т.к. каждый человек ежедневно пытается сделать что-то хорошее не только для окружающих, но и для самого себя. Точно так же при использовании коучингового подхода в обучении ординаторов по специальности «Травматология и ортопедия» изначальной предпосылкой является вера в каждого обучающегося, который представляет собой уникальную личность, способную добиваться невероятных успехов в обучении и в профессиональной деятельности, что в последующем будет благоприятно отражаться на здоровье населения и здравоохранении Республики в целом.

Применение коучингового подхода на этапе последипломного медицинского образования позволяет ориентировать профессорско-преподавательский состав на конечный результат обучения, улучшать психолого-педагогическое сопровождение учебного процесса и воспитательную работу, повысить коммуникативные навыки и мотивационный компонент обучающихся, а также сконцентрировать имеющиеся ресурсы для реализации концепции высшего медицинского образования.

**В.Ю. Чернецкий, Г.В. Лобанов, А.В. Азарков**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**КОУЧИНГОВЫЙ ПОДХОД КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ОБУЧЕНИЯ ПО ПРОГРАММЕ ОРДИНАТУРЫ «ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ»**

В статье представлена информация об актуальности обучения в ординатуре как многоуровневой системе высшего профессионального медицинского образования и последипломного образования врачей. Одним из необходимых акцентов в обучении ординаторов является мотивационная составляющая личности, что позволяет им осознавать свою компетентность в достижении желаемого результата и на протяжении всего образовательного процесса. Для повышения мотивации обучающихся в рамках поставленных целей и задач актуальным является применение педагогами методов коучинга. Описаны возможности применения коучингового подхода на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций при обучении по программе ордина-

туры 31.08.66 «Травматология и ортопедия». Рассматривается применение коучинговой модели GROW в контексте компетентностного подхода при индивидуальной работе с обучающимся и при работе с группой ординаторов в рамках разработанной системы программно-целевого управления качеством подготовки специалистов вуза. Применение коучингового подхода гармонично дополняет существующую систему подготовки ординаторов по специальности «Травматология и ортопедия», что усиливает позиции вуза для реализации концепции высшего медицинского образования.

**Ключевые слова:** коучинг, обучение, ординаторы, компетентностный подход, травматология и ортопедия.

**V.Y. Chernetskii, G.V. Lobanov, A.V. Agarkov**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**COACHING APPROACH AS AN INNOVATIVE METHOD OF TEACHING ACCORDING TO MEDICAL RESIDENCY PROGRAMME «TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS»**

The article presents information on the relevance of training in medical residency as a multilevel system of higher professional medical education, which is the stage of postgraduate education of doctors. One of the necessary accents in the teaching of residents is the motivational component of the personality, which allows them to realize their competence in achieving the desired result and throughout the entire educational process. To increase the motivation of students in the framework of the goals and objectives, the use of coaching methods by teachers is relevant. The possibilities of applying the coaching approach at the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme Situations during teaching in accordance with medical residency programme 31.08.66 «Traumatology and Orthopedics» are

described. The article considers the application of the GROW coaching model in the context of the competency-based approach for individual work with a student and for working with a group of residents within the framework of the developed system of programme-targeted quality management training of university specialists. The application of the coaching approach harmoniously complements the existing system of training residents for the specialty «Traumatology and Orthopedics», which strengthens the position of university to implement the concept of higher medical education.

**Key words:** coaching, teaching, medical residents, competency-based approach, traumatology and orthopedics.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Решетников В.А., Коршевер Н.Г., Доровская А.И. Компетентностный подход к подготовке специалистов в области управления здравоохранением. Сеченовский вестник. 2016; 2(24): 27-32. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37166220> (дата обращения: 06.01.2019).
2. Равен Дж. Компетентность в современном обществе: выявление, развитие и реализация. М.: Когито-Центр; 2002. 396 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20240189> (дата обращения: 06.01.2019).
3. Об утверждении «Положения о клинической ординатуре»: утв. приказом Министерства Здравоохранения СССР от 19.05.1971 №362. URL: [http://www.libussr.ru/doc\\_ussr/ussr\\_7529.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_7529.htm) (дата обращения: 06.01.2019).
4. О здравоохранении: Закон Донецкой Народной Республики № 42-ІНС принят Постановлением Народного Совета от 24.04.2015, действующая редакция по состоянию на 17.12.2019. URL: <https://dnrsovnet.su/zakon-dnr>

**REFERENCES**

1. Reshetnikov V.A., Korshever N.G., Dorovskaya A.I. Kompetentnostnyi podkhod k podgotovke spetsialistov v oblasti upravleniya zdravookhraneniem [The competence building in healthcare manager training]. Sechenovskii vestnik. 2016; 2(24): 27-32. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37166220> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
2. Raven Dzh. Kompetentnost' v sovremennom obshchestve: vyyavlenie, razvitiye i realizatsiya [Competence in modern society: identification, development and implementation]. Moscow: Kogito-Tsentri; 2002. 396. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20240189> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
3. Ob utverzhdenii «Polozheniya o klinicheskoi ordinature» [On the approval of the «Clinical Residency Regulation»]: utv. prikazom Ministerstva Zdravookhraneniya USSR ot 19.05.1971 №362. Available at: [http://www.libussr.ru/doc\\_ussr/ussr\\_7529.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_7529.htm) (accessed: 06.01.2019) (in Russian).

- o-zdravohranenii/ (дата обращения: 06.01.2019).
5. Об образовании: Закон Донецкой Народной Республики № 55-ІНС принят Постановлением Народного Совета 19.06.2015, действующая редакция по состоянию на 17.12.2019. URL: <https://dnrsoviet.su/zakon-dnr-ob-obrazovanii/> (дата обращения: 06.01.2019).
  6. Об утверждении государственного образовательного стандарта подготовки кадров высшей квалификации по программе ординатуры 31.08.66 Травматология и ортопедия (квалификация: врач-травматолог-ортопед): утв. приказом МОН ДНР от 10.04.2018 №312. URL: <http://mondnr.ru/dokumenty/prikazy-mon/send/4-prikazy/2921-prikaz-312-ot-10-04-2018-g> (дата обращения: 06.01.2019).
  7. Казаков В.Н., Селезнева Н.А., Талалаенко А.Н., Каме­нецкий М.С., Гарина М.Г., Первак М.Б. и др. Управление качеством подготовки специалистов: программно-целевой подход: монография. Москва-Донецк; 2003. 215.
  8. Игнатенко Г.А., Джоджуа А.Г., Первак М.Б. Реализация компетентного подхода в донецком национальном медицинском университете имени М. Горького в историческом аспекте и на современном этапе. Университетская Клиника. 2018; 2(27): 82-89.
  9. Зимняя И.А. Ключевые компетентности как результативно-целевая основа компетентного подхода в образовании. М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов; 2004. 42 . URL: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/npo/20120325214132.pdf> (дата обращения: 06.01.2019).
  10. Зимняя И.А. Ключевые компетентности – новая парадигма результата образования. Эксперимент и инновации в школе. 2009; 2: 7-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klyucheveye-kompetentsii-novaya-paradigma-rezultata-obrazovaniya/viewer> (дата обращения: 06.01.2019).
  11. Жолдасбекова А.С., Хабиева Т.Х., Сактапов А.К., Аманжолова У.Ш. Формирование мотиваций к обучению профессиональным компетенциям у магистрантов с использованием современных образовательных технологий. Вестник КазНМУ. 2016; 4: 357-360. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32403927> (дата обращения: 06.01.2019).
  12. Ерофеева Н. Ю. Мастерство преподавания. Ижевск: Издательский центр «Удмуртский университет»; 2019. 224. URL: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/handle/123456789/18554> (дата обращения: 06.01.2019).
  13. Федоров А.Э., Метелев С.Е., Соловьев А.А., Шлякова Е.В. Компетентностный подход в образовательном процессе: монография. Омск: Изд-во ООО «Омск-бланкидат»; 2012. 210. URL: <http://window.edu.ru/resource/001/80001/files/kompetentnost.pdf> (дата обращения: 06.01.2019).
  14. Петров А.В. Компетентностно-деятельностный подход в системе современного образования: Рекомендации международной научно-практической конф. Горно-Алтайск, 18-23 августа 2010. Горно-Алтайск; 2010. 35. URL: <http://amnko.ru/Inform/rewenie%20konferencii.pdf> (дата обращения: 06.01.2019).
  15. Губарев Р.В. Анализ современных теорий мотивации и стимулирования труда. Вестник УГУЭС. Наука, образование, экономика. Серия: Экономика. 2014; 1(7): 239-246. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21820654> (дата обращения: 06.01.2019).
  16. Шрамко Л.И. Повышение мотивации учащихся путем использования методов коучинга. На путях к новой школе. 2015; 4: 68-70. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25911197> (дата обращения: 06.01.2019).
  17. Гацура О.А., Дерюшкин В.Г., Гацура С.В. Начинающий врач на пороге клинической ординатуры: ожидания и вызовы. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2019; 10(3): 64-70. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nachinayushchiy-vrach-na-poroge-klinicheskoy-ordinatury-ozhidaniya-i-vyzovy/viewer> (дата обращения: 06.01.2019). doi: 10.24411/2220-8453-2019-13007
  4. O zdravookhraneniі [About healthcare]: Zakon Donetsk People's Republic № 42-ІНС prinyat Postanovleniem Narodnogo Soveta ot 24.04.2015, deistvuyushchaya redaktsiya po sostoyaniyu na 17.12.2019. Available at: <https://dnrsoviet.su/zakon-dnr-o-zdravohranenii/> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  5. Ob obrazovanii [About education]: Zakon Donetsk People's Republic № 55-ІНС prinyat Postanovleniem Narodnogo Soveta 19.06.2015, deistvuyushchaya redaktsiya po sostoyaniyu na 17.12.2019. Available at: <https://dnrsoviet.su/zakon-dnr-ob-obrazovanii/> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  6. Ob utverzhenii gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta podgotovki kadrov vysshei kvalifikatsii po programme ordinatury 31.08.66 Travmatologiya i ortopediya (kvalifikatsiya: vrach-travmatolog-ortoped) [On approval of the state educational standard for training highly qualified personnel according to the residency program 31.08.66 Traumatology and orthopaedics (qualification: traumatologist-orthopedist)]: utv. prikazom MON Donetsk People's Republic ot 10.04.2018 №312. Available at: <http://mondnr.ru/dokumenty/prikazy-mon/send/4-prikazy/2921-prikaz-312-ot-10-04-2018-g> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  7. Kazakov V.N., Selezneva N.A., Talalaenko A.N., Kamenetskii M.S., Garina M.G., Pervak M.B. et al. Upravlenie kachestvom podgotovki spetsialistov: programmno-tselevoi podkhod [Quality management of training: program-target approach]: monografiya. Moscow-Donetsk; 2003. 215 (in Russian).
  8. Ignatenko G.A., Dzhodzhuia A.G., Pervak M.B. Realizatsiya kompetentnostnogo podkhoda v donetskom natsional'nom meditsinskom universitete imeni M. Gor'kogo v istoricheskom aspekte i na sovremennom etape [Implementation of the competency-based approach at m. gorky donetsk national medical university in historical aspect and at the present stage]. Universitetskaya Klinika. 2018; 2(27): 82-89 (in Russian).
  9. Zimnyaya I.A. Klyucheveye kompetentnosti kak rezul'tativno-tselevaya osnova kompetentnostnogo podkhoda v obrazovanii [Key competencies as the result-aimed basis of competence approach in education]. Moscow: Issledovatel'skii tsentr problem kachestva podgotovki spetsialistov; 2004. 42. Available at: <http://fgosvo.ru/uploadfiles/npo/20120325214132.pdf> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  10. Zimnyaya I.A. Klyucheveye kompetentnosti – novaya paradigma rezul'tata obrazovaniya [Key competencies – a new paradigm of education outcome]. Eksperiment i innovatsii v shkole. 2009; 2: 7-14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klyucheveye-kompetentsii-novaya-paradigma-rezultata-obrazovaniya/viewer> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  11. Zholdasbekova A.S., Khabieva T.Kh., Saktapov A.K., Amanzholova U.Sh. Formirovanie motivatsii k obucheniyu professional'nym kompetentsiyam u magistrantov s ispol'zovaniem sovremennykh obrazovatel'nykh tekhnologii [The formation of motivation to training in professional competencies at undergraduates with the use of modern educational technologies]. Vestnik KazNMU. 2016; 4: 357-360. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32403927> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  12. Erofeeva N. Yu. Masterstvo prepodavaniya [Teaching skill]. Izhevsk: Izdatel'skii tsentr «Udmurtskii universitet»; 2019. 224. Available at: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/handle/123456789/18554> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  13. Fedorov A.E., Metelev S.E., Solov'ev A.A., Shlyakova E.V. Kompetentnostnyi podkhod v obrazovatel'nom protsesse [Competency-based approach in the educational process]: monografiya. Omsk: Izd-vo ООО «Omskblankizdat»; 2012. 210. Available at: <http://window.edu.ru/resource/001/80001/files/kompetentnost.pdf> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
  14. Petrov A.V. Kompetentnostno-deyatelnostnyi podkhod v sisteme sovremennogo obrazovaniya [Competence-activity approach in the system of modern education]: Rekomendatsii mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konf. Gorno-Altaysk, 18-23 avgusta 2010. Gorno-Altaysk; 2010. 35. URL: <http://amnko.ru/Inform/rewenie%20konferencii.pdf> (дата обращения: 06.01.2019).

18. Никитина Т.А. Целеполагание как необходимый элемент психологической готовности к деятельности в современных условиях. Вестник Череповецкого государственного университета. 2011; 1(3): 118-121. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tselepolaganie-kak-neobhodimyy-element-psihologicheskoy-gotovnosti-k-deyatelnosti-v-sovremennyh-usloviyah/viewer> (дата обращения: 06.01.2019).
19. Липенская И.А., Зубова С.П. Коучинг как способ целенаправленного формирования психологических установок в образовательном процессе. Поволжский педагогический вестник. 2014; 4(5): 26-28. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kouching-kak-sposob-tselenapravlenno-go-formirovaniya-psihologicheskikh-ustanovok-v-obrazovatelnom-protseesse/viewer> (дата обращения: 06.01.2019).
20. Перцев А.В., Карнаух И.И. Коучинг: успех после успеха. Ростов н/Д: Феникс; 2011. 109.
21. Уйтмор Дж. Коучинг: Основные принципы и практики коучинга и лидерства. М.: Альпина Паблишер; 2019. 316.
22. Оскирко О.В., Секачева В.М., Гульчевская Н.Е. Коучинг как инструмент повышения эффективности обучения при подготовке студентов экономического профиля. Профессиональное образование в России и за рубежом. 2016; 4(24): 140-143. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536949> (дата обращения: 06.01.2019).
23. Парслоу Э., Рэй М. Коучинг в обучении: практические методы и техники. СПб.: Питер; 2003. 204.
24. Шрамко Л.И. Особенности использования метода коучинга GROW при преподавании иностранных языков. Международный научный журнал «Символ науки». 2015; 11-2: 182-185. URL: [https://os-russia.com/SBORNIKI/SN\\_11\\_2\\_2015.pdf](https://os-russia.com/SBORNIKI/SN_11_2_2015.pdf) (дата обращения: 06.01.2019).
- mendatsii mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konf. Gorno-Altaysk, 18-23 avgusta 2010 [Recommendations of the international scientific and practical conf. Gorno-Altaysk, August 18-23, 2010]. Gorno-Altaysk; 2010. 35. Available at: <http://amnko.ru/Inform/rewenie%20konferencii.pdf> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
15. Gubarev R.V. Analiz sovremennykh teorii motivatsii i stimulirovaniya truda [Analysis of modern theories of motivation and incentives]. Vestnik UGUES. Nauka, obrazovanie, ekonomika. Seriya: Ekonomika. 2014; 1(7): 239-246. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21820654> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
16. Shramko L.I. Povyshenie motivatsii uchashchikhsya putem ispol'zovaniya metodov kouchinga [Enhancing motivation of students by coaching methods]. Na putyakh k novoi shkole. 2015; 4: 68-70. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25911197> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
17. Gatsura O.A., Deryushkin V.G., Gatsura S.V. Nachinayushchii vrach na poroge klinicheskoi ordinatiry: ozhidaniya i vyzovy [Starting physician on the clinical residency threshold: expectations and challenges]. Meditsinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie. 2019; 10(3): 64-70. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nachinayushchii-vrach-na-poroge-klinicheskoy-ordinatiry-ozhidaniya-i-vyzovy/viewer> (accessed: 06.01.2019). doi: 10.24411/2220-8453-2019-13007 (in Russian).
18. Nikitina T.A. Tselepolaganie kak neobkhodimyy element psikhologicheskoi gotovnosti k deyatelnosti v sovremennykh usloviyakh [Goal-setting as a necessary element of psychological readiness for activity in modern conditions]. Vestnik Cherepovetskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; 1(3): 118-121. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tselepolaganie-kak-neobhodimyy-element-psihologicheskoy-gotovnosti-k-deyatelnosti-v-sovremennyh-usloviyah/viewer> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
19. Lipenskaya I.A., Zubova S.P. Kouching kak sposob tselenapravlenno-go formirovaniya psikhologicheskikh ustanovok v obrazovatel'nom protseesse [Coaching as the means of psychological attitudes development in the educational process]. Povolzhskii pedagogicheskii vestnik. 2014; 4(5): 26-28. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kouching-kak-sposob-tselenapravlenno-go-formirovaniya-psihologicheskikh-ustanovok-v-obrazovatelnom-protseesse/viewer> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
20. Pertsev A.V., Karnaukh I.I. Kouching: uspekhi posle uspekha [Coaching: success after success]. Rostov-on-Don: Feniks; 2011. 109 (in Russian).
21. Uitmor Dzh. Kouching: Osnovnye printsipy i praktiki kouchinga i liderstva [Coaching: Basic principles and practices of coaching and leadership]. Moscow: Al'pina Pablisher; 2019. 316 (in Russian).
22. Oskirko O.V., Sekacheva V.M., Gul'chevskaya N.E. Kouching kak instrument povysheniya effektivnosti obucheniya pri podgotovke studentov ekonomicheskogo profilya [Coaching as a tool to improve the effectiveness of training in preparation of economic profile students]. Professional'noe obrazovanie v Rossii i za rubezhom. 2016; 4(24): 140-143. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536949> (accessed: 06.01.2019) (in Russian).
23. Parslou E., Rei M. Kouching v obuchenii: prakticheskie metody i tekhniki [Coaching in training: practical methods and techniques]. St. Petersburg: Piter; 2003. 204 (in Russian).
24. Shramko L.I. Osobennosti ispol'zovaniya metoda kouchinga GROW pri prepodavanii inostrannykh yazykov [Features of using the GROW coaching method in teaching foreign languages]. Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal «Simvol nauki». 2015; 11-2: 182-185. Available at: [https://os-russia.com/SBORNIKI/SN\\_11\\_2\\_2015.pdf](https://os-russia.com/SBORNIKI/SN_11_2_2015.pdf) (accessed: 06.01.2019) (in Russian).

УДК 378.046.4:616-02  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).496

**Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, Г.Г. Тарадин, В.Б. Гнилицкая,  
А.Л. Христуленко, О.А. Приколота, И.И. Здиховская**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ИМ. ПРОФ. А.И. ДЯДЫКА ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО – НАЧАЛО**

Непрерывное медицинское образование (НМО) – это система последиplomного образования, обеспечивающая непрерывное совершенствование знаний и навыков, умений в течение всей профессиональной жизни врача, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение профессиональных компетенций [8].

Система НМО внедряется, прежде всего, с целью повышения качества последиplomной подготовки врачей и провизоров [4, 5].

Вопрос о НМО имеет корни в странах Западной Европы и США, где достаточно давно действует система CME – Continuous Medical Education. НМО является аналогом принятой в развитых странах Европы и Северной Америки системы CME [10, 12]. В Российской Федерации система НМО в качестве ведущего варианта последиplomного образования уже принята в течение нескольких последних лет.

Концепция образования за последние годы существенно изменилась. В начале XX века обновление знаний происходило каждые 20-30 лет, и общество не так остро чувствовало недостаток новейших знаний при сохранении неизменной системы образования.

Сейчас знания обновляются, по мнению экспертов, на 15% в год, т.е. полностью каждые 6 лет. И традиционно существующие системы базового образования не успевают за увеличивающимся потоком научной информации.

Пока система и технологии образования будут отставать от темпов обновления знаний, профессиональная жизнь врачей может быть не столь продуктивной, как это возможно [2, 3]. Все это указывает на значимость системы непрерывного образования в течение всей жизни врача, как ведущего фактора его профессионального развития. Непрерывное образование делает его труд более продуктивным и совмещается с

основным видом деятельности в сфере здравоохранения.

Для ДНР внедрение системы НМО имеет особое значение в связи с острой нехваткой врачей и сложностями обучения на циклах повышения квалификации в течение месяца (отсутствие замены на рабочих местах) [6].

Главная цель обучения с внедрением НМО – не только профессиональный, но и личностный рост специалиста, т.е. не только то, что должен знать и уметь обучаемый к концу курса обучения, но и что он должен делать иначе в результате полученных знаний и умений [11].

Содержание НМО в ДНР реализуется в дополнительных профессиональных образовательных программах повышения квалификации, которые разрабатываются на основе государственных требований (стандартов) к содержанию и уровню подготовки специалистов соответствующей специальности и квалификации.

Внедрение НМО включает в себя:

- переход на непрерывное обучение медицинского работника (в течение всего календарного года, отдельными циклами или курсами, путем прохождения отдельных учебных мероприятий) на протяжении всей его профессиональной жизни;

- применение в обучении дистанционных образовательных технологий и электронного обучения с учетом передового опыта в мировой образовательной практике;

- формирование учебных программ с учетом наиболее актуальных проблем практического здравоохранения;

- сетевое взаимодействие образовательных и профессиональных организаций в интересах внедрения лучших образовательных практик.

В настоящее время в Донецком национальном медицинском университете имени М.Горького начат перевод обучения курсантов (врачей и провизоров) на систему НМО, Основные принципы НМО регламентируются Приказом N 616 от 18 мая 2018 г. МЗ ДНР «Об утверждении Порядка организации непрерывного медицинского образования специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием», изменения приказа №1420 от 4 сентября 2018 г.

Созданию Приказа N 616 предшествовало длительное и подробное обсуждение с участием ректората ВУЗа и специалистов МЗ ДНР, тем не менее, ряд вопросов еще будет требовать ответа, а некоторые положения системы НМО – дополнительной разработки и, возможно, коррекции.

В ДНР до 2025 г. планируется постепенный переход к аккредитации специалистов с высшим медицинским образованием. Чтобы все участники системы здравоохранения могли последовательно и комфортно перейти к новой системе НМО и системе аккредитации специалистов, вводится переходный период. В переходный период (с 2018 по 2024 гг. включительно) врачи получают сертификаты и по существующей системе, и по модели НМО. В настоящее время в ДНР в системе НМО повышают квалификацию врачи следующих специальностей: «Терапия», «Общая практика – семейная медицина», «Неонатология», «Педиатрия», «Урология», «Травматология», «Дерматовенерология». С 2018 г. после прохождения аттестации, врачи этих специальностей переходят к обучению в системе НМО и должны накапливать по 50 кредитов в год. Для последующей аттестации (аккредитации) по специальности врач должен накопить за 5 лет 250 кредитов.

С целью реализации программ НМО и учета образовательной активности специалистов определяются принципы набора и учета условных единиц образовательной активности, именуемыми «зачетными единицами трудоемкости», а также порядок допуска специалистов к итоговой аттестации: 1 ЗЕТ соответствует 1 академическому часу, в которых оценивается основная учебная и дополнительная образовательная деятельность специалистов [8, 9].

Применительно к специальности «Терапия» этим Приказом (и утвержденным на его основании соответствующим Порядком) предусмотрено, что терапевты, получившие сертификат специалиста или свидетельство об аттестации спе-

циалиста после 1 января 2017 года, проходят обучение только в рамках системы НМО.

Как и ранее, проведение итоговой аттестации предусмотрено с интервалом в 5 лет.

Обучение работника в рамках НМО выполняется не с проведением предаттестационного цикла 1 раз в 5 лет (как это было ранее), а на постоянной основе (ежегодные недельные циклы повышения квалификации на кафедре ФИПО – 36 ЗЕТ ежегодно и дополнительно в течение года другие формы образовательной деятельности – 14 ЗЕТ) [1].

Дополнительная образовательная деятельность представлена:

- участием специалистов в освоении образовательных модулей тематического усовершенствования (лекциях, семинарах, тренингах, мастер-классах, в т.ч. проводимых с применением дистанционных образовательных технологий и электронного обучения), вне основной учебной деятельности.

- участием специалистов в работе республиканских, международных научных, научно-практических мероприятий (съездов, симпозиумов, конференций).

- внедрение в сферу здравоохранения новых медицинских технологий, современных методов лечения и реабилитации пациентов, методов диагностики и профилактики заболеваний.

- получением патента на полезную модель, рационализаторское предложение.

- публикацией статей и (или) тезисов в сборниках научных работ в профессиональных медицинских или фармацевтических журналах, изданием клинического руководства, монографии, учебника, учебного или учебно-методического пособия по основным направлениям специальности.

- подготовкой и защитой диссертации на соискание ученой степени кандидата (доктора) медицинских (фармацевтических) наук.

Основная учебная деятельность осуществляется путем обучения по программам повышения квалификации по специальности, указанной в сертификате специалиста, дипломе о дополнительном профессиональном образовании (в том числе с применением дистанционных образовательных технологий и электронного обучения).

Основная учебная деятельность распределяется в течение первых 4х лет с общей трудоемкостью 144 ЗЕТ по 36 ЗЕТ ежегодно.

В один из годов пятилетнего периода НМО специалист проходит цикл тематического усовершенствования трудоемкостью 72 ЗЕТ.

Учет ЗЕТ осуществляется за 5 лет, предшествующих аттестации.

Необходимое количество ЗЕТ, набранных специалистами за пятилетний цикл для получения допуска к итоговой аттестации, должно составлять не менее 250.

Руководитель подразделения дополнительного профессионального образования или его заместитель не позднее, чем за 2 недели до итоговой аттестации проводят проверку соответствия листа образовательной активности специалиста, участвующего в системе НМО, настоящему Порядку и принимают решение о его допуске к итоговой аттестации.

Основанием для отказа в допуске к итоговой аттестации являются: недостоверная информация о набранных ЗЕТ, недостаточное количество ЗЕТ, набранных за основную учебную деятельность, несоответствие основной учебной деятельности наименованию специальности.

После успешной сдачи итоговой аттестации в ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» специалисту выдается документ установленного образца.

Присвоение либо подтверждение квалификационной категории специалистов проводится Аттестационной комиссией Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики в соответствии с действующим законодательством.

Обучение в системе НМО для специалистов, находящихся в отпуске по беременности и родам, по уходу за ребенком или при длительной утрате трудоспособности, продлевается на срок, связанный с продолжительностью данного обстоятельства.

Качество подготовки специалистов в значительной мере определяется качеством преподавания и проведения занятий. На это направлены силы всех кафедральных коллективов. Система отбора преподавателей предусматривает не только обязательное наличие соответствующей специализации и высокой квалификации, но также участие в работе международных, всероссийских, республиканских конференций и обучающих семинаров, участие в научно-исследовательской работе (НИР), производственные стажировки и др.

Научно-педагогические работники клинических кафедр также участвуют в системе НМО с обязательным прохождением циклов повышения квалификации (с общей трудоемкостью 144 ЗЕТ – по 36 ЗЕТ ежегодно),

Для методологического обеспечения внедрения системы НМО сотрудники кафедры терапии ФИПО разрабатывают и внедряют образовательные мероприятия с использованием:

1) интернет-портала НМО;

2) интерактивных образовательных модулей по соответствующей специальности;

3) дистанционных образовательных технологий и электронного обучения.

Форма освоения и содержание обучения определяется образовательной программой повышения квалификации, разрабатываемой образовательной организацией.

Коллектив кафедры терапии ФИПО начал проводить обучение в системе НМО с 1 сентября 2018 г. Были подготовлены и утверждены рабочие программы и учебные планы по всем модулям обучения; методические указания для обучающихся и методические рекомендации для преподавателей, совместно с сотрудниками МЗ ДНР проводилась работа по своевременному информированию руководителей здравоохранения о новых принципах повышения квалификации с целью упорядочения набора врачей на циклы повышения квалификации в системе НМО. Формируется «база данных» слушателей ФИПО различных специальностей.

С сентября 2018 года по декабрь 2019 года проведено 22 цикла НМО по специальности «Терапия» (Модуль 1 – 15 циклов и Модуль 2 – 7 циклов).

Всего обучалось 329 человек (Модуль 1 – 244 курсанта, Модуль 2 – 85 курсантов). Из них 222 человека работает в поликлинике, 107 – в стационаре. Распределение обучающихся по врачебным категориям следующее: 68% врачей имеют высшую категорию, 15% – первую категорию, 6% – вторую категорию, 11% – без категории.

На кафедре терапии им. проф. А.И. Дядька ФИПО прилагаются усилия, чтобы максимально сохранить время обучения в 1-й и последние дни. 1-й день начинается с регистрации на кафедре. Далее проводится собеседование с целью определения исходного уровня знаний, дается информация о НМО и плане обучения по годам, после чего учебный день проходит согласно программе. В конце 1-ого дня обсуждаются пожелания по дальнейшей работе (предпочтения тем занятий), вопросы работы с информационной образовательной средой, электронными пособиями, печатными материалами кафедры. В последний день проводится занятие согласно учебной программе, учитываются предложения по улучшению организации цикла, проводится контроль знаний в форме собеседования/компьютерного тестирования.

Согласно разработанной рабочим программам обучение проходит по следующей схеме: в 1-й год обучения Модуль 1, во 2-й год обучения – Модуль 2, в 3-й год обучения – Модуль 3, в 4-й год обучения – курсы тематического усовершенствования (72 часа), в 5-й год обучения – Модуль

4, после чего предусмотрена сдача квалификационного экзамена.

При проведении НМО кафедра столкнулась определенными сложностями, среди которых можно выделить следующие:

- сложность набора курсантов (недостаточная готовность руководителей лечебных учреждений направить на обучение сотрудников в связи с дефицитом кадров);
- недостаточная согласованность учебно-производственного плана с лечебно-профилактическими учреждениями.

Врачи также столкнулись с некоторыми сложностями при переходе к системе НМО, обусловленными, в основном, ограниченной возможностью набора дополнительных ЗЕТ, которые перечислены ниже:

- в связи с недостатком кадров в ЛПУ не все имеют возможность посетить курсы тематического усовершенствования, научно-практические конференции, дни специалиста и т.д.;
- расходы на дорогу;
- тревога в отношении «набора ЗЕТ» (не могут оставить рабочее место и посетить конференции, несовершенный балльник);
- не до конца разработанные вопросы дистанционного обучения.

На кафедре терапии им. проф. А.И. Дядька ФИПО проведено анкетирование обучающихся на циклах НМО в 2018 и 2019 годах. Проанализировано 222 анкеты за 2018 год и 2019 год. Согласно данным опроса врачей, проходивших курсы НМО 2018 и 2019 гг., навыками работы за компьютером владеют лишь 69 % и 78% врачей соответственно, что нередко связано с пожилым возрастом слушателей. Только 29% и 30% соответственно врачей имеют опыт работы с системами дистанционного обучения (вебинары и др.). 7% не уверены в его необходимости. 70% (2018 г.) и 85% (2019 г.) хотели бы иметь возможность дистанционного обучения, особенно, если дистанционное обучение с использованием информационно-образовательной среды позволит получать дополнительные баллы. Тем не менее, 20,5% (2018 г.) и 6% (2019 г.) врачей остаются против внедрения дистанционного обучения, 11,3% (2018 г.), 4% (2019 г.) не уверены в целесообразности его организации, 68,2% (2018 г.) и 90% (2019 г.) считают это необходимым.

Информацию о необходимости прохождения курсов НМО в 2018 и 2019 годах врачи получают от: отдела кадров своих лечебных учреждений (53%), деканата ФИПО (9%), МЗ ДНР (7%), кафедры терапии ФИПО (31%).

По данным анкетирования в 2018 году 57% врачей предпочитают собеседования для кон-

троля знаний, 36% – тестовый контроль, 7% высказали предложение не проводить контроль знаний вообще. В 2019 году 84% опрошенных не имеют предложений по проведению контроля знаний, лишь 10% опрошенных желают проходить тестирование.

У 41% врачей, обучавшихся на курсах НМО в 2018 году, и у 66% в 2019 году возникают трудности с посещением конференций, дней специалиста и др. Это обусловлено недостатком кадров в ЛПУ, большим объемом работы в стационаре, учебным процессом (преподаватели), а также отсутствием информации и проблемами с оповещением о проведении мероприятий.

Проанализировав вышеприведенные данные можно выделить основные проблемы внедрения дистанционного обучения:

1. недостаток владения навыком работы за компьютером, что нередко связано с возрастным фактором и недостаточной компьютерной грамотностью,
2. отсутствие опыта работы с системами дистанционного обучения,
3. в отдельных случаях – нежелание обучаться дистанционно, даже если это позволит получить дополнительные баллы (ЗЕТ).

Врачи высказали свои пожелания по начислению дополнительных баллов (ЗЕТ): дополнительные лекции, циклы тематического усовершенствования (8%), лекции по месту работы врачей (5%), оценивание конференций большим количеством баллов (5%), дистанционное обучение (5%).

Постулируется, что целью внедрения системы НМО является повышение качества подготовки врачей/провизоров. Ряд специалистов высшего дополнительного профессионального образования, однако, придерживаются более сдержанной позиции. Так, имеются сомнения в сохранении необходимой преемственности между отдельными длящимися по 1 неделе ежегодными циклами повышения квалификации. Высказывается также точка зрения о том, что система более адаптирована под страны, обладающие значительными ресурсами программ самостоятельного обучения (в т.ч. дистанционного), а также предоставляющие большие возможности участия в конференциях и иных внеаудиторных образовательных программах [2, 7].

Качество учебного процесса в значительной мере определяется состоянием материально-технической базы кафедры и лечебных учреждений. В связи с этим требуется постоянное ее обновление и модернизация с целью соответствия современному уровню развития науки и техники; разработка и создание самых современных материалов для информационно-

образовательной среды, контроль за обеспеченностью обучающихся учебной литературой и методическими разработками по соответствующим разделам и своевременным их обновлением.

Безусловно, эффективность системы НМО требует проверки на практике. Однако, опыт обучения врачей-терапевтов в системе НМО в 2018 и 2019 гг. показал работоспособность этой системы, что нашло отклики в результатах анкетирования врачей-курсантов терапевтов. Удовлетворенность врачей качеством лекций и практических занятий Модуля 1 составила 95,5%, Модуля 2 – 94%.

Коллектив кафедры терапии им проф. А.И. Дядыка ФИПО будет продолжать работу по успешной реализации НМО и с этой целью всем участникам программ НМО (от самих врачей/провизоров и кафедральных коллективов до администрации органов здравоохранения, руководства образовательных организаций, участвующих в НМО, а также сотрудников МЗ ДНР) требуется приложить большие усилия. Крайне важно обеспечить необходимое взаимодействие между перечисленными участниками НМО, без чего переход на новый вариант обучения не будет успешным.

*Г.А. Игнатенко, А.Э. Багрий, А.В. Ващенко, Г.Г. Тарадин, В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, О.А. Приколота, И.И. Здиховская*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ИМ. ПРОФ. А.И. ДЯДЫКА ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО – НАЧАЛО**

Система непрерывного медицинского образования обеспечивает непрерывное совершенствование знаний и навыков, умений в течение всей профессиональной жизни врача, постоянное повышение профессионального уровня и расширение профессиональных компетенций. В статье рассматриваются цели, задачи, пути реализации вышеуказан-

ной системы последиplomного образования. Описаны основные принципы обсуждаемой системы, этапы ее внедрения на кафедре терапии им. проф. А.И. Дядыка ФИПО.

**Ключевые слова:** система непрерывного медицинского образования, циклы повышения квалификации

*G.A. Ignatenko, A.E. Bagriy, A.V. Vaschenko, G.G. Taradin, V.B. Gnilitzkaya, A.L. Khristulenko, O.A. Prikolota, I.I. Zdykhovska*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**ORGANIZATION OF THE CYCLES OF INCREASING THE QUALIFICATIONS IN THE SYSTEM OF CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION IN THE DEPARTMENT OF THE THERAPY OF FIPE DONNMU NAMED AFTER M.GORKY – BEGINNING**

The system of continuous medical education ensures continuous improvement of knowledge and skills throughout the professional life of the doctor, as well as continuous professional development and expansion of professional competencies. The article examines the goals, objectives, ways of implementing the above-men-

tioned system of postgraduate education. The main principles of the system under discussion, the stages of its implementation at the FIPE Department of DONNMU named after M. GORKY, are described.

**Key words:** system of continuous medical education, advanced training courses.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Абакаров С.И., Вагнер В.Д., Сорокин Д.В. и др. Балльно-накопительная система сертификации как фактор совершенствования непрерывного профессионального образования врачей-стоматологов. *Институт стоматологии*. 2011; 4: 14-15.
2. Андреев А.А. Становление и развитие дистанционного обучения в России. *Высш. образование в России*. 2012; 10: 107-111.

**REFERENCES**

1. Abakarov S.I., Vagner V.D., Sorokin D.V. i dr. Ball'no-nakopitel'naya sistema sertifikatsii kak faktor sovershenstvovaniya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya vrachei-stomatologov [Ball-cumulative certification system as a factor of improving the continuous professional education of dentists]. *Institut stomatologii*. 2011; 4: 14-15 (in Russian).
2. Andreev A.A. Stanovlenie i razvitie distantsionnogo obu-

3. Буянкина Р.Г., Соколова О.Р. Опыт внедрения интернет-технологий дистанционного обучения в подготовке детских стоматологов. *Cathedra*. 2016; 57: 62-65.
4. Ибрагимов Т.И. Совершенствование системы последипломного образования врачей-стоматологов. *Маэстро стоматологии*. 2012; 1 (45): 10-12.
5. Найговзина Н.Б., Лучинский А.В. Непрерывное профессиональное образование врачей-стоматологов в Российской Федерации. *Российская стоматология*. 2015; 8 (3): 48-51. DOI: 10.17116/rosstomat20158348-51
6. Кудрявая Н.В., Уколова Е.М., Смирнова Н.Б. и др. Педагогика в медицине: Учебное пособие для студ. учреждений высш. проф. образования. М.: «Академия»; 2012. 320.
7. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. URL: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414965.html> (дата обращения: 16.12.2019).
8. Бим-Бад Б.М. Педагогический энциклопедический словарь. М.: Большая Российская энциклопедия; 2008. 528.
9. Агафонов Б.В. Опыт организации непрерывного профессионального образования для врачей общей практики Московской области. *Земский врач*. 2011; 1: 39-42.
10. Клевно В.А., Кучук С.А. Роль медицинской организации в НМО на примере ГБУЗ МО «Бюро СМЭ». *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014; 3: 68-70.
11. Пальцев М.А. Проблемы развития высшего и послевузовского медицинского и фармацевтического образования. *Ремедиум*. 2008; 7: 6-8.
12. Пивень Д.В. О новых тенденциях в системе медицинского последипломного образования и необходимости их развития. *Менеджер здравоохранения*. 2008; 4: 33-39.
3. Buyankina R.G., Sokolova O.R. Opyt vnedreniya internet-tekhnologii distantsionnogo obucheniya v podgotovke detskikh stomatologov [Experience of introduction of Internet technologies of distance learning in the preparation of children's dentists]. *Cathedra*. 2016; 57: 62-65 (in Russian).
4. Ibragimov T.I. Sovershenstvovanie sistemy poslediplomnogo obrazovaniya vrachei-stomatologov [Perfection of the system of postgraduate education of dentists]. *Maestro stomatologii*. 2012; 1 (45): 10-12 (in Russian).
5. Naigovzina N.B., Luchinskii A.V. Nepriyryvnoe professional'noe obrazovanie vrachei-stomatologov v Rossiiskoi Federatsii [Continuous professional education of dentists in the Russian Federation]. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2015; 8 (3): 48-51. DOI: 10.17116/rosstomat20158348-51 (in Russian).
6. Kudryavaya N.V., Ukolova E.M., Smirnova N.B. i dr. Pedagogika v meditsine: Uchebnoe posobie dlya stud. uchrezhdenii vyssh. prof. obrazovaniya [Pedagogy in medicine: textbook for student institutions of higher professional education]. M.: «Akademiya»; 2012. 320 (in Russian).
7. Belogurova V.A. Nauchnaya organizatsiya uchebnogo protsesssa [Scientific organization of the educational process]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. URL: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414965.html> (data obrashcheniya: 16.12.2019) (in Russian).
8. Bim-Bad B.M. Pedagogicheskii entsiklopedicheskii slovar' [Pedagogical encyclopedic dictionary]. Moscow: Bol'shaya Rossiiskaya entsiklopediya; 2008. 528 (in Russian).
9. Agafonov B.V. Opyt organizatsii nepriyryvnogo professional'nogo obrazovaniya dlya vrachei obshchei praktiki Moskovskoi oblasti [Experience in organizing continuing professional education for general practitioners in the Moscow Region]. *Zemskii vrach*. 2011; 1: 39-42 (in Russian).
10. Klevno V.A., Kuchuk S.A. Rol' meditsinskoi organizatsii v NMO na primere GBUZ MO «Byuro SME» [The role of the medical organization in the NMI on the example of the SBE of the Ministry of Defense «Bureau of SMEs»]. *Medical education and professional development*. 2014; 3: 68-70 (in Russian).
11. Pal'tsev M.A. Problemy razvitiya vysshego i poslevuzovskogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniya [Problems of development of higher and postgraduate medical and pharmaceutical education]. *Remedium*. 2008; 7: 6-8 (in Russian).
12. Piven' D.V. O novykh tendentsiyakh v sisteme meditsinskogo poslediplomnogo obrazovaniya i neobkhodimosti ikh razvitiya [On new trends in the system of medical postgraduate education and the need for their development]. *Healthcare manager*. 2008; 4: 33-39 (in Russian).

УДК 616.24-002-022.7-07-085  
DOI: 10.26435/UC.V011(34).411

И.В. Ракитская, И.Н. Цыба, Н.Ф. Яровая

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: НЕОБХОДИМЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) – пневмония, развившаяся вне стационара у пациента при отсутствии иммунодефицитных состояний либо диагностированная в первые 48 ч. с момента госпитализации [1].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Во всем мире ВП остается одной из ведущих причин смерти и сокращения продолжительности жизни [2]. Госпитализированные пациенты с ВП имеют высокую внутрибольничную смертность (около 13%), причем исключение из статистики тяжелых больных и лиц, проживающих в домах престарелых, не приводит к существенному снижению этого показателя (2,4% госпитализированных пациентов умирают в течение 72 ч. после поступления в стационар) [3]. Как заболеваемость, так и смертность от ВП зависят от возраста и сопутствующих заболеваний [4, 5]. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВП в РФ в 2016 г. составила 418,02 на 100 тыс. населения с ростом этого показателя по сравнению с 2015 г. на 24 % [6].

Даже после выписки из больницы смертность от сопутствующих заболеваний, особенно у пожилых, остается высокой: согласно недавнему немецкому исследованию, в группе пациентов, средний возраст которых был больше 80 лет, большинство имели хронические неврологические или сердечно-сосудистые заболевания, смертность после выписки в течение 30 дней после госпитализации составила 4,7% [5]. Приведенные данные послужили причиной пересмотра вопросов оценки пациентов, тактики ведения и лечения ВП. Помимо раннего установления цели лечения в отделении неотложной помощи, важным начальным этапом является быстрое выявление пациентов с высоким риском, которые нуждаются в неотложном лечении, для достижения наилучшего результата.

Основной причиной смерти больных с тяжелой ВП является рефрактерная гипоксия, септи-

ческий шок и полиорганная недостаточность. В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных с тяжелой ВП, были: возраст старше 70 лет, проведение искусственной вентиляции легких, двусторонняя пневмония, сепсис и инфицирование *P. aeruginosa* [6].

Учитывая актуальность и значимость обсуждаемой проблемы, лекция должна позволить читателю:

ознакомиться с эпидемиологическими особенностями ВП, включая факторы риска и прогноз;

оценить соответствующую стратификацию риска, ведущую к обоснованным рекомендациям по лечению, как амбулаторному, так и стационарному;

знать диагностические и терапевтические шаги, которые следует предпринимать при ведении больных с ВП.

### ДИАГНОСТИКА

Проявления ВП включают респираторные симптомы (кашель, мокрота, одышка, боль в груди) и общие симптомы инфекции (лихорадка, недомогание, гриппоподобные симптомы, симптомы нарушения сознания), наряду с соответствующими физикальными данными (тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотензия, очаговая аускультативная симптоматика). Поскольку вышеперечисленная симптоматика малоспецифична, для подтверждения диагноза рекомендуется проведение рентгенологического исследования грудной клетки [7]. Инфильтраты также можно обнаружить с помощью УЗИ грудной клетки [8]. Следующие клинические данные повышают вероятность выявления инфильтрации легочной ткани при рентгенологическом исследовании грудной клетки:

- отсутствие ринореи;

- одышка;
- очаговая аускультативная симптоматика;
- лихорадка, тахикардия более 100 уд / мин;
- повышенные биомаркеры (например, С-реактивный белок).

При наличии двух и более критериев вероятность наличия инфильтрата у пациента при острой инфекции нижних дыхательных путей возрастает от менее 5% до 18% и более [9].

Обычно наличие инфильтрата в легочной ткани помогает в дифференциальной диагностике ВП и острого бронхита, причем антибактериальная терапия в последнем случае не требуется, так как ее нежелательные эффекты в таких ситуациях перевешивают их благотворное влияние на симптомы согласно соответствующему мета-анализу [10]. Прокальцитонин является еще одним биомаркером, который может быть использован для того, чтобы избежать ненужного назначения антибиотиков амбулаторным больным с инфекциями нижних дыхательных путей [11]. При отсутствии возможности определения этого биомаркера в месте оказания медицинской помощи можно использовать «отложенное назначение», чтобы избежать необоснованной антибиотикотерапии.

## СПЕКТР ПАТОГЕНОВ

Безусловно, самый важный бактериальный патоген, вызывающий ВП, – это *Streptococcus pneumoniae*. *Mycoplasma pneumoniae* следует также учитывать в основном у пациентов в возрасте до 60 лет и без сопутствующих заболеваний. Другие патогены включают *Haemophilus influenzae* и, в зимний сезон, вирусы гриппа [12]. Пациенты, имеющие хронические сопутствующие заболевания и проживающие в домах престарелых, или те, у кого пневмония имеет тяжелое течение, могут быть (редко) заражены энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) или *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp. [8, 13].

## АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Стратификация риска

Основной целью стратификации риска в амбулаторных условиях является точное выявление пациентов с низким риском смерти от пневмонии и поддающихся амбулаторному лечению [8]. Впечатление врача о клинической тяжести должно быть объективизировано с помощью правильно утвержденных критериев. С этой целью рекомендуется использовать шкалу CURB-65, которая легко рассчитывается без каких-либо лабораторных исследований [14, 15]. Тем не менее у пациентов с сопутствующими заболеваниями прогноз может быть плохим, несмо-

тря на низкий балл при оценке по CURB-65 [14], а острые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ВП также значительно ухудшают прогноз. Больные часто нуждаются в госпитализации из-за гипоксемии, несмотря на низкий показатель CURB-65. Недостаточное прогностическое значение критериев CURB-65 может быть заметно усилено при дополнительном рассмотрении других параметров: насыщения крови кислородом, содержания альбумина в плазме крови, определения рН артериальной крови (шкала SMART-COP и ее модификации) [16].

### Амбулаторное лечение внебольничной пневмонии

У пациентов с умеренной ВП, которая поддается амбулаторному лечению в соответствии с критериями, изложенными выше, микробиологическое определение возбудителя обычно не требуется [17]. Рекомендованное антибактериальное лечение для пациентов без сопутствующих заболеваний – монотерапия высокими дозами амоксициллина. Пациенты с легкой формой ВП с хроническими сопутствующими заболеваниями должны лечиться комбинацией препаратов, включающих ингибитор бета-лактамазы (амоксициллин/клавулановая кислота), который расширяет спектр эффективности для охвата *S. aureus*, энтеробактерий и *H. influenzae*, продуцирующих бета-лактамазу [18]. Пациентам с аллергией или не переносящим пенициллин можно назначать «респираторные» фторхинолоны с эффективностью против пневмококков (моксифлоксацин, левофлоксацин). Рандомизированные исследования показали, что использование этих антибиотиков в амбулаторных условиях приводит к излечиваемости от 76 до 89% без каких-либо существенных различий между отдельными классами веществ. Не следует назначать пероральные цефалоспорины из-за их недостаточной пероральной биодоступности, риска возникновения псевдомембранозного колита наряду с повышенным риском неудачи лечения в амбулаторных условиях. Соответствующие рекомендации по лечению приведены в таблице 1. Пациенты, получающие амбулаторное лечение, должны проходить клиническую переоценку в течение 48-72 ч., поскольку это период времени, в течение которого может наблюдаться клиническое ухудшение, несмотря на продолжающееся лечение. Когда терапия не дает улучшения, необходима госпитализация в подавляющем большинстве случаев. Если есть клиническое улучшение, включая отсрочку, то антибактериальное лечение должно продолжаться не более 5-7 дней [17].

## ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

### Стратификация риска в отделении неотложной помощи: внебольничная пневмония как неотложное состояние

Пациенты, нуждающиеся в ИВЛ и вазопресорной терапии, госпитализируются в отделение интенсивной терапии. Как показано в исследовании CAPNETZ, летальность у этой группы больных возрастает до 48% [16].

Предикторами неблагоприятного исхода являются:

- тахикардия и тахипное;
- гипотензия;
- гипотермия;
- новые нарушения сознания.

В частности, пациенты с системной гипотензией, острой дыхательной недостаточностью (ДН) или декомпенсированными сопутствующими заболеваниями сердца имеют высокий риск летальности, даже если им не требуется немедленная инфузионная терапия [19-21]. В текущих руководствах рекомендуется использовать следующие критерии (табл. 2.) как сред-

ство объективизации прогнозов высокого риска тяжелых пневмоний [17]. Недавний мета-анализ показал, что все девять критериев являются предикторами необходимости инфузионной терапии; если присутствует более двух критериев, чувствительность и специфичность составляют 79% и 82% [22]. Более того, в исследованиях реализация алгоритма лечения, включающего эти критерии (табл. 2.), понижала смертность пациентов высокого риска данного типа пневмоний с 24 до 6% [21]. Оценка дисфункции органов вследствие сепсиса должна быть дополнена структурированной оценкой потенциально нестабильных коморбидных состояний. Среди них сердечно-сосудистые осложнения, такие как острый инфаркт миокарда или левожелудочковая недостаточность, имеют особое прогностическое значение [23].

### Тактика ведения при острой дыхательной недостаточности

У пациентов с ВП и развитием острой ДН быстрое введение жидкости и немедленное начало внутривенного лечения антибиотиками широ-

**Таблица 1.**

Эмпирическое начальное лечение легкой внебольничной пневмонии, которую можно лечить амбулаторно [17].

Тяжесть течения ВП	Стартовая терапия (стандартная доза)	Альтернативное лечение (стандартная доза)
Легкая ВП без сопутствующей патологии, амбулаторное лечение	Амоксициллин (750-1000 мг три раза в день)	Моксифлоксацин (400 мг в сутки) Левифлоксацин (500 мг в сутки или 2 раза в день) Кларитромицин (500 мг два раза в день) Азитромицин (500 мг в сутки × 3 дня) Доксициклин (200 мг в сутки)
Легкая пневмония с сопутствующей патологией, амбулаторное лечение - хроническая сердечная недостаточность - неврологическое заболевание с дисфагией - тяжелая ХОБЛ, бронхоэктазия - прикованный к постели пациент	Амоксициллин / клавулановая кислота (1 г три раза в день)	Моксифлоксацин (400 мг в сутки) Левифлоксацин (500 мг в сутки или 2 раза в день)

*Примечания:* ВП – внебольничная пневмония, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

**Таблица 2.**

Критерии прогноза высокого риска летальности внебольничной пневмонии [17]

Умеренные критерии: наличие более 2 из этих 9 критериев является показателем необходимости неотложных мероприятий
<ul style="list-style-type: none"> <li>• выраженная острая дыхательная недостаточность (парциальное давление кислорода <math>\leq 55</math> мм рт. ст.;</li> <li>• частота дыхания <math>\geq 30</math> /мин;</li> <li>• мультилобарные инфильтраты на рентгенограмме;</li> <li>• новое нарушение сознания;</li> <li>• системная гипотония, требующая агрессивной инфузионной терапии;</li> <li>• острое повреждение почек (азот мочевины крови <math>\geq 7,14</math> ммоль/л)</li> <li>• лейкопения (количество лейкоцитов <math>&lt; 4 \times 10^9</math>/л)</li> <li>• тромбоцитопения (количество тромбоцитов <math>&lt; 100 \times 10^9</math>/л)</li> <li>• гипотермия (температура тела <math>&lt; 36^\circ \text{C}</math>)</li> </ul>

Комплекс мероприятий при тяжелой внебольничной пневмонии [17].

Комплекс мероприятий при тяжелой ВП
<p>Должны быть выполнены как можно быстрее (в течение первых 3 ч):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• измерение сывороточного лактата;</li> <li>• исследование культуры крови;</li> <li>• начало соответствующего (обычно комбинированного) внутривенного лечения антибиотиками широкого спектра действия, в течение одного часа, если это возможно;</li> <li>• у пациентов с артериальной гипотензией или повышенным уровнем лактата в сыворотке быстрое внутривенное введение кристаллоидов;</li> <li>• оценка (включая анализ газов крови) и лечение, при необходимости, острой дыхательной недостаточности.</li> </ul>
<p>Должны быть выполнены в течение первых 6 ч:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• назначение вазопрессоров, если ответ на восполнение объема неадекватен;</li> <li>• повторение измерения лактата, если исходно уровни были повышены;</li> <li>• повторная оценка газов крови.</li> </ul>

Примечание: ВП – внебольничная пневмония

кого спектра действия улучшают клинический исход [21]. Результаты лечения пациентов с тяжелой ВП можно улучшить при соблюдении требований соответствующих руководств по тактике ведения данной категории больных (табл. 3.) [21]. Концентрация лактата в сыворотке крови должна измеряться в приемном покое: если он повышен, необходимо быстрое проведение инфузионной терапии с повторной проверкой через короткие интервалы до нормализации его уровня. У пациентов с острой гиперкапнической ДН или сопровождающимся отеком легких следует начинать неинвазивную вентиляцию легких [17]. Недавние исследования показали, что назальная кислородная терапия с высоким расходом для пациентов с первичной гипоксической ДН, как правило, уменьшает потребность в интубации и значительно снижает смертность больных [24].

#### Микробиологическая диагностическая оценка в стационаре

В современных рекомендациях указывается, что, как только пациент госпитализируется по поводу ВП, необходимо взять посев крови (по возможности до того, как будет дана первая доза антибиотика), в моче должны быть измерены антигены легионеллы и пневмококка, а мокрота (если имеется) должна быть исследована под микроскопом [17]. При соответствующей эпидемиологической обстановке пациентов с тяжелой ВП следует также проверять на наличие вирусов гриппа с выполнением полимеразной цепной реакции (ПЦР). При подозрении на микоплазменную пневмонию можно исследовать микоплазменный IgM или выполнить ПЦР, в то время как исследование IgG и IgA микоплазмы, серологическая диагностика хламидий не имеют диагностической ценности. При наличии плеврального выпота показана быстрая диагности-

ческая пункция с последующей микробиологической оценкой и измерением pH.

#### ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ

У пациентов с наличием выраженной ДН эмпирическую антимикробную терапию следует начинать как можно скорее после установления диагноза, что улучшает результат; всем остальным пациентам рекомендуется начать лечение в течение 8 ч. [17]. Стартовая терапия должна проводиться парентерально в течение минимум 48 ч. в достаточно высокой дозе и охватывать пневмококки, *H. influenzae*, *S. aureus* и энтеробактерии. Препаратом выбора является внутривенный бета-лактаменный антибиотик (табл. 4.). Даже у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуемая максимальная доза должна назначаться как минимум в течение первых 24 ч. Для пациентов с ВП и органной недостаточностью дополнительно рекомендуется введение макролида в качестве стартовой терапии ввиду его влияния на легионеллу, что улучшает исход (абсолютное снижение смертности с 24 до 21% [25]. При наличии клинического ответа и отсутствии атипичных патогенов макролид может быть отменен через 3 дня лечения. Для госпитализированных пациентов без органной недостаточности дополнительный препарат группы макролидов не обязателен, так как не продемонстрированы улучшения в проспективных плацебо-контролируемых клинических исследованиях [26].

*Pseudomonas aeruginosa* вызывает ВП крайне редко (менее 1%). Факторы риска включают тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких, бронхоэктатическую болезнь или постоянную чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку. Препаратом выбора являет-

Таблица 4.

Эмпирическое стартовое стационарное лечение внебольничной пневмонии [17].

Тяжесть течения ВП	Стартовая терапия (стандартная доза)	Альтернативное лечение (стандартная доза)
Умеренно тяжелая ВП (нет острой органной недостаточности)	Бета-лактамы в/в: - амоксициллин / клавулановая кислота (2,2 г каждые 8 ч) - ампициллин / сульбактам (3 г каждые 8 ч) - цефуроксим (1,5 г каждые 8 ч) - цефтриаксон (2 г в сутки) - цефотаксим (2 г, каждые 8 ч)  + Не обязательно * макролид в/в или пероральный в течение 3 дней: - кларитромицин (500 мг каждые 12 ч) - азитромицин (500 мг в сутки)	«Респираторный» фторхинолон в/в или per os: Моксифлоксацин (400 мг в сутки) Левофлоксацин (500 мг в сутки или каждые 12 ч)
Тяжелая ВП (острая органная недостаточность)	Бета-лактамы в/в - пиперациллин / тазобактам (4,5 г каждые 6-8 ч) - цефтриаксон (2 г в сутки) - цефотаксим (2 г каждые 6-8 ч)  + Макролид в/в на 3 дня - кларитромицин (500 мг каждые 12 ч) - азитромицин (500 мг в сутки)	Респираторный фторхинолон в/в: Моксифлоксацин (400 мг в сутки) Левофлоксацин (500 мг каждые 12 ч) (без монотерапии у пациентов с септическим шоком)

Примечания: \* – дополнительное введение макролида является необязательным, ВП – внебольничная пневмония

ся пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин, левофлоксацин [6]. Возможность наличия мультирезистентной микрофлоры должна быть рассмотрена у пациентов с индивидуальными факторами риска, такими как:

- предварительная госпитализация (в этом случае применяются рекомендации по нозокомиальной пневмонии);
- предварительное длительное лечение антибиотиками широкого спектра действия;
- предшествующие госпитализации поездки в страны, в которых распространены мультирезистентные микроорганизмы. Препаратами выбора являются ванкомицин, линезолид [6].

Дополнительное эмпирическое противовирусное лечение осельтамивиром следует рассмотреть для госпитализированных пациентов с острой органной недостаточностью и повышенным риском (сопутствующие заболевания, беременность) во время сезона гриппа. Осельтамивир следует отменить при получении отрицательного результата вирусного теста ПЦР. Рекомендации по стартовой эмпирической терапии пациентов, получающих лечение в стационаре, приведены в таблице 4.

### КЛИНИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ И НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ

Все пациенты, которые соответствуют критериям тяжелой ВП или имеют сопутствующие заболевания, нуждаются в постоянном мони-

торинге течения заболевания до клинического улучшения. Наибольший риск ухудшения – в течение первых 72 ч. после поступления в стационар. Для всех госпитализированных пациентов переоценка критериев стабильности должна проводится один раз в день [17]. Признаками клинической стабильности считаются:

- ЧСС  $\leq 100$  / мин;
- частота дыхания  $\leq 24$  / мин;
- систолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст.;
- температура тела  $\leq 37,8$  ° C;
- возможность принимать пищу через рот;
- нормальное состояние сознания;
- отсутствие гипоксемии (р O<sub>2</sub>  $\geq 60$  мм рт. ст., SaO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$ ).

В случае, когда все эти критерии соблюдены, риск осложнений течения заболевания невелик. Кроме того, рекомендуется повторное измерение СРБ или прокальцитонина через 3-4 дня; если значения не снижаются, необходим пересмотр эффективности проводимого лечения.

Если стабилизация состояния не наступает или через 3-5 дней соответствующего лечения наблюдается клиническое ухудшение, констатируется неэффективность лечения. Важно дифференцировать простую задержку в достижении стабилизации состояния, с одной стороны, и клинически прогрессирующую пневмонию – с другой. Прогрессирующая пневмония имеет плохой прогноз с увеличением смертности в 10

раз. Таким образом, клиническое прогрессирование требует немедленной диагностики, включающей переоценку критериев тяжести и функционирования органов, отслеживание параметров воспаления и исключение таких осложнений, как абсцесс или плевральный выпот. Для стабилизации состояния показан перевод пациента в отделение интенсивной терапии. Кроме того, показана повторная микробиологическая оценка, в том числе бронхоскопия, а также дифференциальная диагностика внелегочных инфекционных и неинфекционных состояний и осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии или до сих пор нераспознанное состояние с подавленным иммунитетом (включая ВИЧ-инфекцию). Лечение антибиотиками у пациентов с прогрессирующей инфекцией должно покрывать любые пробелы в антимикробном спектре исходного лечения и всегда назначается в виде внутривенной комбинированной терапии в адекватных дозах.

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ

Как только критерии клинической стабильности будут достигнуты, можно перейти на пероральное введение препарата с хорошей биодоступностью (например, амоксициллин/клавулановая кислота). Лечение должно быть закончено через 2-3 дня после достижения стабилизации состояния. Таким образом, 10-14 дней лечения обычно достаточно даже для тяжелой ВП [27].

Основные этапы ведения пациента с ВП включают стратификацию риска и применение стратегии управления, адаптированной к степени тяжести заболевания, наряду с созданием структурированной последующей помощи и вторичной профилактики, особенно для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

*И.В. Ракитская, И.Н. Цыба, Н.Ф. Яровая*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: НЕОБХОДИМЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

В лекции представлены современные данные о распространенности и особенностях этиологии, факторах риска внебольничной пневмонии, показан вклад каждого из возможных возбудителей в этиологическую структуру заболевания. Приведены диагностические критерии пневмонии. Описаны основные алгоритмы оценки тяжести пневмонии и прогноза заболевания с применением различных шкал, целью которых является определение места лечения: амбулаторно или в стационаре, в отделении общего профиля или реанимации. Представлены современные рекомендации по эмпирическому выбору антибактериальных препаратов, указаны среднетерапевтические дозы антибактериальных препара-

тов для лечения внебольничной пневмонии у пациентов с нормальной функцией почек. Описана тактика ведения пациентов при развитии острой дыхательной недостаточности. Рассмотрены вопросы оптимальной длительности лечения пневмонии в зависимости от этиологического фактора, представлены критерии достаточности антибактериальной терапии. Описаны причины возможной неэффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, амбулаторное лечение, лечение в стационаре, эмпирическая антибактериальная терапия, критерии достаточности антибактериальной терапии.

*I.V. Rakytskaya, I.N. Tsyba, N.F. Yarovaya*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: NECESSARY DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

The lecture presents modern data on the prevalence and characteristics of etiology, risk factors for community-acquired pneumonia and shows the contribution of each of the possible pathogenic organisms to the etiological disease structure. Diagnostic criteria for pneumonia are given. The main algorithms for assessing the severity of pneumonia and prognosis of the disease using various scales are described, the purpose of which is to deter-

mine the place of treatment: on an outpatient basis or in a hospital, in a general department or an intensive care unit. Modern recommendations on the empirical choice of antibacterial drugs are presented, the average therapeutic doses of antibacterial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia in patients with normal kidney function are indicated. The tactics for the development of acute respiratory failure are described. The is-

sues of the optimal pneumonia treatment duration depending on the etiology, the criteria for the adequacy of antibacterial therapy are presented. The reasons for the possible inefficiency of the empirical antibacterial therapy of community-acquired pneumonia are described.

**Key words:** community-acquired pneumonia, outpatient treatment, inpatient treatment, empirical antibacterial therapy, criteria for the adequacy of antibacterial therapy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Wiersinga W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M., Kullberg B.J., et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med.* 2018; Jan 76(1):4-13.
2. Wunderink R.G., Waterer G.W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014; Feb 6;370(6):543-551. doi: 10.1056/NEJMcp1214869.
3. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Dec 8;114(49):838-848. doi: 10.3238/arztebl.2017.0838
4. Круglyakova Л. В., Нарышкина С. В., Одириев А. Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; 71: 120-134. DOI: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136
5. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016; Dec;121:32-38. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
6. Клинические рекомендации: внебольничная пневмония (проект). Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 2018. 88 с. URL: [pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/](http://pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/) (дата обращения: 07.12.2019).
7. Marchello C.S., Ebell M.H., Dale A.P., Harvill E.T., Shen Y., Whalen C.C. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2019; Mar-Apr;32(2):234-247. doi: 10.3122/jabfm.2019.02.180219
8. Froes F, Pereira JG, Póvoa P. Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; Apr;31(2):170-176. doi: 10.1097/QCO.0000000000000435
9. Minnaard M.C., de Groot J.A.H., Hopstaken R.M., Schierenberg A., de Wit N.J., Reitsma J.B. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. *CMAJ.* 2017; Jan 16;189(2):E56-E63. doi: 10.1503/cm-aj.151163
10. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Jun 19;6:CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
11. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Oct 12;10:CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3
12. Chen J., Li X., Wang W., Jia Y., Lin F., Xu J. The prevalence of respiratory pathogens in adults with community-acquired pneumonia in an outpatient cohort. *Infect Drug Resist.* 2019; Jul 30;12:2335-2341. doi: 10.2147/IDR.S213296
13. Pletz M.W., Rohde G., Schütte H., Bals R., von Baum H., Welte T. Epidemiology and Aetiology of Community-acquired Pneumonia (CAP). *Dtsch Med Wochenschr.* 2011; Apr;136(15):775-80. doi: 10.1055/s-0031-1275806
14. Ewig S., Bauer T., Richter K., Szencsenyi J., Heller G., Strauss R., et al. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J.* 2013; Apr;41(4):917-22. doi: 10.1183/09031936.00065212
15. Ebell MH. Community-acquired pneumonia: determining safe treatment in the outpatient setting. *Am Fam Phy-*

**REFERENCES**

1. Wiersinga W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E., Aleva R.M., Kullberg B.J., et al. Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). *Neth J Med.* 2018; Jan 76(1):4-13.
2. Wunderink R.G., Waterer G.W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014; Feb 6;370(6):543-551. doi: 10.1056/NEJMcp1214869
3. Kolditz M., Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; Dec 8;114(49):838-848. doi: 10.3238/arztebl.2017.0838
4. Kruglyakova L. V., Naryshkina S. V., Odireev A. N. Sovremennye aspekty vnebol'nicnoi pnevmonii. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2019; 71: 120-134. DOI: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136 (in Russian)
5. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. *Respir Med.* 2016; Dec;121:32-38. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
6. Klinicheskie rekomendatsii: vnebol'nicnaya pnevmoniya (proekt). Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; Mezhhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii. 2018. 88 s. URL: [pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/](http://pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/) (data obrashcheniya: 07.12.2019) (in Russian).
7. Marchello C.S., Ebell M.H., Dale A.P., Harvill E.T., Shen Y., Whalen C.C. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2019; Mar-Apr;32(2):234-247. doi: 10.3122/jabfm.2019.02.180219
8. Froes F, Pereira JG, Póvoa P. Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; Apr;31(2):170-176. doi: 10.1097/QCO.0000000000000435
9. Minnaard M.C., de Groot J.A.H., Hopstaken R.M., Schierenberg A., de Wit N.J., Reitsma J.B. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. *CMAJ.* 2017; Jan 16;189(2):E56-E63. doi: 10.1503/cm-aj.151163
10. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Jun 19;6:CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
11. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Oct 12;10:CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3
12. Chen J., Li X., Wang W., Jia Y., Lin F., Xu J. The prevalence of respiratory pathogens in adults with community-acquired pneumonia in an outpatient cohort. *Infect Drug Resist.* 2019; Jul 30;12:2335-2341. doi: 10.2147/IDR.S213296
13. Pletz M.W., Rohde G., Schütte H., Bals R., von Baum H., Welte T. Epidemiology and Aetiology of Community-acquired Pneumonia (CAP). *Dtsch Med Wochenschr.* 2011; Apr;136(15):775-80. doi: 10.1055/s-0031-1275806
14. Ewig S., Bauer T., Richter K., Szencsenyi J., Heller G., Strauss R., et al. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J.* 2013; Apr;41(4):917-22. doi: 10.1183/09031936.00065212
15. Ebell MH. Community-acquired pneumonia: determin-

- sician. 2019; Jun 15;99(12):768-769. PMID:31194484
16. Kolditz M., Ewig S., Schütte H., Suttorp N., Welte T., Rohde G. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med.* 2015; Aug;278(2):193-202. doi: 10.1111/joim.12349
  17. Ewig S., Höffken G., Kern W.V., Rohde G., Flick H., Krause R. Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016. *Pneumologie.* 2016; Mar;70(3):151-200. doi: 10.1055/s-0042-101873
  18. Tomczyk S., Jain S., Bramley A.M., Self W.H., Anderson E.J., Trabue C., et al. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017; Jun 20;4(2):ofx088. doi: 10.1093/ofid/ofx088
  19. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015; Jul 30;373(5):415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
  20. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., Osborn T.M., Townsend S., Dellinger R.P., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; Aug;42(8):1749-55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330
  21. Lim H.F., Phua J., Mukhopadhyay A., Ngerng W.J., Chew M.Y., Sim T.B., et al. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia *Eur Respir J.* 2014; Mar;43(3):852-62. doi: 10.1183/09031936.00081713
  22. Salih W., Schembri S., Chalmers J. D. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J.* 2014; Mar;43(3):842-51. doi: 10.1183/09031936.00089513
  23. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A., Chirinos J.A., Chen L., Fine M.J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation.* 2012; Feb 14;125(6):773-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766
  24. Coudroy R., Frat J.P., Ehrmann S., Pène F., Terzi N., Decavèle M., et al. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORAL-IM protocol. *BMJ Open.* 2019; Aug 10;9(8):e029798. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029798
  25. Slihl W.I., Asadi L., Eurich D.T., Tjosvold L., Marrie T.J., Majumdar S.R. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; Feb;42(2):420-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
  26. Cremers A.J., Sprong T., Schouten J.A., Walraven G., Hermans P.W., Meis J.F., et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014; Aug;69(8):2258-64. doi: 10.1093/jac/dku109
  27. Uranga A., España P.P., Bilbao A., Quintana J.M., Arriaga I., Intxausti M., et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016; Sep 1;176(9):1257-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633
  - ing safe treatment in the outpatient setting. *Am Fam Physician.* 2019; Jun 15;99(12):768-769.
  16. Kolditz M., Ewig S., Schütte H., Suttorp N., Welte T., Rohde G. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med.* 2015; Aug;278(2):193-202. doi: 10.1111/joim.12349
  17. Ewig S., Höffken G., Kern W.V., Rohde G., Flick H., Krause R. Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016. *Pneumologie.* 2016; Mar;70(3):151-200. doi: 10.1055/s-0042-101873
  18. Tomczyk S., Jain S., Bramley A.M., Self W.H., Anderson E.J., Trabue C., et al. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017; Jun 20;4(2):ofx088. doi: 10.1093/ofid/ofx088
  19. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S., Balk R., Bramley A.M., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015; Jul 30;373(5):415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
  20. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., Osborn T.M., Townsend S., Dellinger R.P., et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; Aug;42(8):1749-55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330
  21. Lim H.F., Phua J., Mukhopadhyay A., Ngerng W.J., Chew M.Y., Sim T.B., et al. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia *Eur Respir J.* 2014; Mar;43(3):852-62. doi: 10.1183/09031936.00081713
  22. Salih W., Schembri S., Chalmers J. D. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J.* 2014; Mar;43(3):842-51. doi: 10.1183/09031936.00089513
  23. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A., Chirinos J.A., Chen L., Fine M.J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation.* 2012; Feb 14;125(6):773-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766
  24. Coudroy R., Frat J.P., Ehrmann S., Pène F., Terzi N., Decavèle M., et al. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORAL-IM protocol. *BMJ Open.* 2019; Aug 10;9(8):e029798. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029798
  25. Slihl W.I., Asadi L., Eurich D.T., Tjosvold L., Marrie T.J., Majumdar S.R. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; Feb;42(2):420-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
  26. Cremers A.J., Sprong T., Schouten J.A., Walraven G., Hermans P.W., Meis J.F., et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014; Aug;69(8):2258-64. doi: 10.1093/jac/dku109
  27. Uranga A., España P.P., Bilbao A., Quintana J.M., Arriaga I., Intxausti M., et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016; Sep 1;176(9):1257-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633