



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXVII • № 2 • 2020

SAINT PETERSBURG
2020

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXVII • № 2 • 2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2020

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь – Хрусталеv Максим Борисович, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри Сальман Хасунович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мельникова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Толоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yekaterina Zueva – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

Dr. Igor Jouline – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Ю. С. Астахов – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. B. Jouline – Cand. Sci. (Biol.)
Ye. E. Zueva – Dr. Sci. (Med.)
S. A. Karpischenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Melnikova – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
D. Yu. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tez – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Yu. S. Astakhov – prof. (Saint Petersburg)
V. L. Bykov – prof. (Saint Petersburg)
A. A. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
G. I. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
A. M. Dygai – prof. (Tomsk)
N. V. Kornilov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)
L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)
A. A. Scoromets – academician RAS
(Saint Petersburg)
M. M. Solovjov – prof. (Saint Petersburg)
A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (Saint Petersburg)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)
A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

Зимин И. В., Журавлёв А. А.

К ВОПРОСУ О ПОДЧИНЕНИИ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ СОВЕТСКОЙ ВЛАСТЬЮ
В ПЕРИОД ГРАЖДАНСКОЙ ВОЙНЫ, ИЛИ ПОЛИТИКА МИЛИТАРИЗАЦИИ ВЫСШЕЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ В 1920–1922 гг. (на примере Петроградского медицинского института) ... 9

Обзоры и лекции

Родионова О. В., Сорокоумов В. А.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19
(обзор литературы) 18

Оригинальные работы

Молчан Н. С., Рейпольская Т. Ю., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А., Полушин Ю. С.

УРОВНИ АМИНОКИСЛОТ И ГОМОАРГИНИНА В ВЕНОЗНЫХ БАСЕЙНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 25

Матвеев В. С., Матвеев С. В., Потапчук А. А., Успенская Ю. К.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ 32

Побегалова О. Е., Жевнерова Н. С., Виноградова К. Е.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗА У ЛИЦ,
ЖИВУЩИХ С ВИЧ, И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИКОБАКТЕРИОЗА 39

Носкин Л. А., Марченко В. Н., Рубинский А. В., Заровкина Л. А., Терновой К. С.

НАРУШЕНИЯ СИНХРОНИЗАЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ ПРОБЕ И УМЕРЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ
У ПАЦИЕНТОВ С ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 46

Осипова В. А., Бурдина П. А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГИПЕРЕСТЕЗИИ ЗУБОВ 57

Наблюдения из практики

Федорова В. С., Смочилин А. Г., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Пушкарев М. С., Гавриченко А. В.,
Гаврилова Е. А., Гапешин Р. А.

БОЛЕЗНЬ ШАРКО – МАРИ – ТУТСА: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ (ОТЦА И ДОЧЕРИ) 63

Шевелева Е. М., Заславский Л. Г., Ковеленов А. Г., Скорнякова Е. А.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОНТИННЫЙ И ЭКСТРАПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 72

Правила для авторов 79

CONTENTS

Historical materials

Zimin I. V., Zhuravlyov A. A.

TO THE ISSUE OF THE SOVIET TAKEOVER OF HIGHER EDUCATION DURING THE RUSSIAN CIVIL WAR: MILITARIZATION OF HIGHER MEDICAL EDUCATION IN 1920–1922 (on the example of the Petrograd Medical Institute).....	9
--	---

Reviews and lectures

Rodionova O. V., Sorokoumov V. A.

NEUROLOGICAL DISEASES IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC (review of the literature)	18
---	----

Original papers

Molchan N. S., Reypol'skaya T. Yu., Subbotina T. F., Zhloba A. A., Polushin Yu. S.

LEVELS OF AMINO ACIDS AND HOMOARGININE IN THE VENOUS BASINS OF THE BRAIN AND THE HEART MUSCLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE	25
--	----

Matveev V. S., Matveev S. V., Potapchuk A. A., Uspenskaia Iu. K.

EFFICIENCY OF MEDICAL REHABILITATION PROGRAM IN EARLY AGED CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS	32
---	----

Pobegalova O. E., Zhevnerova N. S., Vinogradova K. E.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MYCOBACTERIOSIS IN PERSONS WITH HIV AND CASE REPORT OF SEVERE GENERALIZED MYCOBACTERIOSIS	39
---	----

Noskin L. A., Marchenko V. N., Rubinskiy A. V., Zarovkina L. A., Ternovoy K. S.

DISORDERS OF CARDIORESPIRATORY COUPLING IN HYPERCAPNIC RESPIRATORY TEST AND MODERATE PHYSICAL EXERCISE IN PATIENTS WITH PULMONOLOGICAL PATHOLOGY	46
--	----

Osipova V. A., Burdina P. A.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF DENTAL DRUGS TO REDUCE TOOTH HYPERESTHESIA	57
---	----

Observation from practice

Fedorova V. S., Smochilin A. G., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Pushkaryov M. S., Gavrichenko A. V.,
Gavrilova E. A., Gapeshtin R. A.

CHARCOT – MARIE – TOOTS DISEASE: DESCRIPTION OF 2 CLINICAL CASES OF THE DISEASE IN MEMBERS OF THE SAME FAMILY (FATHER AND DAUGHTER)	63
--	----

Sheveleva E. M., Zaslavskii L. G., Kovelchenov A. G., Skorniakova E. A.

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS AND EXTRAPONTINE MYELINOLYSIS: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT	72
--	----

Regulations for authors	79
-------------------------------	----



© СС © И. В. Зимин, А. А. Журавлёв, 2020
УДК 378.961 (470.23-25): 94 (47 + 51)»1917/1922
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-9-17

И. В. Зимин, А. А. Журавлёв*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

К ВОПРОСУ О ПОДЧИНЕНИИ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ СОВЕТСКОЙ ВЛАСТЬЮ В ПЕРИОД ГРАЖДАНСКОЙ ВОЙНЫ, ИЛИ ПОЛИТИКА МИЛИТАРИЗАЦИИ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ В 1920–1922 гг. (на примере Петроградского медицинского института)

Поступила в редакцию 16.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Статья посвящена первым годам Советской власти, когда происходило формирование взаимоотношений между высшей медицинской школой и большевиками. Уделено внимание проведению Советской властью милитаризации высшей медицинской школы в начале 1920-х гг. Это явилось первой попыткой реформировать высшую школу для целей построения нового общества. Опыт, полученный Народным комиссариатом просвещения в проведении преобразований, будет использован в середине 1920-х гг., когда большевики приступят к кардинальному изменению высшего образования в стране.

Ключевые слова: Народный комиссариат просвещения, милитаризация высшей медицинской школы, Петроградский медицинский институт, студенчество, военный комиссар

Для цитирования: Зимин И. В., Журавлёв А. А. К вопросу о подчинении высшей школы Советской властью в период Гражданской войны, или политика милитаризации высшей медицинской школы в 1920 – 1922 гг. (на примере Петроградского медицинского института). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):9 – 17. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-9-17.

* **Автор для связи:** Александр Алексеевич Журавлёв, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: crane_62@mail.ru.

Igor V. Zimin, Alexander A. Zhuravlyov*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

TO THE ISSUE OF THE SOVIET TAKEOVER OF HIGHER EDUCATION DURING THE RUSSIAN CIVIL WAR: MILITARIZATION OF HIGHER MEDICAL EDUCATION IN 1920–1922 (on the example of the Petrograd Medical Institute)

Received 16.02.20; accepted 26.06.20

Summary

The article is devoted to the first years of Soviet power, when there was a formation of the relationship between higher medical school and the Bolsheviks. Attention is given to carrying out the militarization of higher medical school in the early 1920s by Soviet authorities. It was the first attempt to reform the higher education for the purpose of building a new society. The experience gained by the People's Commissariat of Education in carrying out reforms, will be used in the mid-1920s, when the Bolsheviks begin to radically change higher education in the country.

Keywords: People's Commissariat of Education, militarization of higher medical school, Petrograd Medical Institute, studentship, military commissar

For citation: Zimin I. V., Zhuravlyov A. A. To the issue of the Soviet takeover of higher education during the Russian Civil war: militarization of higher medical education in 1920 – 1922 (on the example of the Petrograd Medical Institute). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):9 – 17. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-9-17.

* **Corresponding author:** Alexander A. Zhuravlyov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: crane_62@mail.ru.

Данной статьей мы начинаем серию публикаций, посвященных истории Ленинградского (Петроградского) медицинского института в 1920-х гг. Период становления Советской власти и ее взаимоотношения с высшей медицинской школой изучены мало. Большинство исследований посвящены развитию университетов в этот период, а сюжеты, связанные с процессами, происходившими в высшей медицинской школе, остались на периферии исследований.

В последний период существования СССР вышли две работы, посвященные отношению Советской власти к высшей школе. В монографиях рассматривались вопросы функционирования высших учебных заведений, но уделено незначительное внимание вопросу милитаризации высшей медицинской школы. Так, в работе А. П. Купайгородской [1] рассматривалось положение высших учебных заведений Петрограда в период 1917–1925 гг., но в своем исследовании автор главное внимание обратила на Петроградский университет и высшие педагогические учебные заведения города. В отдельных главах своей работы она рассматривала сюжеты о положении высшей медицинской школы, но эти фрагменты, скорее, иллюстрируют общее положение высшей школы в послереволюционный период. В работе не был затронут вопрос о милитаризации высшей медицинской школы. В 1988 г. вышла работа Ш. Х. Чанбарисова [2], посвященная деятельности университетов в 1920-х гг., но и в этом труде не рассмотрены сюжеты милитаризации высшей медицинской школы.

Интерес к этим сюжетам появился в последнее десятилетие. Связано это с тем, что многие медицинские институты и факультеты были открыты после Октябрьской революции, и их становление и развитие связано с формированием советской системы высшего медицинского образования. Одной из первых работ стала монография ярославского историка Н. Т. Ерегиной [3], посвященная высшей медицинской школе в 1917–1953 гг. В главе, посвященной периоду Гражданской войны, затронута тема милитаризации высшей медицинской школы, но основное внимание уделено роли военных комиссаров в ее проведении. В дальнейшем появилось несколько работ, посвященных проведению политики милитаризации высшей медицинской школы в различных медицинских институтах. Продолжила сюжеты, начатые Н. Т. Ерегиной, С. В. Нагорная, которая в 2011 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Роль медицинского факультета Смоленского государственного университета в подготовке кадров (1920–1930 гг.)» [4]. В последующем ею была опубликована статья, посвященная военным комиссарам в высших учебных заведениях, но в основном были затронуты сюжеты, связанные с проведением этой политики в Смоленском университете [5, с. 77–80]. Рассмотрение

аналогичных сюжетов продолжила С. В. Маркова работой о медицинском факультете Воронежского университета [6, с. 263–270]. Мы позволили себе продолжить разработку этой темы и обратились к истории, как проходила милитаризация высшей медицинской школы в стенах Петроградского медицинского института.

На наш взгляд, политика милитаризации медицинской школы была более широкой и должна была решить целый ряд проблем, возникших перед медицинскими факультетами и институтами. При этом реформы носили как явный, так и латентный характер. Мы постараемся рассмотреть этот процесс на примере Петроградского медицинского института, который играл в городе значительную роль. Обратим внимание читателей, что в Петрограде в этот период существовало четыре высших медицинских учебных заведения: Военно-медицинская академия, Петроградский медицинский институт, Государственный институт медицинских знаний и медицинский факультет Петроградского университета. В силу ряда причин, наиболее сложные отношения с новой властью складывались у старых и авторитетных медицинских школ, в данном случае — Военно-медицинской академии и Петроградского медицинского института.

Начало политики милитаризации высшей медицинской школы было положено Постановлением Совета Труда и Оборона от 30 апреля 1920 г., в котором ставилась главная задача — ликвидировать «значительный некомплект врачей в Красной армии» и обеспечить «нужды гражданского населения» [7, л. 35]. Так, некомплект Красной армии Южного фронта в 1919 г. составлял: «врачами — 65 %, лекарскими помощниками — на 66 %, фармацевтами — на 45 %» [3, с. 28]. Эту проблему предполагалось решить за счет интенсификации обучения, при этом на неизбежное снижение качества образования власть закрывала глаза. В результате занятия на старших курсах должны были продолжаться в летне-осенний период в усиленном режиме по 10–12 часов, чтобы осуществить выпуск врачей в январе 1921 г. Таким образом, планировалось, что диплом лекаря получат около 4000 человек. Также для увеличения числа выпускников предполагалось откомандировать из Красной армии бывших студентов медицинских факультетов и институтов, которые не успели завершить медицинское образование. Так, с кораблей Балтийского флота были уволены с действительной службы лекарские помощники «как принятые Губкомиссией Губпрофобра на медицинские факультеты для получения врачебного образования» [8, л. 4]. Всего было направлено в медицинские вузы 29 военнослужащих, в том числе двое в Петроградский медицинский институт — Фёдор Ерофеев и Павел Подкученко, которые обучались в нем в 1919 г. [8, л. 7]. В Постановлении СТО предписывалось «объявить студентов медиков последнего курса

мобилизованными в порядке трудовой повинности, обязав их работать без пропусков и установив тщательный контроль за ними» [7, л. 35]. Этим же Постановлением определялась и ответственность за неисполнение правил.

Важнейшим элементом политики милитаризации высшей медицинской школы стал институт военных комиссаров. Перед военкомами была поставлена задача: «В максимальной степени интенсифицировать учебную деятельность названных учреждений и учащихся в них, в интересах возможно полного удовлетворения, как со стороны количественной, так и качественной, требования Советского строительства на квалифицированных работников медико-санитарного дела» [9, л. 17].

Петроградским военкомом был назначен М. Д. Мизлиг, который назначал военкомов в медицинские учебные заведения города, в аппарате управления которых сформировали отделы, обязанные обеспечить студентов всем необходимым. Структура Управления военкома включала в себя: 1) административно-учебно-научный отдел, состоящий из отдела статистики (количественный и качественный учет); контрольно-ревизионного подотдела; академического отдела (секция библиотек и учебных пособий; секция снабжения, учета и распределения — трупов, микроскопов, инструментов и пр.); 2) культурно-просветительскую секцию (секция клубов; секция культурно-просветительской работы); 3) секцию социального обеспечения и при ней канцелярию (секция общежития; производственная; отдел снабжения, который включал в себя секцию питания; ремонта; топлива; экспедиция; складов, а также финансовый и контрольно-ревизионный отделы) [10, л. 2–3].

Советская власть прекрасно понимала, что рассчитывать только на сознательность студентов сложно и для стимулирования их учебы необходимо военизировать процесс получения образования, т. е. «приравнять студентов-медиков и медичек, фактически усиленно занимающихся по ускоренному выпуску, к курсантам военно-учебных заведений, выдавая им красноармейский паек» [7, л. 35].

Сначала планировалось обеспечивать студентов фронтовым продовольственным пайком, но это оказалось неосуществимым, и студентам решили выдавать армейский паек «по тыловому довольствию». Петроградский военком отмечал, что студенты-медики «из-за недостатка продовольствия были переведены на тыловую норму довольствия» [11, л. 28]. Подобное положение было закреплено распоряжением от 4 сентября 1920 г. [7, л. 312].

Следует подчеркнуть, что в условиях Гражданской войны и проведения большевиками политики военного коммунизма проблема нормирования продовольствием была важнейшей, и обеспечение студентов-медиков продуктами являлось одним из условий их успешной учебы. Для того, чтобы

обеспечить учащихся необходимым количеством калорий, петроградский военком М. Д. Мизлиг распорядился, чтобы студенты передали столовым при учебных заведениях «50 % продовольственного пайка, за исключением сахара и хлеба, который выдается на руки» [12, л. 30б.]. Но это не решало проблему питания студентов, и военком Петроградского медицинского института констатировал, что «студенты привлечены к усиленным занятиям и тыловая красноармейская норма является недостаточной» [11, л. 74].

Также студенты, изъявившие желание обучаться по программе ускоренного курса, получали вещевое и денежное довольствие, что являлось большим подспорьем в период разрухи и тотального дефицита. Было установлено денежное довольствие для студентов: I – II курса — 4200 рублей, III — 4500 рублей и IV – V курса — 4800 рублей [13, л. 3]. Для сравнения: военкомы получали жалование несколько большее, чем ординарные профессора. Например, военный комиссар Петроградского медицинского института Г. А. Вигдорович получал жалованье в размере 10 500 рублей, а ординарный профессор, возглавлявший кафедру в институте, — 10 200 рублей. Таким образом, студенты получали половину профессорского жалования. Следует признать, что сумма крайне незначительная, в силу возросшей инфляции и дороговизны, но и она являлась подспорьем для учащихся в сложных экономических условиях того времени.

Однако реалии, связанные с выполнением Постановления СТО, были далеки от предписанных норм. Так, в ноябре 1920 г. отдел хозяйственного снабжения Петроградского окружного военно-санитарного управления сообщал, что «не может снабдить обмундированием милитаризованных студенток-медичек, ввиду неполучения такового» [11, л. 110]. Только весной 1922 г. Петроградский медицинский институт получил «200 комплектов мужского обмундирования и 240 — женского» [14, л. 50б.]. При этом имущество поступало не полностью, поскольку его либо не докладывали на складах, либо разворовывали в пути. Так, из документов известно, что в одной из партий имущества студенты недополучили: «...перчаток — 13 пар, валенок — 1 пара, чулок — 5 пар и рубашек — 1 шт.» [11, л. 150].

В условиях тотального дефицита и криминализации общества квартирные кражи становились катастрофой, последствия которой также преодолевались директивными методами. Например, в августе 1920 г., когда профессор Военно-медицинской академии и Петроградского медицинского института С. И. Златогоров вернулся из командировки с Юго-Западного фронта, где он занимался борьбой с эпидемиями, то «нашел свою квартиру обокраденной, причем оказались унесенными теплые вещи его жены. Поэтому С. И. Златогоров просит о выдаче его жене теплого платья» [15, л. 507].

Для успешного осуществления политики милитаризации высшей медицинской школы необходимы были крупные денежные средства. Всего по смете испрашивалось 16 963 000 рублей [16, л. 1]. Не стоит удивляться столь крупным суммам, поскольку в стране еще не была проведена деноминация.

Особое внимание Советская власть уделила формированию социального состава студенчества. Согласно декрету о высшей школе, преимущественные права при поступлении в вузы получали представители трудового крестьянства и пролетариата. Для подготовки их к обучению при вузах создавались рабочие факультеты. Поскольку Петроградский медицинский институт не имел своего рабфака, в него направлялись выпускники рабфаков из университетов. Так, например, Иваново-Вознесенский губернский исполком направил 20 абитуриентов на медицинские факультеты, в том числе восьмерых — в Петроградский медицинский институт [17, л. 17]. Согласно разнарядке, Медицинский институт был обязан принять рабфаковцев, которые прошли подготовку в Петроградском, Самарском, Казанском, Смоленском, Ярославском, Саратовском и Симферопольском университетах, а также в петроградских институтах [18, л. 62]. Отметим, что рабочий факультет при институте был открыт только в 1930 г.

Для недопущения поступления в институт представителей других социальных групп уполномоченный Наркомпроса издал распоряжение об изъятии личных дел студентов из всех высших учебных заведений, что вызвало крайне негативную реакцию директора Петроградского медицинского института Б. В. Верховского. Он писал, что «этой формой подтверждалось свое недоверие ко мне как к лицу административному. Конечно, это не было выражением недоверия ко мне лично. Очевидно, в том же положении оказались ныне все заведующие высшими школами. Впервые за всю мою долголетнюю службу народному просвещению мне пришлось столкнуться с фактом недоверия к моей деятельности со стороны начальства, совершенно мною незаслуженно» [19, л. 30б].

Кроме того, реалии военного коммунизма порождали бесконечные проблемы, например, отсутствие электрического освещения. При этом от студентов требовали заниматься по 10–12 часов в сутки. Так, в ноябре 1920 г. профессор А. С. Догель в служебной записке сообщал, что занятия «в гинекологической лаборатории ведутся ежедневно с 3 часов дня до 7 часов вечера, кроме того, в четверг и пятницу устанавливается демонстрация препаратов по прочитанному курсу, которая просматривается с 10 часов утра до 6 часов вечера. Как практические занятия, так и демонстрацию препаратов, возможно вести только при электрическом свете. За последнее время ток подают только с 4-х, а иногда даже и с 5 часов вечера, вследствие чего вести означенные работы совершенно невозможно,

и потому прошу в спешном порядке возбудить ходатайство о подаче тока в течение целого дня, начиная с 10 часов утра. В противном случае все практические работы, вследствие невозможности их вести без света, придется отменить» [20, л. 17]. Все эти бесконечные проблемы приводили к тому, что число поступающих в Петроградский медицинский институт увеличивалось, а завершивших обучение — сокращалось. Например, в 1918 г. завершили обучение в Петроградском медицинском институте 75 человек, в 1919 г. — 27, в 1920 г. — 30 и в 1921 г. — 109 студентов [21, л. 152]. В то же время в институт ежегодно поступали от 1500 до 3000 студентов.

Для успешного проведения политики милитаризации высшей школы необходимо было обеспечить вузы преподавателями. Для этого 20 июня 1920 г. Народный комиссариат здравоохранения принял Постановление об освобождении от мобилизации на военную службу преподавателей высших и средних медицинских заведений. Предусматривалось, что будут освобождены от воинской повинности «один профессор, заведующий клиникой; один помощник заведующего клиникой; один лаборант; один рентгенолог; ассистент или ординатор из расчета по одному из 35 фактически работающих коек» [22, л. 8].

К преподавательской работе стали активно привлекать женщин — приват-доцентов, которые успешно работали в Петроградском медицинском институте, замещая ушедших на фронт мужчин. К тому же в годы Первой мировой войны при институте были созданы курсы сестер милосердия, на которые записывались девушки из различных учебных заведений столицы, а также Женского медицинского института. Занятия по медицинским дисциплинам проводили приват-доценты С. Н. Лисовская, А. И. Морозова и другие, что явилось школой для подготовки новых преподавателей.

Но даже подобные мероприятия не могли решить проблему нехватки педагогических кадров. Проблему приходилось решать за счет привлечения врачебного персонала больниц к преподавательской деятельности. Так, главному врачу больницы Эрисмана было направлено распоряжение, в котором сообщалось, что «врача Зинаиду Михайловну Киссель, работающую по нормальной анатомии помощником прозектора заменить невозможно, так как врачей, достаточно подготовленных для ведения учебных занятий с милитаризованными студентами 1–2 курса нет. Между тем практическая работа по анатомии еще не выполнили около 1200 человек студентов 1 и 2 курса, и откомандирование помощника прозектора врача З. М. Киссель затормозит вышеуказанное количество милитаризованных студентов в успешном выполнении практических работ по нормальной анатомии, которые они обязаны окончить к 1-му февраля. Вследствие вышеизложенного и поддерживая просьбу Петроградского медицинского института,

прошу Вас сделать распоряжение оставить врача З. М. Киссель в Петроградском медицинском институте для ведения практических занятий с милитаризованными студентами по нормальной анатомии, заменив ее другим лицом» [16, л. 210].

Нехватка преподавательского состава являлась только одной стороной множества проблем, порожденных милитаризацией медицинских факультетов и институтов. Так, серьезнейшей проблемой стали слабые знания студентов, а также их стремление, всячески подогреваемое военками, завершить образование в кратчайшие сроки и получить лекарский диплом. При этом профессура медицинского института стремилась сохранить высокий уровень знаний выпускников. Это приводило к открытым конфликтам между профессорами и студентами.

Так, директор Петроградского медицинского института Б. В. Верховский в результате конфликта с бывшими студентами Юрьевских курсов, требовавших (!) зачислить их на старшие курсы, был вынужден напрямую обратиться к наркому просвещения А. В. Луначарскому. Б. В. Верховский писал наркому, что «зачислить Барскую на тот же семестр института, на котором она числилась на Юрьевских курсах, факультетское собрание считает невозможным. За время существования института не возникало сомнения в компетенции института или его Совета в решении вопроса, какие курсы из числа прослушанных вне института поступающими в него лицами могут быть зачислены институтом» [23, л. 11].

С подобной же проблемой столкнулся профессор А. С. Гинзберг со студентом М. Р. Гандельманом по предмету «Фармацевтическая химия и фармакология». Студент утверждал, что прослушал и сдавал эти предметы в Военно-медицинской академии, когда получал звание лекарского помощника. На подобные утверждения профессор ответил, что «за всю свою 22-летнюю практику профессора и экзаменатора я никогда не засчитывал названных экзаменов студентам-медикам из числа аптекарских помощников, ибо признавал их ни по объему, ни по характеру совершенно не соответствующих университетскому изучению наук». В дальнейшем он добавил, что «гораздо естественнее и достойнее было бы М. Р. Гандельману, как студенту, почти врачу, если у него действительно есть знания по этим предметам, сдать (по примеру его товарищей, готовящихся к январскому выпуску) эти экзамены, вероятно, потратив меньше времени на освещение этих знаний, нежели он теряет в настоящее время на личные ходатайства у экзаменаторов, представителей администрации, писания рапортов и прочих бесполезные и бессодержательные дела. Вносящие обычно разврат и разлад в студенческую душу». Самое интересное, что письмо заканчивалось так, как, наверное, никогда не могло быть в дореволюционный период: «Если мои

рассуждения будут признаны неубедительными или неправильными, то прошу факультет своей властью зачесть экзамены М. Р. Гандельману или, предоставить это, сделать военному медфакультетов. Моя совесть мне этого сделать не позволяет» [16, л. 272 – 272об.].

Подобному не стоит удивляться: военкомы действительно стремились решить поставленную перед ними задачу любыми средствами. Если у студентов возникали конфликты с профессорами, особенно со сдачей зачета или экзамена, то военкомы, как правило, шли на явное нарушение академических традиций, становясь на сторону студентов. В результате в Петроградском медицинском институте появилось следующее объявление: «В случае если студенты получают неудовлетворительную отметку на экзамене и потребуют другого экзаменатора, таковая должна быть удовлетворена» [24, л. 8]. Военком Г. А. Вигдорович в дальнейшем вывесил еще одно объявление: «Студенты выпускного курса, не выдержавшие экзамена у данного профессора, если пожелают, могут экзаменоваться вторично у заместителя профессора в присутствии военкома, о подобном заявлении предлагается ставить в известность управление комиссара» [25, л. 260].

В условиях Гражданской войны крайне сложной была проблема нехватки учебных пособий, препаратов и реактивов, необходимых для успешного обучения клиническим дисциплинам. Об остроте этой проблемы свидетельствует записка военкома Петроградских высших медицинских учреждений М. Д. Мизлига (1922), в которой он констатировал «почти полное отсутствие учебников, бумаги, карандашей, отсутствие достаточного количества химических и других лабораторных принадлежностей, как гистологических покровных и предметных стекол, и так далее. Что касается кафедры анатомии, то количество трупов, предоставляемых в ее распоряжение, было настолько незначительно, что приходилось работать на одном трупе не менее 12 – 15 студентам; из всего вышеизложенного картина условий работы получается не весьма благоприятная» [26, л. 1об.].

Тем не менее власть как могла стремилась обеспечить вузы необходимыми препаратами. В приказе от 10 января 1921 г. всем петроградским высшим медицинским школам было выделено термометров — 688 штук; щеточек — 703 штук; скальпелей — 333 штук; пинцетов — 221 штук; стетоскопов — 45 штук [30]. Нехватка реактивов заставила Правление института направить профессора М. Н. Никитина в Москву. В письме в Главпрофобр указывалось на необходимость «пополнить почти окончательно исчерпанные запасы кафедр института в реактивах нужных для учебных занятий» [27, л. 12].

Но удавалось получать только крохи... Неслучайно в отчете медицинского факультета Петроградского университета отмечалось, что «учебными

пособиями факультет обеспечен очень слабо. Крайний недостаток реактивов, лабораторных принадлежностей, инструментов, учебников и так далее, полученное в течение истекшего года (главным образом через секцию научных сотрудников) количество учебников совершенно недостаточно. По некоторым предметам: гистологии, эмбриологии, ботанике совсем не получено учебников. По другим: физике, геологии с минералогией, — всего 1–2 экземпляра; по предметам находящихся в лучшем положении 1 учебник приходится на 4-х человек» [28, л. 3]. Попутно заметим, что в современной высшей медицинской школе считается достаточным, если один учебник приходится на четырех студентов, а в 1920 г. это считалось недостатком.

Подобная ситуация породила продажу учебников по спекулятивным ценам. Реагируя на эту ситуацию, военком Петрограда издал приказ, в котором предписывалось «военкомам высших медицинских школ принять меры к уничтожению этой незаконной торговли» [29, л. 24]. Не будем забывать, что тогда учебники были главными источниками информации по предметам для студентов.

Для лучшей подготовки специалистов в области военной медицины было принято решение о чтении для них специальных военно-санитарных курсов. Но в силу различных причин — занятости, нехватки времени и сил у студентов, профессора столкнулись с проблемой массового отсутствия студентов на занятиях. Профессор Г. В. Хлопин в своем отчете о работе курсов в октябре 1920 г. сделал неутешительный вывод: «Посещаемость в институте пала до нуля» [30, л. 1об.].

Очень остро стояла проблема обеспечения студентов местами в общежитиях. В дореволюционный период в Петроградском медицинском институте имелось одно общежитие, которое в 1907 г. переоборудовали под учебные цели. При этом в годы Гражданской войны в институте увеличилось число иногородних студентов, которые в ноябре 1920 г. потребовали (!) предоставить под общежитие помещения больницы Эрисмана. В итоге под общежитие выделили здание, состоящее из трех корпусов, находившееся напротив больницы и института по адресу: ул. Льва Толстого, д. 7.

За период действия реформы по милитаризации высшей медицинской школы в Петроградском медицинском институте сменилось три военкома. Первым военкомом был назначен Г. А. Вигдорович (4 ноября 1920 г. — январь 1921 г.), его сменил на этом посту Дубровский (январь — сентябрь 1921 г.), и последним военкомом был И. И. Табулевич. Главным условием для назначения на должность военкома становится членство в РКП(б). Военком в своей работе должен был опираться на партийную ячейку вуза, но число членов партии в институтах тогда было весьма незначительным. Поэтому в сентябре 1921 г. на совещании организационного собрания Учебного совета высшей партийной

школы Петрограда приняли решение сосредоточить внимание членов партии на решении нескольких задач. Так, партийные ячейки должны были «овладевать беспартийной массой студенчества; поднимать уровень политической грамотности среди своих членов; заставить коммунистов выполнять полностью все академические повинности и усилить работу среди молодежи» [31, л. 4об.]. Следует отметить, что партийная ячейка Петроградского медицинского института сразу встала на сторону военкома в деле наведения «порядка» в учебном заведении. Так, Г. А. Вигдорович в своем выступлении перед членами партии утверждал о «расколе между профессурой и студенчеством» и для его разрешения предлагал «немедленное смещение Б. В. Верховского с поста директора, как тормозящего работу по милитаризации студентов» [32, с. 5–11].

Подобное отношение к профессорско-преподавательскому составу было напрямую связано с оценкой, которую дал военком руководству института. Он писал, что «Управление медфакультета города Петрограда хорошо знало контрреволюционность профессуры медицинской школы Петрограда (особенно в моем институте) и назначило для политической работы коммунистов-комиссаров, возлагая на них такие тяжелые задачи, как проведение милитаризации» [33, л. 1об.]. С подобным подходом можно было все изменить в институте. Этому воспротивился директор института Б. В. Верховский, но стремление Советской власти ослабить влияние профессуры было столь велико, что Г. А. Вигдорович добился снятия профессора Б. В. Верховского с поста директора.

Тем не менее большевики отчетливо понимали все недостатки проводимой политики по милитаризации медицинских вузов. Поэтому после взятия Крыма в ноябре 1920 г., что означало фактическое завершение Гражданской войны, началось постепенное сворачивание этой политики, поскольку исчезла необходимость в большом количестве врачей для нужд армии. Так, в ноябре 1920 г. планировалось провести среди студентов анкетирование «для выяснения склонностей к работе в той или иной отрасли медико-санитарного дела (научная работа в теоретической и практической клинической медицине, санитарная, микробиология, практическая медицина различных специальностей, охрана материнства и младенчества, охрана здоровья детей)». Предполагалось, что выпускники, желавшие заняться наукой, будут «прикомандированы к соответствующим научным и научно-учебным учреждениям в качестве оставленных при медфакультетах» [34, л. 4]. Но плоды милитаризации еще давали себя знать тем, что в 1920 г. среди немногочисленных выпускников Петроградского медицинского института 32 человека не сдали итоговые испытания [35, л. 30об.]. Впрочем, такая ситуация и позже была характерна

для медицинских вузов Петрограда. Так, в 1922 г. в отчете М. Д. Мизлига указывалось, что «из общего числа завершающих обучение 291 человек: 30 человек остаются при университете и 3 медицинских школах; на курс по охране материнства и младенчества — 25; по охране здоровья детей — 20; сан-эпидемиологии — 20; в Москву на курсы по бактериологии — 6; индивидуальное назначение — 5; в Петроградские больницы — 90; в больницы Новгорода, Пскова, Череповца, Вологды — по 20; в больницы Архангельска — 15 человек» [36, л. 15].

В марте 1922 г. Управление военкомов было ликвидировано, и в докладе «О порядке ликвидации военкомов на медицинских факультетах» была дана оценка их деятельности. В документе констатировалось, что «1. Военкомы на медфакультетах, несмотря на некоторые недочеты, проделали значительную работу в смысле поднятия политического уровня академической и хозяйственной жизни медфаков путем контроля над педагогическим персоналом и учащимися; 2. Расформирование военкомов, безусловно, ослабит коммунистическое влияние в высшей школе и развяжет руки потерявшей чувство меры в своих стремлениях к освобождению от всякого советского влияния профессорской касты; 3. Опыт введения в жизнь нового положения показал, что ставка на коммунистическое большинство в Правлении вуза не оправдалась» [37, л. 8].

Тем не менее Советская власть готова была продолжить реформирование высшей медицинской школы в соответствии с новыми политическими реалиями. Например, в инструкции, направленной в партийные организации вузов, констатировалось, что «высшее медицинское образование занимает исключительно важное место в деле строительства Советской медицины, и только на четвертом году существования Советской власти она вплотную подошла к высшей медицинской школе, введя в нее своих представителей военкомов. Спешное проведение милитаризации, крайнее разнообразие типов высших учебных заведений и хаос, царивший в них, были причиной того, что милитаризация, при определении положительных результатах ее проведения не достаточно решительно и полно. Отсутствие твердой и определенной жизни дает почву "оппозиции", цепляющейся за "автономию". Вне сферы милитаризации и влияния военкома остался весь учебно-преподавательский и административно-хозяйственный персонал так же, как и сама организация школы. Эта однобокость, половинчатость политики создает параллелизм в работе и служит тормозом к успешному и быстрому достижению целей, стоящих перед милитаризацией» [38, л. 25].

Таким образом, политику милитаризации высшей школы можно считать первым шагом советского политического руководства в деле подчинения высших учебных заведений политике боль-

шевики. Она предопределила отношение новой власти к профессуре как силе, враждебной в построении социализма в стране. Была продолжена практика целевого направления абитуриентов в институт как гарантия идеи социального равенства в вопросе образования. Направления предоставлялись Наркомпросом и Наркомздравом для пролетариата и трудового крестьянства. Так проводилась политика «пролетаризации» высшей школы и выдавливания из нее нежелательного классового элемента. В середине 1920-х гг. был введен новый критерий для приема в институт — «партийность», когда в учебное заведение зачисляли преимущественно членов РКП(б) и комсомола. Проведение политики милитаризации стала «обкаткой» тех идей, которые стремилась реализовать Советская власть по отношению к высшей школе. Впоследствии Наркомпрос, учитывая опыт по милитаризации медицинских вузов, сумел не только избавиться от нежелательных преподавателей и студентов, но и вполне успешно контролировать педагогическую, научную и воспитательную деятельность медицинских вузов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Купайгородская А. П.* Высшая школа Ленинграда в первые годы советской власти (1917–1925). — Л., 1984. — 196 с.
2. *Чанбарисов Ш. Х.* Формирование советской университетской системы. — М.: Высшая школа, 1988. — 256 с.
3. *Ерегина Н. Т.* Высшая медицинская школа России, 1917–1953. — Ярославль: Индиго, 2010. — 640 с.
4. *Нагорная С. В.* Роль медицинского факультета Смоленского государственного университета в подготовке кадров (1920–1930 гг.): автореф. дис. ... канд. ист. наук. — М., 2011. — 17 с.
5. *Остапенко В. М., Нагорная С. В.* Военные комиссары высших учебных заведений в начале 1920-х гг. // Воен.-мед. журн. — 2011. — № 7. — С. 77–80.
6. *Маркова С. В.* О военных комиссарах на медицинском факультете Воронежского университета // Тру-

ды по истории медицины. – М.: Лакуэр принт, 2019. – С. 263–270.

7. Списки студентов и требования на выдачу жалования членам и сотрудникам Управления по выпуску врачей 1921 года. 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 46.

8. Приказ и списки лекпоров Балтфлота принятых на ускоренный выпуск медфаков и курсов. 1921 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 71.

9. Протокол и резолюция по докладу о реорганизации Петроградских медицинских учено-учебных заведений 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 25.

10. Схема Управления // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 141.

11. Списки служащих Управления, списки студентов, преподавателей и руководителей медицинских вузов, состоящих на довольствии при управлении. 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 36.

12. Приказы по управлению военного комиссара медфакультетов Петрограда // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 19.

13. Приказы по управлению военкомов медфаков республики. 1920–1922 гг. // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 18.

14. Приказы военкомов медвузов в 1922 году // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 103.

15. Переписка о квартирах профессоров и реквизируемых у них вещах. 1920–1921 гг. // ЦГА СПб. Ф. 2995. Оп. 1. Д. 62.

16. Удостоверения 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 61.

17. Протоколы заседаний Губкомиссии по приему на медфаки и личные документы студентов, по областям. 1921 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 74.

18. Переписка по учебной части. 1922 год // ЦГА СПб. Ф. 2556. Оп. 1. Д. 263.

19. Разная переписка. 1919 // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 18.

20. Рапорты на имя директора института в 1920–1921 годах // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 26.

21. Главпрофобр и Петропрофобр. 1923 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 96.

22. Протокол и резолюция по докладу о реорганизации Петроградских медицинских учено-учебных заведений 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 25.

23. Переписка о расширении и объединении научно-медицинских учебных заведений // ЦГА СПб. Ф. 2551. Оп. 1. Д. 47.

24. Протоколы заседания комиссии по ускоренному выпуску врачей 1921 года // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 24.

25. Протоколы, удостоверения и списки членов комиссии по выпуску врачей 1921 // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 29. Л. 260.

26. Отчет о деятельности Управления военкомов медфакультетов города Петрограда за 1921 год. (1922) // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 71а.

27. Приказы по управлению военкомов медфаков республики. 1920–1922 гг. // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 18.

28. Анкеты учебных заведений и отчеты ЭКОСО. Ноябрь 1921 года // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 117.

29. Приказы по управлению военкома медфакультетов Петрограда 1920–1921 гг. // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 21.

30. Протокол и переписка о деятельности военно-санитарных курсов 1920 год // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 27.

31. Протоколы Организационного собрания учебного совета высшей партийной школы, собрания организаторов и бюро коллективов высших учебных заведений и заседания Всероссийской комиссии образования // ЦГА-ИПД СПб. Ф. 16. Оп. 9. Д. 9123.

32. Журавлев А. А. К истории как был уволен с поста директора Петроградского медицинского института профессор Б. В. Верховский // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 5–11.

33. Протоколы допроса и резолюции общих собраний коллектива коммунистов Петроградского медицинского института 1920–1921 года // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 26.

34. Приказы по управлению военкомов медфаков республики. 1920–1922 гг. // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 18.

35. Приказы по управлению военного комиссара медфакультетов Петрограда // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 19.

36. Совещание комиссии по распределению врачей выпуска 1921 года совместно с представителями факультетов медицины г. Петрограда и представлениями врачей выпуска 1921 года // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 31.

37. Переписка с вышестоящими организациями 1920–1921 года // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 57.

38. Приказы по управлению военного комиссара медфакультетов Петрограда // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 19.

REFERENCES

1. Kupajgorodskaya A. P. Vysshaya shkola Leningrada v pervye gody sovetsoj vlasti (1917–1925). Leningrad, 1984:196. (In Russ.).

2. Chanbarisov Sh. Kh. Formation of the Soviet university system. Moscow, 1988:256. (In Russ.).

3. Eryogina N. T. Vysshaya medicinskaya shkola Rossii 1917–1953. Yaroslavl', Indigo, 2010:640. (In Russ.).

4. Nagornaya S. V. The role of the medical faculty of Smolensk State University in student's training (1920–1930). Moscow, 2011:17. (In Russ.).

5. Ostapenko V. M., Nagornaya S. V. Military commissariats in higher educational institutions in the early 1920s. Military Medical Journal. 2011;7:77–80 (In Russ.).

6. Markova S. V. About military commissars at the medical faculty of Voronezh University // Transactions in the history of medicine. Moscow, Lacquer Print, 2019:263–270. (In Russ.).

7. Student lists and salary requirements for members and staff of the Doctor's education Office 1921. 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 46. (In Russ.).

9. Order and lists of Baltic Fleet lekpons accepted for accelerated release of medical faculty and courses. 1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 71. (In Russ.).

10. Protocol and resolution on the report on the reorganization of the Petrograd medical educational institutions 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 25. (In Russ.).

11. Plan of Office. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 141. (In Russ.).

12. Lists of employees of the Office, lists of students, teachers and heads of medical universities, who are on a salary under management 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 36. (In Russ.).

13. Military commissioner's orders for the management of the medical faculties of Petrograd. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 19. (In Russ.).

14. Orders for the management of military commissars of medical faculties of the republic. 1920–1922. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 18. (In Russ.).

15. Orders of military commissars of medical schools in 1922. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2995. Op. 1. D. 103. (In Russ.).

16. Correspondence about the apartments of professors and things requisitioned from them. 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 62. (In Russ.).

17. Certificates 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 61. (In Russ.).

18. Protocols of meetings of the Gubernial Commission for admission to medical faculty and personal documents of students, by region. 1921 year. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 74. (In Russ.).
19. Correspondence on the educational issues. 1922. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2556. Op. 1. D. 263. L. 62. (In Russ.).
20. Miscellaneous correspondence. 1919. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 18. (In Russ.).
21. Reports addressed to the director of the institute for 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 26. (In Russ.).
22. Glavprofobr petroprofobr. 1923. Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 96. (In Russ.).
23. Protocol and resolution on the report on the reorganization of the Petrograd medical educational institutions in 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 25. (In Russ.).
24. Correspondence on the expansion and integration of scientific and medical educational institutions. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2551. Op. 1. D. 47. (In Russ.).
25. Protocols of the Commission's on the accelerated training of doctors meetings 1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 24. (In Russ.).
26. Protocols, certificates and lists of members of the commission for the graduation of doctors 1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 29. (In Russ.).
27. Report on the activity of the Petrograd Office of military commissars of medical faculties for 1921. (1922). Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 71a. (In Russ.).
28. Orders for the Office of military commissars of medical faculties of the republic. 1920–1922. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 18. (In Russ.).
29. Profiles of educational institutions and ECOSO reports. November 1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 117. (In Russ.).
30. Military commissar of medical faculties of Petrograd Office's orders 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 21. (In Russ.).
31. Protocol and correspondence on the activities of the military sanitary courses in 1920. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 27. (In Russ.).
32. Zhuravlyov A. A. K istorii kak byl uvolen s posta direktora Petrogradskogo medicinskogo instituta professor B. V. Verhovskij. Uchyonye zapiski SPbGMU im. akademika I. P. Pavlova. 2013; 20(4):5–11. (In Russ.).
33. Minutes of interrogation and resolution of general meetings of the communist collective of the Petrograd Medical Institute of 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 26. (In Russ.).
34. Orders for the Office of military commissars of medical faculties of the republic. 1920–1922. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 18. (In Russ.).
35. Military commissar of medical faculties of Petrograd Office's orders 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 19. (In Russ.).
36. Meeting of the commission for the distribution of physicians graduated in 1921, together with representatives of the faculties of medicine in Petrograd and the representations of physicians graduated in 1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 31. (In Russ.).
37. Correspondence with higher organizations of 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 57.
38. Military commissar of medical faculties of Petrograd Office's orders 1920–1921. Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 19. (In Russ.).

Информация об авторах

Зимин Игорь Викторович, доктор исторических наук, профессор, зав. кафедрой истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8941-5338; **Журавлёв Александр Алексеевич**, кандидат исторических наук, доцент кафедры истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2460-4621.

Information about authors

Zimin Igor V., Dr. of Sci. (Hist.), Professor, Head of the Department of History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8941-5338; **Zhuravlyov Alexander A.**, Cand. of Sci. (Hist.), Assistant Professor of the Department of history, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2460-4621.



© CC BY О. В. Родионова, В. А. Сорокоумов, 2020

УДК 619.8-009-06:578.834.1-036.21.019.941

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24

О. В. Родионова*, В. А. Сорокоумов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 (обзор литературы)

Поступила в редакцию 15.05.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

В настоящее время мир охвачен пандемией новой вирусной инфекции COVID-19. Российская Федерация находится на 3-м месте в мире по числу выявленных случаев. В условиях текущей пандемии происходит перепрофилирование неврологических стационаров в инфекционные отделения, меняется маршрутизация пациентов, а сами пациенты с неврологической симптоматикой реже обращаются за медицинской помощью из-за страха заражения SARS-CoV-2. При этом своевременная диагностика неврологических заболеваний, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения, становится еще более сложной, а стандарты лечения не всегда применимы в полном объеме. Эта ситуация еще больше подчеркивает медико-социальную значимость неврологических заболеваний. Появляется все больше данных о том, что инфекция SARS-CoV-2 может осложняться развитием острых сердечно-сосудистых заболеваний, и, наоборот, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы утяжеляет течение COVID-19. Обсуждается прямое и опосредованное действие вируса на структуры центральной и периферической нервной системы. Описаны случаи некротизирующей энцефалопатии, синдрома Гийена – Барре, клиническая картина поражения скелетных мышц, ассоциированных с наличием инфекции COVID-19. В настоящей статье представлен обзор доступной мировой литературы по этой теме.

Ключевые слова: COVID-19, неврологические проявления, инсульт, нервная система, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Родионова О. В., Сорокоумов В. А. Неврологические заболевания в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):18–24. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-18-24.

* **Автор для связи:** Ольга Валентиновна Родионова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com.

Olga V. Rodionova*, Victor A. Sorokoumov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

NEUROLOGICAL DISEASES IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC (review of the literature)

Received 15.05.20; accepted 26.06.20

Summary

Currently, there is a world-wide pandemic of a new viral infection — COVID-19. The Russian Federation ranks third in the world in the number of detected cases. In the context of the current pandemic, neurological departments are reassigned to infectious diseases departments, the routing of patients is changing, and patients with neurological symptoms are less likely to seek medical help because of the fear of SARS-CoV-2 infection. At the same time, early diagnosis of neurological diseases, including acute cerebrovascular accident, becomes even more complicated, and treatment standards are not always fully applicable. This situation further emphasizes the medical and social significance of neurological diseases. There is evidence that acute cardiovascular diseases can develop as a complication of SARS-CoV-2 infection and vice versa — preexisting cardiovascular diseases aggravate the course of COVID-19. The direct and indirect effects of the virus on the central and peripheral nervous system are discussed. Cases of necrotizing encephalopathy, Guillain-Barré syndrome, a clinical picture of skeletal muscle lesions associated with the COVID-19 infection are described. This article provides an overview of the available world literature on this topic.

Keywords: COVID-19, neurological manifestations, stroke, nervous system, cardiovascular diseases

For citation: Rodionova O. V., Sorokoumov V. A. Neurological diseases in the context of the COVID-19 pandemic (review of the literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):18–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-18-24.

* **Corresponding author:** Olga V. Rodionova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com.

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — «COVID-19» («Coronavirus disease 2019»).

Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — «SARS-CoV-2».

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1].

К 12 мая 2020 г. в мире зарегистрировано более 4 270 000 случаев, из них более 1 385 000 — в США, на 2-м месте — Испания. Российская Федерация занимает 3-е место в мире по числу выявленных случаев COVID-19 (более 232 000 заболевших). Число умерших от данной инфекции пациентов в мире превысило 287 000. К моменту выхода данной статьи, вероятнее всего, цифры заболевших и умерших, к сожалению, будут значительно выше. Системы здравоохранения большинства стран мира перепрофилируют различные стационары, в том числе и стационары для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), под пациентов с COVID-19.

Но еще в 2004 г. Всемирная организация здравоохранения объявила инсульт глобальной эпидемией, которая в настоящий момент продолжается.

Так, в 2015 г. острое нарушение мозгового кровообращения, к которому, согласно МКБ-10, относятся несколько групп нозологических единиц, унесло жизни около 150 тысяч россиян [2].

Эти заболевания ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на общество, что обусловлено прямыми и косвенными расходами на медико-социальную помощь пациентам и потерями в результате инвалидизации при ОНМК.

В данной статье мы хотели бы обсудить данные литературы, затрагивающие аспекты острого нарушения мозгового кровообращения, а также других неврологических проявлений в условиях пандемии COVID-19.

31 марта 2020 г. Американская ассоциация по лечению инсульта (ASA), а 6 апреля 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации опубликовали временные рекомендации по лечению острого нарушения мозгового кровообращения в условиях пандемии. Рекомендации касаются организационных моментов по лечению пациентов [3, 4]. Отмечено, что инфицирование SARS-CoV-2 может клинически проявляться различной симптоматикой, в том числе неврологической, которая может либо совпадать, либо предшествовать легочным проявлениям и лихорадке [3].

На догоспитальном этапе необходимо приложить максимум усилий для выявления клинических данных о сопутствующей инфекционной патологии (наличие температуры, кашля, нарушений стула, сведения о контактах пациента и его поездках) [4, 5].

В данных рекомендациях предлагается рассматривать каждого поступающего пациента с ОНМК как возможного носителя COVID-19, в связи с чем на всех этапах оказания помощи данной группе пациентов рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты. При этом необходимо соблюдать все имеющиеся рекомендации и протоколы лечения острого нарушения мозгового кровообращения, в том числе с соблюдением времени оказания помощи, что крайне важно при нахождении пациента с инсультом в терапевтическом окне [3, 4]. У пациентов с нарушением мозгового кровообращения могут быть различные причины повышения температуры тела (аспирационная пневмония, инфекция мочевыводящих путей и т. д.), однако в настоящей ситуации пациентам должна быть проведена и диагностика COVID-19. Сроки нахождения пациентов с ОНМК в реанимационном отделении, по мнению Американской ассоциации неврологов, могут быть пересмотрены в сторону сокращения для пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА) или лакунарными инсультами с целью более эффективного использования коечного фонда [3]. Расширение возможностей телемедицины в настоящее время также может способствовать сохранению качества оказания помощи пациентам с ОНМК при уменьшении риска инфицирования персонала и пациентов [4, 5].

Также отмечается, что в нескольких центрах Чикаго зафиксировано снижение на 20 % числа обращений пациентов с инсультом [3]. Схожая ситуация наблюдается и в других странах — Чили, Колумбия, Иран, Греция, Великобритания, Италия, Бельгия, в которых число обращений снизилось на 50 %, а в некоторых странах и на 80 % [6]. В настоящее время достоверно сложно оценить, с чем это связано — с распределением пациентов и обращением в другие центры или со снижением обращений пациентов в связи с наличием у них страха инфицироваться в стационаре [5]. Поэтому необходимо продолжать просветительскую работу о том, что при первых симптомах инсульта пациентам необходимо обращаться за экстренной медицинской помощью.

В марте 2020 г. были опубликованы результаты ретроспективного когортного многоцентрового исследования, в которое были включены пациенты старше 18 лет, находившиеся на лечении в госпиталях г. Ухань с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19» до 31 января 2020 г. В исследовании приняли участие 191 пациент, 137 были выписаны, и 54 пациента умерли. Было показано, что более пожилой возраст достоверно связан с повышением летальности: средний возраст в группе

выздоровевших — 52 года, умерших — 69 лет. У 91 (48 %) пациента были выявлены хронические сопутствующие заболевания. При этом в группе умерших этот процент составил 67 %, а в группе выздоровевших — 40 % ($p=0,0010$). Наиболее часто (58 (30 %) пациентов) встречалась гипертоническая болезнь, на 2-м месте — сахарный диабет II типа (36 (19 %) пациентов) и на 3-м месте — ишемическая болезнь сердца (15 (8 %) пациентов). И все эти сопутствующие заболевания достоверно чаще встречались в группе пациентов, умерших от COVID-19 [7].

Но также необходимо учитывать, что гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца — это факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения [8]. Поэтому на всех этапах лечения пациентов необходимо сохранять первичную или вторичную профилактику ОНМК (прием пациентом антигипертензивных, сахароснижающих, гиполипидемических препаратов по показаниям и с учетом лекарственных взаимодействий).

В связи с тем, что ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2) является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, было высказано предположение, что это может объяснять высокий риск летального исхода при COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты из группы ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину. Эти опасения носили гипотетический характер и не получили практического подтверждения. Более того, имеются косвенные данные о возможном протективном действии этих препаратов при инфекции COVID-19. Экспертами Европейского общества кардиологов опубликовано заявление о том, что данных о неблагоприятных эффектах этих препаратов на течение COVID-19 нет, их прием настоятельно рекомендуется продолжать [1].

В феврале 2020 г. китайские ученые опубликовали результаты ретроспективного исследования, в которое были включены 214 пациентов, госпитализированных в стационары г. Ухань с 16.01.2020 г. по 19.02.2020 г. с подтвержденным диагнозом «COVID-19». Средний возраст пациентов — $(2,7 \pm 15,5)$ года. Согласно диагностическим критериям, 88 (41,1 %) пациентов были в тяжелом состоянии, и у 126 (58,9 %) пациентов отмечено легкое или средней тяжести течение болезни. В данном исследовании также показано, что возраст и сопутствующие заболевания утяжеляют течение инфекции. Пациенты с тяжелым течением были значительно старше ($(58,2 \pm 15,0)$ года против $(48,9 \pm 14,7)$ года; $P<0,001$), и у них достоверно чаще встречались сопутствующие заболевания (42 (47,7 %) против 41 (32,5 %), $P<0,05$), особенно гипертоническая болезнь. В данном исследовании преобладали женщины — 127 (59,3 %). У 83 (38,8 %) пациентов было хотя бы одно сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь — у 51 (23,8 %) пациента, сахарный диабет II типа — у 30 (14 %) пациентов,

сердечно-сосудистые заболевания — у 15 (7 %) и злокачественные новообразования — у 13 (6,1 %) пациентов. Наиболее распространенными в начале заболевания были следующие симптомы: повышение температуры тела — 132 (61,7 %), сухой кашель — 107 (50 %), снижение аппетита — 68 (31,8 %). 78 (36,4 %) пациентов имели неврологические проявления. Симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС) зафиксированы у 53 (24,8 %) пациентов, периферической нервной системы — у 19 (8,9 %) и скелетных мышц — у 23 (10,7 %). У (ЦНС) пациентов с признаками поражения центральной нервной системы наиболее частыми жалобами были головокружение — у 36 (16,8 %) пациентов, у 28 пациентов (13,1 %) — головная боль [9].

Типичные симптомы инфекционного заболевания у тяжелых пациентов встречались достоверно реже — лихорадка (40 (45,5 %) против 92 (73 %), $P<0,001$) и сухой кашель (30 (34,1 %) против 77 (61,1 %), $P<0,001$), в то время как признаки поражения нервной системы — чаще (40 (45,5 %) против 38 (0,2 %), $P<0,05$). У пациентов в тяжелом состоянии достоверно чаще встречались острые нарушения мозгового кровообращения по сравнению с пациентами в нетяжелом состоянии (5 (5,7 %) против 1 (0,8 %), $p<0,05$) [9]. В этом исследовании было показано, что у пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС достоверно ниже был уровень тромбоцитов и лимфоцитов в крови, а также азот мочевины крови, по сравнению с пациентами, у которых не было симптомов поражения ЦНС. Данные различия касались пациентов в тяжелом состоянии. Кроме того, у этих пациентов был выявлен достоверно более высокий уровень Д-димера [9].

У пациентов с признаками поражения периферической нервной системы наиболее распространенными жалобами были гипогевзия — у 12 (5,6 %) и гипосмия — у 11 (5,1 %) соответственно. В данной группе не было выявлено достоверных различий с пациентами без таковой симптоматики по лабораторным данным [9].

Опубликовано сообщение с анализом 13 случаев острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19. Была проанализирована 221 история болезни пациентов, госпитализированных с 16.01.2020 г. по 29.02.2020 г. в г. Ухань с лабораторно подтвержденным диагнозом. У 11 (5 %) пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, у 1 пациента (0,5 %) развился тромбоз внутричерепного венозного синуса, и у 1 пациента было зафиксировано внутримозговое кровоизлияние. 6 пациентов с ишемическим инсультом получали терапию Аспирином или Клопидогрелом, 3 из них умерли, еще 5 пациентов получали антикоагулянтную терапию (1 из них умер). Выбор терапии (антиагрегантная или антикоагулянтная) осуществлялся на основании клинической картины, лабораторных данных и патогенетического варианта инсульта по

классификации TOAST. Среднее время от момента заражения до возникновения ОНМК составило 10 дней. Общий уровень летальности среди пациентов с ОНМК на 29.02.2020 г. составил 38,5 % [10].

Итальянские ученые сообщили результаты наблюдения за пациентами с подтвержденной коронавирусной инфекцией в период с 13.02.2020 г. по 10.04.2020 г. Всего в исследование вошли 388 пациентов, средний возраст пациентов — 66 лет. 16 % из них нуждались в нахождении в реанимационном отделении. Тромбопрофилактика проводилась у 100 % пациентов в реанимации и у 75 % пациентов в других отделениях с использованием низкомолекулярного гепарина, пероральных антикоагулянтов. Тромбоэмболические события были зафиксированы у 28 (7,7 %) пациентов, частота ишемического инсульта составила 2,5 % (9 пациентов). Половина всех тромбоэмболических событий была зафиксирована в первые 24 ч нахождения в стационаре. В связи с чем необходимо дальнейшее изучение и решение вопроса профилактики тромбообразования у пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе [11, 12].

Бактериальная или вирусная инфекции могут осложняться развитием острого нарушения мозгового кровообращения, вероятнее всего, за счет протромботического эффекта при воспалительном ответе [13].

Механизм развития ОНМК у пациентов с тяжелым течением COVID-19 может быть связан с гиперкоагуляцией в критических состояниях или быть вызван кардиоэмболией за счет вирус-ассоциированной кардиопатологии [12, 14].

Коагулопатия и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как осложнения COVID-19 [7, 14]. Это может быть причиной развития инсульта у пациентов молодого возраста. Были описаны 5 случаев развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов в возрасте от 33 до 49 лет, у 3 пациентов были факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь и диабет), у 2 пациентов не было выявлено каких-либо хронических заболеваний. 2 пациента обратились за медицинской помощью через 28 и 16 ч после появления неврологической симптоматики в связи со страхом заражения COVID-19. Средний балл по шкале NIHSS составил при обращении 17. Пациенты получили лечение ОНМК в полном объеме (проведен 1 внутривенный тромболизис, 1 стентирование и консервативная терапия). Описан случай полного регресса тромба в области бифуркации правой сонной артерии на фоне терапии Аликсabanом (5 мг 2 раза в день) у 33-летней пациентки без хронических заболеваний на 10-й день лечения. При этом нужно отметить, что на момент обращения в стационар у 2 пациентов была температура, кашель, общая слабость, у 1 пациента была только общая слабость, а у 2 пациентов не было никакой клинической картины инфекционного заболевания. У всех 5 пациентов в

стационаре лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция [15].

Прогноз инсульта определяется не только топикой и объемом поражения головного мозга, но и формированием у больного полиорганной патологии в связи с утратой вегетативных церебровисцеральных рефлексов и индуцированной иммунной недостаточностью. Данное состояние известно в мировой литературе как «инсульт-индуцированные инфекции». В таких случаях существенную роль в танатогенезе играет развитие пневмонии, преимущественно нозокомиальной (внутрибольничной) природы [16, 17]. Входные ворота возбудителя COVID-19 — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, а также центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии [1]. В ситуации мировой пандемии COVID-19 у пациентов, которые переносят ОНМК, возникает риск инфицирования SARS-CoV-2 и неблагоприятного исхода.

Как говорилось выше, рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа представлены и в центральной нервной системе, в связи с чем можно предположить возможность непосредственного поражения ЦНС SARS-CoV-2. Однако на сегодняшний день имеются только единичные сообщения о неврологических проявлениях, ассоциированных с COVID-19.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*Lamina cribrosa*) может привести к поражению головного мозга. В то же время изменение обоняния (гипосмия) у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении ЦНС или об отеке слизистой оболочки носоглотки [1]. Необходимы дальнейшие исследования.

Ранее было подтверждено, что другие вирусы из семейства коронавирусов, такие как SARS-CoV и MERS-CoV, могут непосредственно повреждать структуры центральной нервной системы. Исследователи обнаружили нуклеиновую кислоту SARS-CoV в спинномозговой жидкости пациентов, а также в мозговой ткани при вскрытии [18, 19].

Вирус SARS-CoV-2 структурно схож с SARS-CoV и MERS-CoV, в связи с чем можно предполагать наличие у него способности проникать через гематоэнцефалический барьер или ретроградно по нейрональным связям [9]. В настоящее время имеется сообщение, описывающее 2 клинических случая пациентов с COVID-19, осложнившихся развитием субарахноидального кровоизлияния и

ишемическим инсультом с последующей геморрагической трансформацией. Пациентам была выполнена люмбальная пункция. В данных случаях SARS-CoV-2 не был обнаружен в ликворе [20].

Также имеется сообщение о женщине в возрасте 50 лет, у которой в течение 3 дней была лихорадка, сухой кашель и нарушения психики. Пациентка была госпитализирована, у нее был подтвержден диагноз COVID-19, а по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, исследования ликвора, был установлен диагноз острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии. К сожалению, анализ ликвора на коронавирус не был выполнен. Данная энцефалопатия является грозным и редким осложнением вирусных инфекций, которая развивается за счет разрушения гематоэнцефалического барьера под действием воспалительных цитокинов. Тяжелые пациенты с коронавирусной инфекцией также могут иметь «цитокиновый шторм», и, соответственно, возможно развитие этого осложнения [21].

Необходимо дальнейшее проведение исследований для оценки возможности непосредственного повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 на центральную нервную систему.

Описан случай развития у 61-летней пациентки синдрома Гийена – Барре (подтвержденного клинически, по данным анализа ликвора и электромиографии). На 8-е сутки неврологической симптоматики у пациентки поднялась температура, появился сухой кашель. В мазке из носоглотки был обнаружен вирус SARS-CoV-2. В данной ситуации нельзя однозначно сказать, предшествовала ли инфицированность новым вирусом развитию синдрома Гийена – Барре, или пациентка была заражена уже во время госпитализации, так как мазок при поступлении не был взят. Хотя других пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 на тот момент в стационаре не было, а дома пациентка контактировала с двумя родственниками, у которых ранее был подтвержден диагноз COVID-19 [22].

У тяжелых пациентов с клиникой поражения скелетных мышц достоверно ниже был уровень лимфоцитов, в то время как лактатдегидрогеназа, АЛТ, АСТ и креатинин были достоверно выше. А у пациентов с нетяжелой клинической картиной был достоверно выше уровень С-реактивного белка, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы у пациентов с клиникой поражения скелетных мышц. Остается не ясным, повреждает ли вирус SARS-CoV-2 непосредственно скелетные мышцы (так как в них также представлены рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа), или развивается вторичное повреждение за счет высокого уровня провоспалительных цитокинов [9].

По результатам опубликованных исследований, наличие неврологических симптомов связано с более тяжелым течением заболевания COVID-19, в связи с чем врачи, оказывающие помощь данной

группе пациентов, должны обращать внимание на раннее выявление этих симптомов [9].

Развитие ОНМК у пациентов на фоне коронавирусной инфекции, вероятнее всего, носит неспецифический характер и связано с гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией, кардиальной патологией, ассоциированной с вирусной инфекцией и (или) декомпенсацией ранее существующих факторов риска инсульта на фоне тяжелого инфекционного процесса [7, 9, 12, 14].

Остается не ясным, вызывает ли вирус SARS-CoV-2 непосредственное повреждение структур центральной нервной системы (энцефалиты, миелиты, менингиты) и может ли данный вирус быть этиологически значимым для развития аутоиммунных неврологических заболеваний. Необходимо дальнейшее проведение анализа взаимосвязи инфекции COVID-19 и неврологических проявлений, изучение ее значимости и оптимальных способов лечения.

В условиях пандемии при поступлении пациента в стационар в связи с неврологической симптоматикой он должен быть обследован на COVID-19 с целью быстрой и правильной диагностики [9, 23]. Кроме того, чрезвычайно важно максимально сохранить качество оказания медицинской помощи пациентам с неврологическими заболеваниями, особенно с острыми поражениями как центральной, так и периферической нервной системы, при этом соблюдая все меры предосторожности для исключения возможности заражения медицинского персонала и пациентов новой коронавирусной инфекцией [23].

В этом отношении определенный интерес представляют уже упоминавшиеся выше тенденции не госпитализировать пациентов с легкими проявлениями ОНМК, проводя лечение на дому и избегая риска инфицирования в процессе пребывания в стационаре в разгаре эпидемии и снижая нагрузку на больницы. С другой стороны, вторичная профилактика повторного инсульта при такой тактике будет, скорее всего, значительно менее эффективна. Возможно, в ситуации дефицита коечного фонда приемлемым выходом была бы организация так называемых ТИА-клиник, в которые обращается пациент в тот же день, когда амбулаторный врач высказал предположение о транзиторной ишемической атаке, при этом сразу же проводятся компьютерная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, электрокардиография и анализы крови. Пациент, проведя несколько часов в такой клинике, с рекомендациями по медикаментозной профилактике инсульта направляется для лечения к амбулаторному врачу с консультативной дистанционной помощью врача, проводившего обследование. Такая временная схема (на период эпидемии или других чрезвычайных ситуаций) может быть реализована в крупных поликлиниках города или, например, в Специализированном центре вторичной

профилактики инсульта, который организован в Санкт-Петербурге. С учетом большого числа пациентов, которые в обычной ситуации ежедневно поступают в приемные отделения больниц с отделениями острого инсульта, такая схема в кризисных ситуациях может быть эффективна.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камкин Е. Г., Костенко Н. А., Каракулина Е. В. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9A%D0%9A%D0%9A%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 12.05.2020).
2. Самородская И. В., Зайратьянц О. В., Перхов В. И. и др. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период // Архив Патологии. – 2018. – № 2. – С. 30–37.
3. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic // Stroke. – 2020. – Vol. 51. – P. 1910–1912. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
4. Мартынов М. Ю., Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р. и др. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19: временные методические рекомендации. Версия 1 от 06.04.2020 г. URL: <http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/04/VR-Vedienie-pacientov-s-onm-kv-kontekste-pandemii-COVID-19.pdf> (дата обращения: 12.05.2020).
5. Dafer R. M., Osteraas N. D., Biller J. Acute Stroke Care in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2020. – Vol. 29, № 7. – P. 104881. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104881.
6. Hugh S. M., Brainin M. COVID-19 and stroke – A global World Stroke Organization perspective // International Journal of Stroke. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. 1–4. Doi: 10.1177/1747493020923472.
7. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. Инсульт: рук. для врачей / под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котовой. – М.: Мед. информ. аг-во, 2014. – С. 37–38.
9. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683–690. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
10. Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // Lancet. – 2020. URL: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/06/Li_2020_Preprint_Acute_cerebrovascular_disease_COVID19.pdf (дата обращения: 12.05.2020).
11. Lodigiana C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
12. Jecko T., Ning T., Satoshi G. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 1023–1026. Doi: 10.1111/jth.14810.
13. Grau A. J., Buggle F., Becher H. et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies // Neurology. – 1998. – Vol. 50, № 1. – P. 196–203.
14. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811–818. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Oxley T. J., Mocco J., Majidi S. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. e60. Doi: 10.1056/NEJMc2009787.
16. Одинцова Д. В., Малявин А. Г., Зайратьянц О. В. Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами // Архив внутренней медицины. – 2017. – № 1. – P. 55–59. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-55-59.
17. Герасимова М. А. Вклад пневмонии в увеличение смертности от инсультов и их последствий (обзор литературы) // Экология человека. – 2020. – № 2. – P. 51–57. Doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-51-57.
18. Marc D., Dominique J. F., Elodie B. et al. Human coronavirus: respiratory pathogens revisited as infectious neuro-invasive, neurotropic, and neurovirulent agents // Sunit K. S., Daniel R. Neuroviral Infections: RNA Viruses and Retroviruses. – Florida Boca Raton: CRC press, 2013. – P. 93–122.
19. Arabi Y. M., Balkhy H. H., Hayden F. G. et al. Middle East Respiratory Syndrome // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 584–594. Doi: 10.1056/NEJMs1408795.
20. Saiegh F. A., Ghosh R., Leibold A. et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2020. – Vol. 91, № 8. – P. 1–3. Doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
21. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. MD COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. E119–E120. Doi: 10.1148/radiol.2020201187.
22. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 383–384. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
23. Шляхто Е. В. и др. Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 1,0 от

17.04.2020. – СПб., 2020. – С. 93–96. URL: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf (дата обращения: 12.05.2020).

REFERENCES

1. Kamkin E. G., Kostenko N. A., Karakulina E. V. et al. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). (In Russ.). Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (accessed: 12.05.2020).
2. Samorodskaya I. V., Zayratyants O. V., Perkhov V. I. et al. Trends in stroke mortality rates in Russia and the USA over a 15-year period. *Archive of Pathology*. 2018;2:30–37. (In Russ.).
3. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. 2020;51:1910–1912. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030023.
4. Martynov M. Yu., Shamalov N. A., Khasanova D. R. et al. Management of patients with acute cerebrovascular accidents in the context of the COVID-19 pandemic; temporary guidelines, Version 1 of 04.06.2020. (In Russ.). Available at: <http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/04/VR-Vedenie-pacientov-s-onmk-v-kontekste-pandemii-COVID-19.pdf> (accessed: 12.05.2020).
5. Dafer R. M., Osteraas N. D., Biller J. Acute Stroke Care in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104881. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104881.
6. Hugh S. M., Brainin M. COVID-19 and stroke – A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke*. 2020;15(4):1–4. Doi: 10.1177/1747493020923472.
7. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
8. Stroke: Hands. for doctors / ed. Stakhovsky L. V., Kotovala S. V. Moscow, Medical Information Agency, 2014:37–38. (In Russ.).
9. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
10. Li Y., Wang M., Zhou Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet*. 2020. Available at: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/06/Li_2020_Preprint_Acute_cerebrovascular_disease_COVID19.pdf (accessed: 12.05.2020).
11. Lodigiana C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020;191:9–14. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
12. Jecko T., Ning T., Satoshi G. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023–1026. Doi: 10.1111/jth.14810.
13. Grau A. J., Buggle F., Becher H. et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology*. 1998;50(1):196–203.
14. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Oxley T. J., Mocco J., Majidi S. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382:e60. Doi: 10.1056/NEJMc2009787.
16. Odintsova D. V., Malyavin A. G., Zairatyants O. V. The predictors of pneumonia in patients with acute vascular diseases. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 17;7(1):55–59. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-55-59. (In Russ.).
17. Gerasimova M. A. Contribution of Pneumonia in Maintaining a High Mortality from Strokes and Their Consequences (Literature Review). *Human Ecology*. 2020;2:51–57. Doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-51-57. (In Russ.).
18. Marc D., Dominique J. F., Elodie B. et al. Human coronavirus: respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents. In: Sunit K. S., Daniel R. *Neuroviral Infections: RNA Viruses and Retroviruses*. Florida Boca Raton, CRC press, 2013:93–122.
19. Arabi Y. M., Balkhy H. H., Hayden F. G. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:584–594. Doi: 10.1056/NEJMSr1408795.
20. Saiegh F. A., Ghosh R., Leibold A. et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):1–3. Doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
21. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. MD COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119–E120. Doi: 10.1148/radiol.2020201187.
22. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383–384. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
23. Shlyakhto E. V. et al. Guidelines, algorithms for medical workers at various stages of care, checklists and standard documents developed for the period of presence and threat of further spread of a new coronavirus infection in St. Petersburg. Version 1.0 dated 04.17.2020:93–96. Available at: http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/Brochure_COVID-19_24.04_%D1%81%D0%BE%D0%BA%D1%80.pdf (accessed: 12.05.2020).

Информация об авторах

Родионова Ольга Валентиновна, кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения № 1 клиники неврологии НИИ неврологии, старший лаборант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6255-9657; **Сорокоумов Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7527-1882.

Information about authors

Rodionova Olga V., Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of the Neurological Department № 1 of the Neurology Clinic of the Research Institute of Neurology, Senior Laboratory Assistant of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6255-9657; **Sorokoumov Victor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7527-1882.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020

УДК 616.12-005.4:616.831:577.112.3 + 547.495.9]

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-25-31

Н. С. Молчан, Т. Ю. Рейпольская*, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Ю. С. Полушин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

УРОВНИ АМИНОКИСЛОТ И ГОМОАРГИНИНА В ВЕНОЗНЫХ БАСЕЙНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Поступила в редакцию 21.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. В условиях нарушений кровообращения при ишемической болезни сердца (ИБС) аминокислоты приобретают дополнительное значение в качестве источника интермедиатов цикла Кребса, участвуя в клеточной энергетике. При нарушении энергетического метаболизма в крови может изменяться уровень аминокислот, в том числе минорной некодируемой аминокислоты гомоаргинина (hArg).

Цель исследования — сопоставление сдвигов уровней hArg и других аминокислот в венозной крови, оттекающей из тканей сердца и головного мозга, по сравнению с их уровнями в плазме крови из локтевой вены у пациентов с ИБС.

Методы и материалы. В исследовании использовали плазму крови 58 пациентов (46 мужчин и 12 женщин) с ИБС и сердечной недостаточностью III ф. кл. (NYHA) в возрасте 62 (57 – 66) лет. Уровень hArg в составе спектра 22 других аминокислот плазмы крови определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Кроме того, в образцах определяли уровни молочной кислоты (МК) спектрофотометрическим методом, а также общепринятые биохимические показатели с помощью стандартных наборов.

Результаты. Пациенты с ИБС имели компенсированные, без существенных отклонений биохимические показатели уровня глюкозы, профилей липидного и азотистого обмена. Уровень hArg в группе пациентов 1,4 (1,0 – 1,9) мкМ был существенно ниже по сравнению с референтным интервалом, а уровень общего гомоцистеина был повышен, хотя не отмечалось различий в зависимости от венозного бассейна. Наивысшие концентрации МК, аланина и глутамина выявлены в плазме из внутренней яремной вены. При этом наиболее низким значениям hArg соответствовали пониженные концентрации аргинина, лизина и аланина, а в образцах из коронарного синуса и яремной вены — также и глутамин.

Выводы. У пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью значительное увеличение уровней глутамин и аланина в плазме крови из внутренней яремной вены и коронарного синуса по сравнению с плазмой крови из кубитальной вены сопровождалось глубокими изменениями в регуляции энергетического метаболизма с понижением уровней hArg.

Ключевые слова: гомоаргинин, аминокислоты, ишемическая болезнь сердца, яремная вена, коронарный синус

Для цитирования: Молчан Н. С., Рейпольская Т. Ю., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А., Полушин Ю. С. Уровни аминокислот и гомоаргинина в венозных бассейнах головного мозга и сердечной мышцы у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):25 – 31. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-25-31.

* **Автор для связи:** Татьяна Юрьевна Рейпольская, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: 23091991tink@mail.ru.

Nicolay S. Molchan, Tatiana Yu. Reypol'skaya*, Tatiana F. Subbotina, Aleksandr A. Zhloba, Yuriy S. Polushin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

LEVELS OF AMINO ACIDS AND HOMOARGININE IN THE VENOUS BASINS OF THE BRAIN AND THE HEART MUSCLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Received 21.02.20; accepted 26.06.20

Summary

Introduction. Under the conditions of circulatory disorders and coronary heart disease (CHD), amino acids acquire additional value as a source of intermediates of Krebs cycle, participating in cell energetics. If there is a disturbance of energy metabolism, the level of amino acids in the blood can change, including the minor non-encoding amino acid homoarginine (hArg).

The objective of this study was to compare the shifts in the levels of hArg and other amino acids in the venous blood flowing from the tissues of the heart and brain versus their levels in blood plasma from the cubital vein in patients with CHD.

Methods and materials. The study used plasma samples of 58 patients (46 men and 12 women) aged 62 (57–66) years with CHD and heart failure of functional class III (NYHA). The level of hArg and the spectrum of 22 other amino acids were determined by the reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC). Besides, the levels of lactic acid (LA) were determined by spectrophotometric method, as well as routine biochemical parameters were determined using standard kits.

Results. Patients with CHD had compensated, without significant deviations, biochemical data of glucose level, lipid and nitrogen metabolism profiles. The level of hArg in the patient group of 1.4 (1.0–1.9) μM was significantly lower compared to the reference interval, and the level of total homocysteine was increased, although there were no differences depending on the venous basin. The highest concentrations of LA, alanine and glutamine were detected in the plasma from the internal jugular vein. At the same time, lower concentrations of arginine, lysine and alanine corresponded to the lowest values of hArg.

Conclusion. In patients with CHD and heart failure, a significant increase in the levels of glutamine and alanine in plasma from the internal jugular vein and coronary sinus in comparison with plasma from the cubital vein was accompanied by profound dysregulation of energy metabolism with the decrease in hArg levels.

Keywords: homoarginine, amino acids, coronary heart disease, jugular vein, coronary sinus

*** For citation:** Molchan N. S., Reypol'skaya T. Yu., Subbotina T. F., Zhloba A. A., Polushin Yu. S. Levels of amino acids and homoarginine in the venous basins of the brain and the heart muscle in patients with ischemic heart disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):25–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-25-31.

*** Corresponding author:** Tatiana Yu. Reypol'skaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: 23091991tink@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гомоаргинин (гАрг) является некодируемой аминокислотой, образующейся в организме человека и животных преимущественно в ходе реакции, катализируемой аргинин:глицин амидинотрансферазой (АГАТ, КФ 2.1.4.1) в случае, когда акцептором амидиновой группы вместо глицина выступает L-лизин [1, 2] (рисунок). Ассоциация низкого уровня гАрг и высокого риска развития острых ишемических состояний обуславливает особый интерес к изучению метаболизма гАрг [3–5]. Механизм, лежащий в основе обнаруженной связи между уровнем гАрг и риском развития инфаркта и инсульта, остается неясным. Известно, что гАрг может выступать в качестве субстрата NO-синтазы, но с меньшим сродством, чем аргинин [6]. С другой стороны, гАрг также, подобно лизину, обладает способностью ингибировать аргиназы и щелочную фосфатазу [6, 7]. Из данных, полученных в экспериментальных исследованиях на мышцах, известно, что под влиянием дополнительного введения гАрг существенно уменьшается зона ишемии мозга и увеличивается выживаемость животных после экспериментального ишемического инсульта [1]. Механизм действия гАрг на нервную систему в зоне ишемического повреждения до настоящего времени не ясен, метаболические процессы с гАрг в качестве субстрата и продукты этих реакций остаются неизученными, ограничиваясь отдельными данными о реакциях с участием гАрг. Так, имеется указание на то, что с участием гАрг протекает реакция, катализируемая аланин-глиоксилат аминотрансферазой 2 [8]. В свете изложенного к числу актуальных относится вопрос о возможности утилизации гАрг тканями мозга и сердечной мышцы, которые подвержены опасным последствиям в результате ишемического повреждения.

Основная **цель** исследования заключалась в определении сдвигов уровней гАрг и аминокислот в плазме крови из венозных бассейнов оттока от тканей сердца и головного мозга по сравнению с уровнем в плазме крови из кубитальной вены.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 58 пациентов (46 мужчин и 12 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте 62 (57–66) лет, направленных на операцию аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК). Все пациенты имели атеросклероз коронарных сосудов, стенокардию напряжения III функционального класса (ФК), гипертоническую болезнь 3-й стадии, хроническую сердечную недостаточность III ф. кл. (NYHA), риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени. Критерии включения в исследование: фракция сердечного выброса (СВ) более 50 % должного, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла с необходимостью реваскуляризации в условиях ИК. Критериями не включения являлись отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 недель, сердечная недостаточность с фракцией СВ менее 50 %, сахарный диабет, хроническая болезнь почек ≥ 3 Б стадии. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Забор крови у пациентов проводился в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой после 12-часового голодания непосредственно перед операцией после начала анестезии, но до начала ИК, т. е. до ишемии миокарда, одновременно из кубитальной вены, внутренней яремной вены и коронарного синуса. Плазму получали в течение 1 ч от момента взятия крови путем центрифугирования (580 g, 15 мин). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре -80°C .

Уровень гАрг в составе спектра 22 других аминокислот плазмы крови определяли с помощью разработанной нами технологии [9] методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (Agilent 1100, США) с использованием ортофталевого альдегида для предколоночной дериватизации и колонки Zorbax

Таблица 1

Аминокислоты и молочная кислота в плазме крови из различных венозных бассейнов пациентов с ИБС (n=58)

Table 1

Amino acids and lactic acid in blood plasma from different venous basins of patients with CHD (n=58)

Показатель	Кубитальная вена ¹	Коронарный синус ²	Внутренняя яремная вена ³	p
МК, мМ	1,5 (1,2 – 1,8)	1,6 (1,3 – 1,9)	1,7 (1,3 – 1,9)	0,002
	p _{1,2} = 0,11; p _{1,3} = 0,00002; p _{2,3} = 0,016			
Аспартат, мкМ	4 (4 – 7)	3 (3 – 5)	4 (3 – 7)	0,00001
	p _{1,2} = 0,00002; p _{1,3} = 0,15; p _{2,3} = 0,03			
Глутамат, мкМ	89 (62 – 106)	65 (46 – 80)	79 (53 – 104)	0,000001
	p _{1,2} = 0,000001; p _{1,3} = 0,0013; p _{2,3} = 0,00014			
Аспарагин, мкМ	35 (27 – 46)	36 (28 – 50)	41 (30 – 47)	0,26
Глутамин, мкМ	402 (340 – 477)	424 (329 – 521)	441 (380 – 498)	0,015
	p _{1,2} = 0,035; p _{1,3} = 0,0009; p _{2,3} = 1,0			
Аланин, мкМ	311 (253 – 358)	320 (260 – 389)	336 (259 – 394)	0,004
	p _{1,2} = 0,25; p _{1,3} = 0,0016; p _{2,3} = 0,93			
Метионин, мкМ	23 (19 – 28)	24 (21 – 28)	25 (21 – 29)	0,069
оГци, мкМ	7,8 (6,0 – 10,5)	8,0 (5,8 – 10,1)	7,8 (6,3 – 10,0)	0,41
Серин, мкМ	105 (84 – 127)	98 (84 – 125)	112 (89 – 129)	0,27
Гистидин, мкМ	56 (37 – 84)	59 (35 – 93)	64 (37 – 94)	0,34
Глицин, мкМ	210 (176 – 292)	197 (165 – 256)	216 (185 – 264)	0,61
Треонин, мкМ	104 (60 – 150)	95 (57 – 148)	111 (66 – 154)	0,61
Цитруллин, мкМ	26 (21 – 30)	26 (20 – 31)	26 (21 – 31)	0,43
Аргинин, мкМ	77 (62 – 91)	78 (60 – 88)	78 (61 – 93)	0,60
Тирозин, мкМ	46 (39 – 54)	48 (41 – 60)	50 (42 – 58)	0,55
Валин, мкМ	219 (185 – 242)	207 (154 – 230)	221 (183 – 254)	0,28
Триптофан, мкМ	29 (22 – 35)	30 (24 – 36)	29 (23 – 36)	0,71
Фенилаланин, мкМ	59 (50 – 68)	63 (49 – 73)	59 (53 – 74)	0,63
Изолейцин, мкМ	55 (48 – 68)	55 (46 – 71)	58 (45 – 71)	0,69
Орнитин, мкМ	45 (34 – 56)	42 (32 – 59)	51 (31 – 64)	0,41
Лейцин, мкМ	124 (109 – 151)	130 (100 – 151)	128 (104 – 149)	0,21
Лизин, мкМ	163 (135 – 189)	165 (120 – 198)	168 (141 – 201)	0,91
гАрг, мкМ	1,4 (1,0 – 1,9)	1,4 (1,0 – 1,8)	1,4 (1,0 – 1,8)	0,40

Примечание: сравнение трех зависимых переменных проводили с использованием теста Фридмана; попарное сравнение проводили с использованием теста Вилкоксона для парных наблюдений с поправками Бонферрони.

Eclipse AAA C18. В качестве внутреннего стандарта использовали норвалин. Концентрацию общего гомоцистеина в плазме осуществляли методом ВЭЖХ, как описано нами ранее [10].

Концентрацию молочной кислоты (МК) в плазме крови определяли колориметрически с помощью лактатоксидазного теста по набору «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия).

Рутинные биохимические показатели (глюкоза, общий холестерин, креатинин, мочеви́на, трансаминазы) в периферической крови оценивали с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ

«Statistica 10» (США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро – Вилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение большинства переменных нашей выборки отклоняется от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 – 75-й перцентиль), а для оценки межгрупповых различий использованы непараметрические критерии. Критерий Краскела – Уоллиса использовали для сравнения нескольких независимых переменных, а критерий Фридмана – для нескольких зависимых. В случае выявления статистически значимых различий проводили попарные сравнения, используя тест Вилкоксона для парных наблюдений с поправками Бонферрони.

Таблица 2

Распределение показателей в соответствии с поквартильным уровнем гАрг в плазме крови из различных венозных бассейнов пациентов с ИБС (n=58)

Table 2

Distribution of variables according to quartile level of hArg in blood plasma from different venous basins of patients with CHD (n=58)

Показатель	Квартили гАрг				p*	p _{Q1/Q4} **
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		
Кубитальная вена						
Аспартат, мкМ	4 (3–6)	4 (3–7)	6 (4–9)	4 (4–5)	0,066	0,95
Глутамат, мкМ	89 (56–103)	88 (62–111)	89 (56–103)	104 (90–132)	0,068	0,40
Глутамин, мкМ	379 (320–459)	391 (363–473)	407 (341–486)	406 (337–459)	0,77	0,40
Аланин, мкМ	251 (236–295)	298 (265–353)	326 (302–363)	373 (321–417)	0,007	0,0032
Аргинин, мкМ	68 (59–83)	69 (57–89)	78 (72–89)	89 (78–95)	0,081	0,0137
Лизин, мкМ	152 (136–173)	163 (124–179)	152 (134–185)	189 (169–215)	0,062	0,0179
Коронарный синус						
Аспартат, мкМ	3 (3–4)	4 (2–6)	3 (3–6)	4 (2–5)	0,58	0,73
Глутамат, мкМ	64 (49–95)	71 (35–82)	64 (44–71)	76 (45–96)	0,81	0,85
Глутамин, мкМ	330 (297–464)	417 (314–558)	447 (377–508)	470 (401–518)	0,13	0,0096
Аланин, мкМ	262 (224–317)	327 (282–410)	346 (307–356)	365 (290–435)	0,041	0,0066
Аргинин, мкМ	64 (54–81)	69 (55–86)	80 (68–88)	88 (85–95)	0,010	0,0019
Лизин, мкМ	131 (108–169)	150 (119–192)	180 (144–218)	174 (126–220)	0,032	0,0220
Ярёмная вена						
Аспартат, мкМ	4 (3–7)	4 (2–4)	6 (5–7)	4 (3–5)	0,012	0,27
Глутамат, мкМ	80 (66–111)	82 (48–104)	87 (71–104)	68 (46–91)	0,48	0,25
Глутамин, мкМ	398 (311–437)	421 (370–528)	449 (416–537)	479 (448–496)	0,031	0,0020
Аланин, мкМ	275 (242–360)	293 (263–381)	354 (328–428)	341 (286–470)	0,027	0,076
Аргинин, мкМ	63 (58–82)	71 (55–85)	81 (68–90)	91 (83–94)	0,019	0,0037
Лизин, мкМ	148 (130–157)	158 (128–179)	174 (152–207)	196 (162–216)	0,018	0,0056

Примечание: p* – различия между квантилями оценивали с помощью теста Краскела – Уоллиса; p_{Q1/Q4}** – различия между первым и четвертым квантилями оценивали с помощью теста Манна – Уитни.

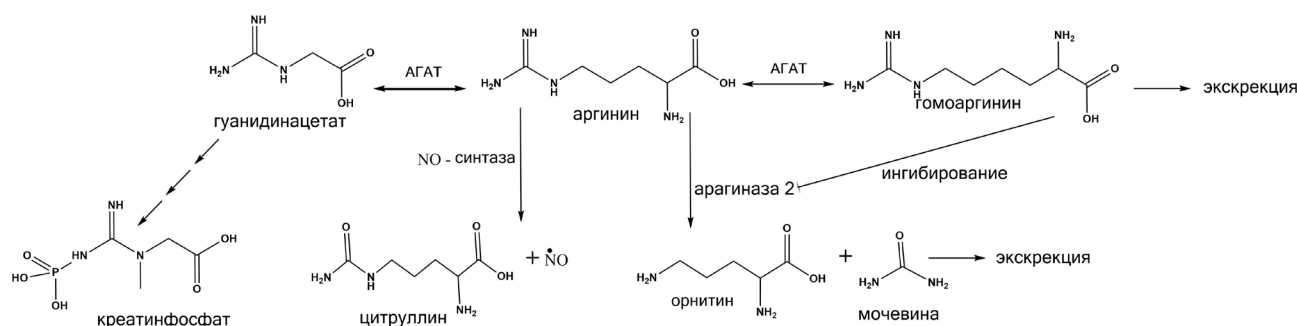
Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ИБС перед операцией имели компенсированные, без существенных отклонений биохимические показатели уровня глюкозы, профилей липидного и азотистого обмена. У пациентов сохранялось многососудистое поражение коронарного русла. Функциональный показатель сердечной деятельности – фракция выброса левого желудочка более 50 % – и отсутствие существенных отклонений в биохимическом статусе позволили провести этим пациентам оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Оценка содержания МК и аминокислот в бассейнах кубитальной вены, внутренней ярёмной вены и коронарного синуса в начальный момент, до выведения сердца из кровотока,

позволила обнаружить характерные метаболические сдвиги (табл. 1). Достоверные различия между образцами плазмы из различных венозных бассейнов отмечаются лишь по нескольким показателям: МК, аспартату, глутамату, аланину и глутамину. Нетрудно заметить, что вышеперечисленные аминокислоты в большей степени, чем другие, обеспечивают метаболическую связь азотистого и энергетического метаболизма. При этом наивысшие концентрации МК, аланина и глутамата определяются именно в плазме из внутренней ярёмной вены, что, на наш взгляд, может объясняться активным протеканием трансаминирования и дезаминирования аминокислот и первичного обезвреживания аммиака в центральной нервной системе. Достоверных сдвигов со стороны других аминокислот обнаружено не было.

Уровень гАрг в рассматриваемой группе пациентов был существенно ниже по сравнению с референтным интервалом, установленным для здоровой популяции европейских пациентов и жителей Санкт-Петербурга (Ме 25–75 %) [11].



Образование гомоаргинина — побочного метаболита ключевой реакции биосинтеза креатина:

АГАТ — аргинин:глицин амидинотрансфераза

Formation of homoarginine as a side metabolite of AGAT, the key reaction of creatine biosynthesis:

АГАТ — arginine:glycine amidinotransferase

Различий в уровнях гАрг при сравнении образцов плазмы из различных венозных бассейнов не было обнаружено. Закономерности сдвигов в содержании метаболизируемых в тканях мозга и коронарного синуса аминокислот в зависимости от уровней гАрг приведены в табл. 2.

Пограничные значения гАрг различных венозных бассейнов в возрастающем порядке для Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 составили: $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,9$; $\geq 2,0$ мкМ в образцах из кубитальной вены, $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,8$; $\geq 1,9$ мкМ — из коронарного синуса и $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,9$; $\geq 2,0$ мкМ — из яремной вены. Существенных различий между этими значениями при поквартильном рассмотрении в зависимости от источника материала не выявлено.

Как следует из данных табл. 2, наиболее низким значениям гАрг соответствуют пониженные содержания аргинина, лизина и аланина, а в образцах из коронарного синуса и яремной вены — также и глутамин. Уровни глутамата и аспартата из всех рассматриваемых источников остаются неизменными при различном содержании гАрг. В представлении связи непараметрических корреляций по Спирмену между содержанием гАрг и аминокислотами определялись только в отношении содержания аланина ($R = 0,41$, $p = 0,002$), аргинина ($R = 0,35$, $p = 0,008$) и лизина ($R = 0,31$, $p = 0,02$) — в материале из кубитальной вены; аланина ($R = 0,39$, $p = 0,004$), лизина ($R = 0,38$, $p = 0,004$), аргинина ($R = 0,47$, $p = 0,0004$), орнитина ($R = 0,28$, $p = 0,04$), глутамин ($R = 0,34$, $p = 0,01$), лейцина ($R = 0,3$, $p = 0,03$) — в материале из коронарного синуса; аланина ($R = 0,36$, $p = 0,008$), лизина ($R = 0,45$, $p = 0,0008$), аргинина ($R = 0,42$, $p = 0,0015$), орнитина ($R = 0,34$, $p = 0,01$), глутамин ($R = 0,41$, $p = 0,002$), лейцина ($R = 0,32$, $p = 0,02$) — в материале из яремной вены. Обращают на себя внимание тесные положительные корреляции между уровнями гАрг, с одной стороны, аргинина и лизина — с другой. Эти две аминокислоты являются субстратами реакции, катализируемой аргинин:глицин амидинотрансферазой (КФ ЕС 2.1.4.1), побочным продуктом которой является гАрг (рисунок).

По-видимому, скорость образования гАрг в тканях тесно связана с реакциями образования кре-

атина, так как этот метаболит и эндогенный креатин образуются в реакции, катализируемой одним и тем же ферментом. Значение этой реакции трансамидинирования при патологических процессах, сопровождаемых активацией фибринолиза, подробнее обсуждается в работе [11].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью отмечается существенное понижение уровня гАрг, одинаково выраженное во всех исследованных венозных бассейнах, что свидетельствует о глубоких изменениях в регуляции энергетического метаболизма.

2. Наивысшие концентрации лактата, аланина и глутамин определяются в плазме из внутренней яремной вены, что свидетельствует об активном вовлечении аминокислот в энергетический метаболизм головного мозга.

3. Выделение таких продуктов метаболизма, как аланин, глутамин и лактат, тканями мозга и сердечной мышцы может являться мерой нарушения энергетического метаболизма в условиях хронического нарушения кровообращения при ИБС.

Благодарности

Авторы выражают благодарность отделу менеджмента ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за организационную и информационную поддержку в ходе проведения настоящего исследования.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Pavlov University management for organizational and informational support during this research.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение

ние информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Financing

The research was carried out within the framework of the state assignment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atzler D., Schwedhelm E., Choe C. U. L-Homoarginine and cardiovascular disease // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 83–88. Doi: 10.1097/MCO.0000000000000123.
2. Choe C. U., Atzler D., Wild P. S. et al. Homoarginine Levels Are Regulated by L-Arginine: Glycine Amidinotransferase and Affect Stroke Outcome. Results From Human and Murine Studies // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 13. – P. 1451–1461. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580.
3. Raedle-Hurst T., Mueller M., Meinitzer A. et al. Homoarginine – A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184333. Doi: 10.1371/journal.pone.0184333.
4. Cordts K., Grzybowski R., Lezius S. et al. Guanidino compound ratios are associated with stroke etiology, internal carotid artery stenosis and CHA2DS2-VASc score in three cross-sectional studies // *J. Neurol. Sci.* – 2019. – Vol. 397. – P. 156–161. Doi: 10.1016/j.jns.2018.12.037.
5. Wieczorek-Surdacka E., Hanff E., Chyrchel B. et al. Distinct associations between plasma osteoprotegerin, homoarginine and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease male patients with coronary artery disease // *Amino Acids*. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 977–982. Doi: 10.1007/s00726-019-02738-x.
6. Karetnikova E. S., Jarzebska N., Markov A. G. et al. Is Homoarginine a Protective Cardiovascular Risk Factor? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 869–875. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312218.
7. Hrabák A., Bajor T., Temesi A. Comparison of Substrate and Inhibitor Specificity of Arginase and Nitric Oxide (NO) Synthase for Arginine Analogs and Related Compounds in Murine and Rat Macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 198, № 1. – P. 206–212. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1029.
8. Rodionov R. N., Oppici E., Martens-Lobenhoffer J. et al. A Novel Pathway for Metabolism of the Cardiovascular Risk Factor Homoarginine by alanine:glyoxylate aminotransferase 2 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35277. Doi: 10.1038/srep35277.
9. Патент № 2609873 Российская Федерация; МПК G 01 H 33/49, G 01 H 30/02. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека; № 2015152677; заявл. 08.12.2015; опубл. 06.02.2017, Бюл. № 4. / А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, К. А. Шипаева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. – 9 с.
10. Zhloba A. A., Subbotina T. F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins // *Amino Acids*. – 2014. – № 46 (4). – P. 893–899. Doi: 10.1007/s00726-013-1652-4.

11. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда // *Клин. лаб. диагностика*. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 281–286. Doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286.

REFERENCES

1. Atzler D., Schwedhelm E., Choe C. U. L-Homoarginine and cardiovascular disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18(1):83–88. Doi: 10.1097/MCO.0000000000000123.
2. Choe C. U., Atzler D., Wild P. S., Carter A. M., Böger R. H., Ojeda F., Simova O., Stockebrand M., Lackner K., Nabuurs C., Marescau B., Streichert T., Müller C., Lüneburg N., De Deyn P. P., Benndorf R. A., Baldus S., Gerloff C., Blankenberg S., Heerschap A., Grant P. J., Magnus T., Zeller T., Isbrandt D., Schwedhelm E. Homoarginine Levels Are Regulated by L-Arginine: Glycine Amidinotransferase and Affect Stroke Outcome. Results From Human and Murine Studies. *Circulation*. 2013;128(13):1451–1461. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580.
3. Raedle-Hurst T., Mueller M., Meinitzer A., März W., Dschietzig T. Homoarginine – A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One*. 2017;12(9):e0184333. Doi: 10.1371/journal.pone.0184333.
4. Cordts K., Grzybowski R., Lezius S., Lüneburg N., Atzler D., Neu A., Hornig S., Böger R. H., Gerloff C., Magnus T., Thomalla G., Schwedhelm E., Grant P. J., Choe C. U. Guanidino compound ratios are associated with stroke etiology, internal carotid artery stenosis and CHA2DS2-VASc score in three cross-sectional studies. *J. Neurol. Sci.* 2019;397:156–161. Doi: 10.1016/j.jns.2018.12.037.
5. Wieczorek-Surdacka E., Hanff E., Chyrchel B., Kuźniowski M., Surdacki A., Tsikas D. Distinct associations between plasma osteoprotegerin, homoarginine and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease male patients with coronary artery disease. *Amino Acids*. 2019;51(6):977–982. Doi: 10.1007/s00726-019-02738-x.
6. Karetnikova E. S., Jarzebska N., Markov A. G., Weiss N., Lentz S. R., Rodionov R. N. Is Homoarginine a Protective Cardiovascular Risk Factor? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:869–875. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312218.
7. Hrabák A., Bajor T., Temesi A. Comparison of Substrate and Inhibitor Specificity of Arginase and Nitric Oxide (NO) Synthase for Arginine Analogs and Related Compounds in Murine and Rat Macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;198(1):206–212. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1029.
8. Rodionov R. N., Oppici E., Martens-Lobenhoffer J., Jarzebska N., Brilloff S., Burdin D., Demyanov A., Kolouschek A., Leiper J., Maas R., Cellini B., Weiss N., Bode-Böger S. M. A Novel Pathway for Metabolism of the Cardiovascular Risk Factor Homoarginine by alanine:glyoxylate aminotransferase 2. *Sci. Rep.* 2016;6:35277. Doi: 10.1038/srep35277.
9. Patent № 2609873 Russian Federation, IPC G 01 H 33/49, G 01 H 30/02. The method for determining the content of homoarginine in human blood plasma and other biological fluids. Zhloba A. A., Subbotina T. F., Shipaeva K. A.; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia – № 2015152677; application 08.12.2015; publication 06.02.2017, № 4. 9 p. (In Russ.).
10. Zhloba A. A., Subbotina T. F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. Doi:10.1007/s00726-013-1652-4.
11. Zhloba A. A., Subbotina T. F., Molchan N. S. The value of detection of homoarginine level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium re-vascularization. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(5):281–286. Doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. (In Russ.).

Информация об авторах

Молчан Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8472-2048; **Рейпольская Татьяна Юрьевна**, младший научный сотрудник лаборатории аналитических методов отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4183-1148; **Субботина Татьяна Фёдоровна**, доктор медицинских наук, доцент, зав. лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2278-8391; **Жлоба Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0605-7617; **Полушин Юрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, проректор по научной работе, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии, заслуженный врач РФ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6313-5856.

Information about authors

Molchan Nicolay S., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8472-2048; **Reypol'skaya Tatiana Yu.**, Junior Research Fellow, Laboratory of Analytical Methods, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4183-1148; **Subbotina Tatiana F.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Biochemical Monitoring, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2278-8391; **Zhloba Aleksandr A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0605-7617; **Polushin Yuriy S.**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Honored Doctor of the Russian Federation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6313-5856.



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616.43/45-053.2-056.7-036.838
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-32-38

В. С. Матвеев, С. В. Матвеев*, А. А. Потапчук, Ю. К. Успенская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Поступила в редакцию 03.04.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. Определена актуальность проблемы — увеличение числа пациентов с диагнозом «Муковисцидоз» (МВ): за 2018 г. по неонатальному скринингу диагноз был установлен 124 пациентам, что составило 72,9 % от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год. Медицинская реабилитация является основным средством патогенетической терапии и методом профилактики обострения МВ. Особую актуальность проблеме придает новая стратегия медицинского обеспечения при орфанных заболеваниях, определяющая необходимость поиска экспертных методов диагностики реабилитационного потенциала и объективизации индивидуальных программ реабилитации.

Цель исследования — разработка программ реабилитации детей раннего возраста с муковисцидозом, поиск критериев оценки эффективности.

Методы и материалы. Исследованы физическое и двигательное развитие, клинко-функциональные показатели у 79 детей с выделением основной и группы сравнения.

Результаты. В результате применения средств лечебной физкультуры в течение года достоверно возросло абсолютное значение и значение «коридора» массы тела, число детей с гармоничным развитием, уменьшилось число детей с резко дисгармоничным развитием в основной группе. После применения разработанной программы реабилитации у детей основной группы сформированные двигательные навыки составили от 83 до 92 % от возрастной нормы, в группе сравнения реализация навыков по возрасту составила от 60 до 85 %. Нормотоническая реакция на физическую нагрузку после применения средств лечебной физкультуры отмечалась у 73,2 % детей основной группы и у 47,8 % детей группы сравнения. В динамике коэффициент эффективности восстановительного лечения составил у пациентов группы сравнения $(1,68 \pm 0,10)$; основной группы — $(1,97 \pm 0,14)$ ($p < 0,05$), что соответствует результату «улучшение», качество клинко-лабораторных сдвигов, динамика показателей физического развития и темп освоения двигательных навыков у детей основной группы значимо выше.

Выводы. Обоснована возможность использования средств лечебной физкультуры в дифференцированных программах медицинской реабилитации детей раннего возраста с муковисцидозом. Предложены коэффициент эффективности реабилитации, реабилитационный потенциал, доказана эффективность подобранных программ реабилитации.

Ключевые слова: дети раннего возраста, муковисцидоз, реабилитация, кинезитерапия, лечебная физкультура, массаж, показатели физического и двигательного развития, клинко-функциональные результаты, критерии оценки эффективности восстановительного лечения

Для цитирования: Матвеев В. С., Матвеев С. В., Потапчук А. А., Успенская Ю. К. Эффективность программы медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):32–38. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-32-38.

* **Автор для связи:** Сергей Владимирович Матвеев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: msv58@inbox.ru.

Vladimir S. Matveev, Sergei V. Matveev*, Alla A. Potapchuk, Iuliia K. Uspenskaia

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

EFFICIENCY OF MEDICAL REHABILITATION PROGRAM IN EARLY AGED CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Received 03.04.20; accepted 26.06.20

Summary

Introduction. The problem is actual due to the increasing of cystic fibrosis children quantity: according to neonatal screening, there were 124 children with cystic fibrosis in 2018 (72.9 % from all identified cases for the reporting year). Medical rehabilitation is the main method of the pathogenetic therapy and prevention of cystic fibrosis exacerbation. The new strategy

of medical procuring for patients with orphan diseases, which is necessary to develop expert methods for diagnostics of rehabilitation potency and objectify individual rehabilitation programs, gives particular relevance to the problem.

The objective was the development of new rehabilitation programs for early aged children with cystic fibrosis, the search of efficiency assessment criteria.

Methods and materials. Physical and motor growth, clinical and functional parameters were estimated in 79 early aged children of main and control groups.

Results. It was proved that the weight index (absolute and relative), quantity of children with harmonic growth increased due to physical methods of rehabilitation while the quantity of children with acutely disharmonic growth reduced in main group. After applying the developed rehabilitation program, the formed motor skills amounted 83 – 92 % from age norm in the main group of children and 60 – 85 % in the control group. Normotonic reaction to physical activity after the physical rehabilitation program was registered in 73.2 % of the main group and 47.8 % of the control group. In dynamics, the rehabilitation efficiency coefficient amounted (1.68 ± 0.10) in the control group of children and (1.97 ± 0.14) ($p < 0.05$) in the main group that could be corresponded as «improvement». That means the quality of clinical and laboratory shifts, dynamism of physical growth and development rate of motor skills is significantly higher in the main group of children.

Conclusion. The possibility of physical rehabilitation use in different rehabilitation programs of early aged children with cystic fibrosis was justified. The rehabilitation efficiency coefficient, the rehabilitation potential were offered, the effectiveness of chosen rehabilitation programs was proved.

Keywords: early aged children, cystic fibrosis (mucoviscidosis), rehabilitation, kinesitherapy, physical therapy, massage, parameters of physical and motor growth, clinical and functional results, efficiency assessment criteria of rehabilitation treatment

For citation: Matveev V. S., Matveev S. V., Potapchuk A. A., Uspenskaia Iu. K. Efficiency of medical rehabilitation program in early aged children with cystic fibrosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):32 – 38. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-32-38.

* **Corresponding author:** Sergei V. Matveev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: msv58@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — генетическое заболевание, вызванное мутацией гена белка-регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), приводящей к отсутствию или нарушению функции CFTR (многофункционального белка, определяющего функционирование хлоридных каналов), накоплению густого секрета, нарушению мукоцилиарного клиренса [1].

По экспертным данным ВОЗ, на планете ежегодно рождается до 40 – 50 000 детей с муковисцидозом. Число гетерозиготных носителей гена заболевания измеряется десятками миллионов. На основании диспансеризации в Москве и Санкт-Петербурге выявлено, что встречаемость муковисцидоза составляет 1 – 5,5 на 10 000 новорожденных, при этом в общем в Российской Федерации — 2,5 на 100 000 населения. Согласно Регистру больных муковисцидозом в Российской Федерации [2], на 2018 г. зарегистрировано 3645 пациентов, из них в Москве — 398, в Санкт-Петербурге — 150; доля детей с данной патологией среди общего числа пациентов составила 75,3 % в РФ в целом, 64,3 % в Москве, 73,3 % в Санкт-Петербурге. За 2018 г. диагноз «Муковисцидоз» впервые установлен 171 пациенту: 162 пациентам до 18 лет и 9 пациентам старше 18 лет. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 124 пациентам, что составило 72,9 % от всех выявленных случаев муковисцидоза за отчетный год.

Муковисцидоз нарушает адаптацию и трудоспособность пациента, приводит к частым обострениям и инвалидизации. Для МВ характерны следующие основные патогенетические компоненты: нарушение функции экзокринных желез; изменения электролитного обмена, морфофункциональное поражение соединительной ткани. Клиническая картина МВ связана с выделением железами секрета повышенной вязкости, из-за которой нарушается эвакуация секрета, что приво-

дит к закупорке выводных протоков и вторичным изменениям (преимущественно в бронхолегочной и пищеварительной системах) [3 – 5].

Медицинская реабилитация является основным средством патогенетической терапии и методом профилактики обострения МВ. Наиболее часто применяются медицинский массаж, лечебная физкультура (ЛФК) в совокупности с базисной терапией. Важное значение имеет кинезитерапия — постуральный и аутогенный дренажи, РЕР-терапия, аппаратные методики [6, 7].

Особую актуальность придает данной проблеме новая стратегия медицинского обеспечения при орфанных заболеваниях, определяющая необходимость поиска экспертных методов диагностики реабилитационного потенциала и объективизации индивидуальных программ реабилитации (Приказ Минздрава РФ № 1705 «О порядке организации медицинской реабилитации» от 29 декабря 2012 г.) [8].

Являясь, по сути, системным заболеванием, муковисцидоз приводит к задержке темпа физического развития, нарушению физической работоспособности, дезадаптации к неблагоприятным воздействиям окружающей среды [9]. Лекарственная терапия с использованием, в том числе, антибиотиков и гормональных средств, дает, как правило, лечебный эффект, приводящий только к ремиссии обострения. В то же время средства физической реабилитации (методики лечебной физкультуры, физиотерапии, медицинского массажа) обеспечивают морфофункциональное восстановление при различных заболеваниях и состояниях в педиатрической практике [9, 10]. Принципиальное значение имеет дифференцированное использование реабилитационных технологий, которые до сих пор назначаются и проводятся исходя из показаний/противопоказаний, без учета индивидуальных особенностей пациента, что обуславливает низкую реабилитационную эффективность [11].

Таблица 1

Показатель массы тела детей раннего возраста с муковисцидозом

Table 1

The mass measurement results of early aged children with cystic fibrosis

Группа	Исходное значение массы тела, кг	Среднее арифметическое значение «коридора»	Итоговое значение массы тела, кг	Среднее арифметическое значение «коридора»
Основная (n = 56)	(10,34±0,71)	(2,83±0,11)	(12,87±0,64)*	(3,28±0,12)*
Сравнения (n = 23)	(10,47±0,68)	(2,87±0,09)	(11,56±0,61)*	(2,94±0,11)*

* – статистически значимые различия основной и группы сравнения $p \leq 0,05$.

Научные изыскания о влиянии воздействия средств медицинской реабилитации на состояние здоровья детей раннего возраста, больных МВ, единичны, не имеют клинко-физиологического обоснования [7, 12]. Не определено конкретное влияние различных средств физической реабилитации (в том числе ЛФК) на итоговую значимость реабилитационного воздействия, отсутствуют унифицированные и интегральные показатели эффективности воздействия программ ЛФК (реабилитационный потенциал) на клинко-лабораторные показатели и показатели физического состояния (физического развития) детей раннего возраста с муковисцидозом [12].

Исследования влияния средств ЛФК на физическое развитие пациентов с МВ в раннем возрасте немногочисленны и фрагментарны [12, 13]. Не изучено применение медицинской реабилитации в зависимости от степени тяжести МВ, реабилитационного периода с учетом механизмов лечебного действия средств ЛФК [13, 14], особенно у детей первого года жизни и раннего возраста с МВ.

Таким образом, актуальной задачей в педиатрии является создание шкал реабилитационного потенциала для пациентов с МВ раннего возраста и оценка эффективности реабилитационного лечения.

Цель исследования – разработка дифференцированных программ медицинской реабилитации детей раннего возраста с муковисцидозом.

Задачи исследования:

1) провести диагностику исходного уровня и динамики показателей физического состояния, включая физическое и двигательное развитие; оценить реакцию кардиореспираторной системы на дозированную физическую нагрузку у детей раннего возраста с муковисцидозом;

2) разработать методику лечебной физкультуры в программах медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом;

3) оценить эффективность программ медицинской реабилитации у детей раннего возраста с муковисцидозом.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были проанализированы истории болезни и карты формы 042у на глубину 10 лет у 107 пациентов с муковисцидозом. Кроме того, обследованы 79 детей раннего возраста с муковисцидозом. Протокол обследования включал в

себя диагностику и анализ результатов клинического медицинского осмотра (обязательно – пульмонолога, гастроэнтеролога, эндокринолога), антропометрию, определение сатурация O_2 в покое и при нагрузке, проведение двигательного нагрузочного теста, диагностику показателей сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, частота сердечных сокращений, электрокардиография), проведение и анализ клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. Из 79 пациентов 56 детей вошли в основную группу, где была реализована дифференцированная программа реабилитации, и 23 человека составили группу сравнения, в которой применялась рутинная методика занятий физическими упражнениями. Дифференцированная программа реабилитации включала в себя физические упражнения с частой сменой исходных положений, дренажные дыхательные упражнения, звукоречевую гимнастику в сочетании с общеразвивающими упражнениями. Кроме того, применяли дифференцированный массаж, сочетающий трофические приемы с прерывистой вибрацией.

Базовая программа медицинской реабилитации подобрана в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе) (условия оказания – стационарно) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. № 1605) [15].

Результаты исследования обрабатывали статистически современными методами системного анализа с применением программ «Microsoft Excel 2010» и пакета компьютерных прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft, 2008). Проведен корреляционный, регрессионный и дисперсионный анализ. Уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) соответствовал величине $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели физического развития. Одним из основных показателей физического развития является масса тела. Данные массы тела детей основной и группы сравнения приведены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, обе группы детей исходно были статистически сопоставимы. В результате применения средств ЛФК в течение года

Таблица 2

Гармоничность физического развития детей раннего возраста с муковисцидозом

Table 2

The physical growth harmony in early aged children with cystic fibrosis

Группа	Исходное значение, абс./%	Итоговое значение, абс./%
Основная (n = 56): гармоничное дисгармоничное резко дисгармоничное	4/7,1 41/73,2 11/19,6	11/19,6 40/71,5 5/8,9
Сравнения (n = 23): гармоничное дисгармоничное резко дисгармоничное	2/8,7 16/69,6 5/21,7	3/13,0 16/69,6 4/17,4

Таблица 3

Двигательное развитие детей раннего возраста с муковисцидозом основной и группы сравнения, %

Table 3

The motional growth in early aged children with cystic fibrosis of main and control groups, %

Моторное развитие (МР) (возрастная норма)	Основная группа	Группа сравнения
<i>Ходьба уверенная</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 12 месяцев	53	51
На фоне реабилитации	92	85
<i>Устойчивая ходьба при перемене положения</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 16 — 18 месяцев	61	65
На фоне реабилитации	91	82
<i>Бег с небольшим «полетом»</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 19 — 21 месяц	37	35
На фоне реабилитации	83	60
<i>Прыжки на месте без поддержки</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 16 — 18 месяцев	34	36
На фоне реабилитации	84	70
<i>Лазание (полезание под предмет)</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 16 — 18 месяцев	44	47
На фоне реабилитации	92	80
<i>Метание мяча в вертикальную цель</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 16 — 18 месяцев	39	41
На фоне реабилитации	90	72
<i>Метание мяча попеременно двумя руками</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 22 — 24 месяца	41	44
На фоне реабилитации	91	78
<i>Ловля мяча</i>		
Исходные показатели. Норма МР — 30 — 33 месяца	39	40
На фоне реабилитации	91	72

абсолютное значение и значение «коридора» массы тела у детей основной группы стали достоверно выше по сравнению с детьми группы сравнения.

Степень гармоничности развития у детей раннего возраста отражает динамику процессов дифференцировки систем организма. В табл. 2 приведена динамика гармоничности физического развития.

После реализации программы реабилитации у детей основной группы достоверно значимо увеличилось число детей с гармоничным развитием (до 19,6 %) и уменьшилось с резко дисгармоничным развитием.

Для диагностики процессов роста необходим анализ приростов антропометрических показателей за период времени (И. М. Воронцов, 1984 г.). Нами был рассчитан модифицированный индекс Вервека (гармоничности приростов) за год. Исходный показатель не различался у детей основной и группы сравнения и составил в основной группе $(1,41 \pm 0,07)$; в группе сравнения — $(1,43 \pm 0,08)$. После реализации программы реабилитации у детей основной группы индекс оказался значительно ниже — $(1,08 \pm 0,06)$ — по сравнению с группой сравнения — $(1,26 \pm 0,08)$ — за счет большего

Таблица 4

Тип ответной реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку детей раннего возраста с муковисцидозом

Table 4

The cardiovascular reaction type in early aged children with cystic fibrosis

Группа	Исходное значение				Итоговое значение			
	нормотоническая реакция		атипичные реакции		нормотоническая реакция		атипичные реакции	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (n = 56)	7	12,5	49	87,5	41	73,2	15	26,8
Сравнения (n = 23)	3	13,0	20	87,0	11	47,8	12	52,2

прироста показателя массы тела и окружности грудной клетки.

Показатели двигательного развития. Проведено сопоставление двигательного развития детей основной и группы сравнения с нормами моторного развития (по данным научно-практического Центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы (М. В. Белоусова и др., 2013 г.; Г. А. Алямовская и др., 2015 г.) (табл. 3).

При сравнении двигательного развития детей основной и группы сравнения выявлено, что исходно моторное развитие отстает от возрастной нормы в среднем на 50 %.

После применения разработанной программы реабилитации у детей основной группы сформированные двигательные навыки составили от 83 до 92 % от возрастной нормы, в группе сравнения процент реализации навыков по возрасту составил от 60 до 85 % (для навыка уверенной ходьбы). Таким образом, положительная динамика двигательного развития произошла у 68,4 % пациентов основной группы по сравнению с 38,3 % группы сравнения.

Результаты клиничко-функциональных показателей. В ходе реализации программы реабилитации у детей основной группы отмечено уменьшение вязкости мокроты, улучшение мобилизации мокроты и обеспечение дренажной функции дыхательной системы в более ранние сроки, уменьшилось число эпизодов приступов кашля, который приобретал продуктивный характер, увеличился объем отделяемой мокроты. К концу курса реабилитационной программы (15–17-й день) у детей основной группы кашель полностью купировался более чем у половины пациентов (71,4 %), у 46,8 % стал редким, возникал только после процедур, направленных на обеспечение дренажной функции дыхательной системы. В группе сравнения положительная динамика клинических признаков была менее выражена и отмечалась в более поздние сроки.

Показатели пульсоксиметрии исходно были снижены у 37,4 % пациентов и составили $(94,72 \pm 0,21)$ %. У всех пациентов основной группы в результате реабилитации зарегистрировано увеличение показателей пульсоксиметрии (от $(94,72 \pm 0,21)$ до $(98,23 \pm 0,24)$; $p \leq 0,001$), что, вероятно, связано с

улучшением вентиляционно-перфузионных характеристик и свидетельствует об уменьшении дыхательной недостаточности. В группе сравнения увеличение данного показателя отмечалось у 65,3 % детей, динамика средних значений была достоверной, но менее выраженной по сравнению с таковыми в основной группе (от $(94,72 \pm 0,21)$ до $(96,77 \pm 0,22)$; $p \leq 0,05$).

Для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы проведена проба с приседаниями (5 за 10 с). Результаты отражены в табл. 4.

Нормотоническая реакция на физическую нагрузку была выявлена исходно у 12,5–13 % пациентов обеих групп. После применения средств ЛФК нормотоническая реакция на физическую нагрузку отмечалась у 73,2 % детей основной группы и у 47,8 % детей группы сравнения.

Диагностика реабилитационного потенциала. Для диагностики реабилитационного потенциала детей использовали динамику клинических, лабораторных и функциональных показателей.

Все показатели в таблицах балльной оценки были разделены по 5 степеням: 5 баллов – выраженная степень изменения; 4 балла – умеренная степень; 3 балла – легкая степень; 2 балла – показатель соответствует неполной ремиссии; 1 балл – показатель соответствует возрастной норме, состоянию полной ремиссии. По таблице, включающей в себя степень изменения указанных показателей в баллах, проведена оценка состояния пациента до и после лечения (всего 20 показателей).

После проведения реабилитации вычисляли коэффициент эффективности ($K_{эф}$) восстановительного лечения соотношением первой суммы (до лечения) ко второй (после лечения). Экспертным путем установлено, что $K_{эф}$ этапа соотносится следующим образом: 2,0 и более – «значительное улучшение»; 1,2–1,99 – «улучшение»; 1,06–1,19 – «незначительное улучшение»; 0,95–1,05 – «без перемен»; меньше 0,95 – «ухудшение».

В динамике коэффициент эффективности восстановительного лечения составил у пациентов группы сравнения $(1,68 \pm 0,10)$; основной группы – $(1,97 \pm 0,14)$ ($p < 0,05$), что соответствует результату «улучшение», качество клиничко-лабораторных сдвигов, динамика показателей физического

Таблица 5

Показатель $K_{эф}$ по методике балльной оценки программ реабилитации средствами ЛФК

Table 5

The effectiveness coefficient according to rehabilitation program scoring using physical treatment facilities

Группа	Коэффициент эффективности		
	исходный уровень	через 6 месяцев	через 1 год
Основная (n = 56)	(1,59±0,11)	(1,85±0,12)	(1,97±0,14)
Сравнения (n = 23)	(1,57±0,09)	(1,59±0,11)*	(1,68±0,10)*

* — достоверные различия между основной и группой сравнения.

развития и темп освоения двигательных навыков у детей основной группы значимо выше (табл. 5).

Физические нагрузки назначались с учетом исходного реабилитационного потенциала. Все показатели были распределены по трем градациям — «зеленая зона», «желтая зона», «красная зона» с учетом суммы баллов оцениваемых признаков.

Индивидуальные программы ЛФК назначали, когда реабилитационный потенциал соответствовал 81 — 100 баллам (пациент находится в условиях специализированного отделения). Реабилитационный потенциал от 61 до 80 баллов предполагает проведение реабилитационных мероприятий как амбулаторно, так и в стационарных условиях (включая стационар дневного пребывания). При реабилитационном потенциале от 20 до 40 баллов реабилитация проводится в условиях санаторной службы/образовательного учреждения или в домашних условиях.

ВЫВОДЫ

1. Исходное физическое состояние детей раннего возраста с муковисцидозом характеризуется достоверным снижением массы тела и уровня физического развития, при этом дисгармоничное физическое развитие наблюдается в 71 — 73 %, микросоматический тип телосложения — до 71,4 %. Кроме того, наблюдается снижение функциональных возможностей кардиореспираторной системы.

2. На основании механизмов лечебного действия физических упражнений обоснована возможность использования средств лечебной физкультуры в дифференцированных программах медицинской реабилитации детей раннего возраста с муковисцидозом.

3. Разработаны алгоритмы комплексной диагностики физического состояния, которые позволяют подбирать оптимальную дозировку физической нагрузки и формировать реабилитационный потенциал для детей раннего возраста с муковисцидозом. Статистически значимыми явились показатели физического развития, соматотип, функциональное состояние кардиореспираторной системы, показатели развития двигательных навыков.

4. Подтверждена эффективность применения средств лечебной физкультуры, что отразилось на клинико-лабораторных показателях, физическом состоянии и показателях двигательного

развития детей раннего возраста с муковисцидозом. Предложенная методика балльной оценки эффективности восстановительного лечения у детей раннего возраста, страдающих муковисцидозом, с использованием шкалы реабилитационного потенциала позволяет достоверно и объективно проводить этапный и заключительный контроль воздействия средств ЛФК в программах дифференцированной реабилитации детей с муковисцидозом.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Egan M. E. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications // Clin. Chest Med. — 2016. — Vol. 37, № 1. — P. 9–16.
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018. — М.: Медпрактика-М, 2020. — 68 с.
3. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Толстова В. Д. Ранняя диагностика и адекватное лечение детей, больных муковисцидозом, в Российской Федерации // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2008. — № 2–3. — С. 14–16.
4. Anstead M., Saiman L., Mayer-Hamblett N. et al. Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease // J. Cyst. Fibros. — 2014. — № 13 (1). — P. 74–79.
5. Solem C. T., Vera-Llonch M., Liu S. et al. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis // Health Qual. Life Outcomes. — 2016. — Vol. 14. — P. 63.
6. Bieli C., Summermatter S., Boutellier U. et al. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis // Pediatric Pulmonology. — 2017. — Vol. 52, № 3. — P. 331–336.

7. Waters V., Stanojevic S., Ratjen F. Special considerations for the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 1221–1228.
8. Российская Федерация. М-во здравоохранения. О порядке организации медицинской реабилитации: приказ МЗ РФ от 29.12.2012 № 1705 / зарег. в Минюсте РФ 22.02.2013 № 27276. URL: <https://base.garant.ru/70330294/> (дата обращения: 12.04.2020).
9. Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cyst. Fibros.* – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 67–91.
10. Kerem E., Conway S., Elborn S. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus // *J. Cystic Fibrosis.* – 2005. – № 4. – P. 7–26.
11. Коваленко Н. М., Матвеев В. С. Сравнительное обоснование диагностического экспресс-обследования детей в ходе реабилитационных мероприятий в условиях санатория // *Актуальные вопросы курортной науки: прошлое, настоящее, будущее : юбилейн. науч.-практ. конф. – Пятигорск, 2013. – С. 143–148.*
12. Симонова О. И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра // *Педиатрическая фармакология.* – 2006. – № 6. – С. 44–50.
13. Симонова О. И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей // *Рос. педиатр. журн.* – 2008. – № 2. – С. 55–56.
14. Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Толстова В. Д. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия // *Рус. мед. журн.* – 2007. – № 4. – С. 2–7.
15. Российская Федерация. М-во здравоохранения. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе): приказ МЗ РФ от 28.12.2012 № 1605н [зарегистрировано в Минюсте РФ 15.05.2013 № 28410]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146641/. (дата обращения: 12.04.2020).
4. Anstead M., Saiman L., Mayer-Hamblett N., Lands L. C., Kloster M., Goss C. H., Rose L., Burns J. L., Marshall B., Ratjen F. Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):74–79.
5. Solem C. T., Vera-Llonch M., Liu S. et al. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual. Life Outcomes.* 2016;14:63.
6. Bieli C., Summermatter S., Boutellier U. et al. Respiratory muscle training improves respiratory muscle endurance but not exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2017;52(3):331–336.
7. Waters V., Stanojevic S., Ratjen F. Special considerations for the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2016;10(11):1221–1228.
8. Russian Federation. Ministry of Health. About organization procedure of medical rehabilitation: MH RF order from 29.12.2012 № 1705 [registered in MJ RF from 22.02.2013 № 27276]. (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/70330294/> (accessed: 12.04.2020).
9. Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004;3(2):67–91.
10. Kerem E., Conway S., Elborn S. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cystic Fibrosis.* 2005;4:7–26.
11. Kovalenko N. M., Matveev S. V. The comparative rationale of children diagnostic examination during rehabilitation procedures in a sanatorium. The actual problems of health resort science: the past, the present, the future: *Ann. scient.-pract. conf. Piatigorsk, 2013:143–148.* (In Russ.).
12. Simonova O. I. The complex therapy of children with cystic fibrosis: recommendations for pediatrician. *The pediatric pharmacology.* 2006;6:44–50. (In Russ.).
13. Simonova O. I. Kinesitherapy in children with cystic fibrosis. *Russian pediatric journal.* 2008;2:55–56. (In Russ.).
14. Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I., Tolstova V. D. The features of cystic fibrosis bronchial obstructive syndrome – etiopathogenesis and therapy. *Russian medical journal.* 2007;4:2–7. (In Russ.).
15. Russian Federation. Ministry of Health. About statement of specialized medical care standards in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis): MH RF order from 28.12.2012 № 1605н [registered in MJ RF from 15.05.2013 № 28410]. (In Russ.). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146641/. (accessed: 12.04.2020).

REFERENCES

1. Egan M. E. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. *Clin. Chest Med.* 2016;37(1):9–16.
2. The register of cystic fibrosis patients in Russian Federation. 2018. Moscow, Medpraktika-M, 2020:68. (In Russ.).
3. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Tolstova V. D. Early diagnostics and adequate treatment of children with cystic fibrosis in Russian Federation. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2008;2–3:14–16. (In Russ.).

Информация об авторах

Матвеев Владимир Сергеевич, ассистент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0081-6638; **Матвеев Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5698-7850; **Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Успенская Юлия Константиновна**, ассистент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0473-0807.

Information about authors

Matveev Vladimir S., Assistant of the Department, Department of Physical Methods of Treatment and Sports Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0081-6638; **Matveev Sergei V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Physical Methods of Treatment and Sports Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5698-7850; **Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Uspenskaia Iuliia K.**, Assistant of the Department, Department of Physical Methods of Treatment and Sports Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0473-0807.

© CC 0 Побегалова О. Е., Жевнерова Н. С., Виноградова К. Е., 2020
УДК 616.98-03:579.873.2
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-39-45

О. Е. Побегалова^{1*}, Н. С. Жевнерова¹, К. Е. Виноградова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 4», Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗА У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО МИКОБАКТЕРИОЗА

Поступила в редакцию 19.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. В условиях эпидемии ВИЧ-инфекции растет число случаев микобактериоза.

Цель — оценить клиничко-лабораторные данные микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией; представить клинический случай тяжелого течения генерализованного микобактериоза.

Методы и материалы. Ретроспективный анализ 48 случаев по материалам из архива СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» за 2016 – 2018 гг. Критерий включения — впервые установленный диагноз микобактериоза. Оценивали длительность и стадию ВИЧ-инфекции; длительность антиретровирусной терапии; ведущий симптомокомплекс и форму микобактериоза; данные лабораторных, инструментальных исследований; методы верификации возбудителя.

Результаты. Медиана числа CD4-лимфоцитов: 6,9 кл/мкл. У 33,3 % пациентов ВИЧ-инфекция диагностирована в течение 1 года до выявления микобактериоза. Ведущие синдромы: лихорадочно-интоксикационный (72,9 %), бронхо-пульмональный (29,2 %), диарейный (18,8 %), синдром абдоминальных болей (10,4 %). У 65,3 % пациентов диагностирован генерализованный микобактериоз. У 96 % пациентов наблюдалась анемия, у 43,8 % — лейкопения. Наиболее частыми инструментальными данными был синдром лимфаденопатии различной локализации (75 %). Диагноз подтвержден бактериологически в 70,8 % случаев. Преобладали бактерии группы *Mycobacterium avium complex* (62,5 %). Летальные исходы были в 18,8 % случаев.

Заключение. Микобактериоз развивался у лиц с глубоким иммунодефицитом. Клиническая и лабораторная картина неспецифична. Отмечалась склонность к генерализации инфекции. Доля летальных исходов указывает на высокую значимость микобактериоза в структуре летальности пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии

Для цитирования: Побегалова О. Е., Жевнерова Н. С., Виноградова К. Е. Клиничко-лабораторная характеристика микобактериоза у лиц, живущих с ВИЧ, и клинический случай тяжелого течения генерализованного микобактериоза. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):39 – 45. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-39-45.

* Автор для связи: Ольга Евгеньевна Побегалова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: pobegalovaoe@gmail.com.

Olga E. Pobegalova^{1*}, Natalia S. Zhevnerova¹, Kseniya E. Vinogradova²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² City Polyclinic № 4, Saint Petersburg, Russia

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MYCOBACTERIOSIS IN PERSONS WITH HIV AND CASE REPORT OF SEVERE GENERALIZED MYCOBACTERIOSIS

Received 19.02.20; accepted 26.06.20

Summary

Relevance. In the context of HIV epidemic, the number of cases of mycobacteriosis has increased.

The **objective** was to study clinical and laboratory characteristics of mycobacteriosis in HIV patients; to present a clinical case of severe generalized mycobacteriosis.

Methods and materials. Retrospective analysis of 48 cases from the archives of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital» over the period from 2016 to 2018 was performed. The inclusion criterion was newly diagnosed mycobacteriosis. The following parameters were evaluated: HIV infection duration and stage; antiretroviral therapy (ART) duration; the primary syndrome and form of mycobacteriosis; laboratory and instrumental findings; causative pathogen verification methods.

Results. Median number of CD4-lymphocytes (CD4+) was 6.9 cell/ μ l. In 33.3 % of patients, HIV infection was diagnosed within 1 year before the detection of mycobacteriosis. The primary syndromes were: febrile-toxic syndrome (72.9 %), bronchopulmonary syndrome (29.2 %), diarrhea syndrome (18.8 %), abdominal pain syndrome (10.4 %). Generalized mycobacteriosis was diagnosed in 65.3 % patients. Anemia was registered in 96 % patients, leukopenia — in 43.8 % patients. Lymphadenopathy of various localization was the most common instrumental finding (75 %). The diagnosis was confirmed bacteriologically in 70.8 % cases. *Mycobacterium avium complex* group was predominant (62.5 %). There were 18.8 % deaths.

Conclusion. Mycobacteriosis developed in patients with advanced immunodeficiency. Clinical and laboratory findings were nonspecific. There was a trend towards generalization of infection. The proportion of deaths indicates the high importance of mycobacteriosis in the structure of mortality in HIV patients.

Keywords: HIV infection; AIDS; mycobacteriosis; nontuberculous mycobacteria

For citation: Pobegalova O. E., Zhevnerova N. S., Vinogradova K. E. Clinical and laboratory characteristics of mycobacteriosis in persons with HIV and case report of severe generalized mycobacteriosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-39-45.

* **Corresponding author:** Olga E. Pobegalova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: pobegalovaoe@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях эпидемии ВИЧ-инфекции растет число лиц, достигших стадии СПИД и имеющих различные оппортунистические заболевания. Среди таких пациентов в последние годы все чаще регистрируются случаи инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) [1]. Возбудителями являются микроорганизмы рода *Mycobacterium*, принадлежащие к быстрорастущим (*M. abscessus complex*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*) и медленно растущим (*M. avium complex* (в том числе виды *M. avium* и *M. intracellulare*), *M. chimaera*, *M. kansasii*) видам.

Микобактерии являются убиквитарными микроорганизмами, распространенными в окружающей среде — в почве, воде, в том числе в водопроводных системах [2]. Также резервуарами служат некоторые виды птиц [3] (для *M. avium*). Обитающие в воде микобактерии могут фагоцитироваться свободноживущими амебами и выживать внутри амев, избегая, таким образом, действия различных дезинфектантов [4]. Предполагается, что механизмы выживания внутри амев легли в основу способности микобактерий выживать внутри макрофагов человека [5].

В организм человека микобактерии поступают при вдыхании аэрозолей, содержащих воду, частицы почвы или пыли, а также попадают в желудочно-кишечный тракт с питьевой водой и в дальнейшем могут быть аспирированы в легкие.

Микобактерии считаются условно-патогенными микроорганизмами, вызывающими заболевание при значительном снижении иммунной защиты, обусловленном различными причинами.

Известно, что лимфоциты, несущие на мембране антиген CD4, играют ключевую роль в защите организма от микобактериальной инфекции [6], следовательно, лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), находятся в группе риска по данному заболеванию.

Наиболее распространенной оппортунистической инфекцией у ЛЖВ в Российской Федерации сегодня является туберкулез [7]. Однако часть паци-

ентов переносят микобактериоз, вызванный НТМБ, не болея при этом туберкулезом. Предполагается, что это связано с различиями в социальных характеристиках пациентов: большинство больных ВИЧ-инфекцией, заболевших микобактериозом, — это социально адаптированные лица, инфицированные половым путем, не имеющие анамнеза пребывания в пениitenciарных учреждениях [8, 9].

Первым исследованием у пациента с подозрением на туберкулез или микобактериоз является микроскопия биологического материала, соответствующего предполагаемой локализации патологического процесса, на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Достоинством данного метода является быстрое получение результата, однако он не позволяет провести дифференциальную диагностику между туберкулезом и микобактериозом, а также установить вид НТМБ. Эти данные можно получить с помощью бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования, что требует значительно большего времени, отдалая момент назначения этиотропной терапии.

В настоящее время в РФ отсутствуют единые клинические рекомендации по тактике ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с микобактериозом и профилактике данного заболевания.

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные данные микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией; представить клинический случай тяжелого течения генерализованного микобактериоза.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ 48 случаев микобактериоза у пациентов, госпитализированных в СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» в 2016–2018 гг. Критерием включения являлся впервые выявленный микобактериоз. Выполнена оценка нескольких групп показателей: первую группу составили показатели, характеризующие ВИЧ-инфекцию (длительность течения и стадия ВИЧ-инфекции на момент

Таблица 1

Результаты обследования ОГК методами рентгенографии и КТ

Table 1

Results of the radiographic and CT evaluation of the chest organs

Метод исследования	Синдром	Число пациентов, абс. (%)
Рентгенография ОГК	Усиление легочного рисунка	30 (62,5)
	Расширение тени средостения	22 (45,8)
	Инфильтрация легочной ткани	10 (20,8)
	Очаговые изменения легочной ткани	6 (12,5)
	Милиарная диссеминация	1 (2,1)
КТ ОГК	Увеличение ВГЛУ	17 (35,4)
	Инфильтрация легочной ткани: в том числе инфильтрация по типу «матового стекла»	17 (35,4) 12 (25)
	Очаговые изменения легочной ткани	13 (27,1)
	Полости деструкции	5 (10,4)

Примечание: ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы.

поступления в стационар, число CD4 + -Т-лимфоцитов, вирусная нагрузка ВИЧ в крови (ВН ВИЧ), длительность получения антиретровирусной терапии (АРВТ) на момент обнаружения микобактерий), вторую группу — показатели клинико-лабораторной характеристики микобактериоза: форма микобактериоза, ведущий симптомокомплекс, динамика симптомов, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований: данные рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), компьютерной томографии (КТ) ОГК и ОБП; результаты клинического анализа крови (КАК), наличие выделения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии. Основным методом верификации возбудителя являлось бактериологическое исследование в системе ВАСТЕС с последующей ПЦР-диагностикой. В ряде случаев, в отсутствие результатов посева, диагноз подтверждали гистологическим исследованием биопсийного или аутопсийного материала. Кроме того, оценивали демографические (пол, возраст) и социальные (пенитенциарный анамнез) характеристики пациентов. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета «IBM SPSS Statistics 22». Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациентов составила 35,5 (31,5; 39,5) года, 28 (57,1 %) были мужского пола. Пенитенциарный анамнез имелся только у 4 (8,3 %) больных. Медиана времени от постановки диагноза ВИЧ-инфекции до развития микобактериоза составила 4 (0; 10,8) года, при этом у трети (33,3 %) ВИЧ-инфекция была выявлена в течение 1 года до выявления микобактериоза.

Медиана числа CD4 + -Т-лимфоцитов составила 6,9 (3,8; 17,2) кл/мкл, ВН ВИЧ в крови — 407 669,5 (3630,5 — 972 373) копий/мл. АРВТ на момент диагностики микобактериоза получали 9 (18,8 %) пациентов, при этом медиана длительности АРВТ составила 0,5 (0,15 — 0,85) года. В ходе рассматриваемой госпитализации 24 (50 %) пациента начали прием АРВТ впервые; 9 (18,8 %) пациентов возобновили прием АРВТ после перерыва; 6 (12,5 %) пациентов не получали АРВТ на момент госпитализации.

Развитие микобактериоза характеризовалось постепенным началом у 35 (72,9 %) пациентов с развитием симптомов в период от 14 дней и дольше. Острое начало с появлением симптомов в течение 7 дней отмечалось у 6 (12,5 %) пациентов.

У большинства (32, 66,6 %) пациентов диагностирована генерализованная форма микобактериоза. Летальный исход наступил у 9 (18,8 %) пациентов.

Наиболее часто в клинической картине встречались следующие синдромы: лихорадочно-интоксикационный (35, 72,9 %, пациентов), значительно варьировавший по длительности и степени тяжести; бронхопульмональный, представленный сухим или продуктивным кашлем (14, 29,2 %, пациентов); синдром диареи (9, 18,8 %, пациентов); синдром абдоминальных болей (5, 10,4 %, пациентов).

Лабораторная картина характеризовалась наличием анемии у большинства пациентов (47 [96 %]): медиана числа эритроцитов — 3,3 (2,6 — 3,9) · 10¹²/л, медиана уровня гемоглобина — 87,5 (76,3 — 108,8) г/л. При этом лейкопения наблюдалась у 21 (43,8 %) пациента, лейкоцитоз — у 4 (8,3 %) пациентов. Бактериовыделение методом микроскопии мокроты, мочи, кала или иных биологических материалов выявлено всего у 32 (66,6 %) пациентов.

Данные инструментальных методов обследования ОГК приведены в табл. 1.

Таблица 2

Локализация микобактериального поражения внутренних органов по частоте и методы подтверждения диагноза

Table 2

Localization of mycobacterial lesion of internal organs by incidence, and methods for confirming the diagnosis

Локализация поражения	Число пациентов, абс. (%)	Диагноз подтвержден бактериологически, абс.	Диагноз подтвержден гистологически, абс.	Диагноз подтвержден методом микроскопии, абс.	Диагноз поставлен клинически, абс.
ВБЛУ	40 (83,3)	40	29	4	2
ЗБЛУ	30 (62,5)	4	7		
ВГЛУ	30 (62,5)	25	13		1
Легкие	20 (41,7)	20			
ККМ	9 (18,8)	6			3
Селезенка	6 (12,5)		6		
Кишечник	6 (12,5)		6		
МПС	5 (10,4)		3	2	
ПЛУ	5 (10,4)	2	3		
Бронхи	5 (10,4)	3	2		

Примечание: ВБЛУ — внутрибрюшные лимфатические узлы; ЗБЛУ — забрюшинные лимфатические узлы; ККМ — красный костный мозг; МПС — мочеполая система; ПЛУ — периферические лимфатические узлы.

Таблица 3

Биологические материалы, в которых был выявлен рост нетуберкулезных микобактерий

Table 3

Biomaterials with no identified growth of nontuberculous mycobacteria (NTMB)

Биологический материал	Число пациентов с положительным результатом бактериологического исследования, абс. (%)
Мокрота	23 (47,9)
Кровь	9 (18,8)
Промывные воды бронхов	7 (14,6)
Ткань ЛУ	5 (10,4)
ККМ	3 (6,3)
Выпот из плевральной полости	1 (2,1)

Внутрибрюшная лимфаденопатия, по данным УЗИ и КТ ОБП, наблюдалась у 31 (64,6 %) пациента; забрюшинная лимфаденопатия — у 30 (62,5 %) пациентов.

Медиана времени, требовавшегося для верификации возбудителя, составила 50,5 (20,3; 82,8) дня. Диагноз был подтвержден результатами бактериологического исследования и ПЦР-методом у 34 (70,8 %) пациентов, гистологическим исследованием — у 21 (43,8 %) пациента, из них у 7 (14,6 %) пациентов — по данным аутопсии. Все установленные виды микобактерий относились к медленно-растущим микобактериям: *M. avium* обнаружена у 31 (64,6 %) пациента, *M. interjectum* — у 1 (2,1 %) пациента, *M. intracellulare* — у 2 (4,2 %) пациентов. Приблизительно в трети случаев вид микобактерии не был установлен.

Локализация микобактериального поражения внутренних органов приведена в табл. 2. Основными методами подтверждения диагноза являлись бактериологическое и гистологическое исследования. В ряде случаев, при отрицательном

результате бактериологического исследования и невозможности выполнения гистологического исследования, диагноз подтверждали обнаружением КУМ-методом. Если же отсутствовало и бактериовыделение, диагноз микобактериоза устанавливали клинически, на основании ответа пациента на этиотропную терапию.

Биологические материалы, в которых был выявлен рост НТМБ, приведены в табл. 3.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 38 лет, переведен в СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» из общесоматического стационара 29.05.2018 г. с диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, прогрессирование без АРВТ. Двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. Генерализованный микоз легких? Диссеминированный туберкулез легких? ВИЧ-ассоциированная лимфома? Осложнения: ДН 1 ст. Правосторонний гидроторакс. Анемия смешанного генеза, легкой степени тяжести».

При поступлении в стационар предъявлял жалобы на слабость, боли в области левого тазобедренного сустава, невозможность разогнуть левую ногу. Отмечал постепенное ухудшение самочувствия в течение 2 месяцев: периодически повышение температуры тела до 38 °С, кашель с мокротой. Самостоятельно не лечился, к врачу не обращался. Около 2 недель назад появились боль и отечность в области левого тазобедренного сустава, тогда же отметил появление одышки при ходьбе. В связи с ухудшением состояния был госпитализирован в многопрофильный стационар, где впервые выявлена ВИЧ-инфекция.

Не работает. Хронические заболевания отрицает. Пребывание в пенитенциарных учреждениях, употребление инъекционных наркотиков отрицает. Со слов пациента, на ВИЧ обследован в 2010 г., результат отрицательный.

Объективно в приемном статусе: состояние средней тяжести, сознание ясное. Пониженного питания. Кожные покровы бледные, на коже головы, шеи многочисленные везикулезные элементы, часть из них со втянутым центром. В зеве — явления орофарингеального кандидоза. При аускультации выслушивается ослабление дыхания в нижних отделах правого легкого, сухие хрипы по всем полям легких. Живот мягкий, болезненный в левой подвздошной области, где пальпируется инфильтрат размерами 10,0×10,0 см. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Левая нижняя конечность в вынужденном положении: согнута и приведена. Периферических отеков нет.

Наблюдалась анемия средней степени тяжести (эритроциты — $3,6 \cdot 10^{12}/л$; гемоглобин — 86 г/л). Данные рентгенографии ОГК подтвердили наличие двусторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии, левостороннего плеврита.

Пациент осмотрен хирургом, диагноз: «Инфильтрат забрюшинного пространства слева, специфической (туберкулезной?) этиологии». По данным УЗИ ОБП 30.05.2018 г., обнаружены гепатоспленомегалия, очаговые образования печени, селезенки, очаговое образование левой подвздошной области, двусторонний гидроторакс.

При обследовании выявлен выраженный иммунодефицит: CD4 + -Т-лимфоциты: 12,52 кл/мкл (8,38 %); ВН ВИЧ: 5 084 040 копий/мл.

Консультирован фтизиатром: характер изменений в легких не вполне ясен и не слишком типичен для туберкулеза. Следует дифференцировать с микобактериозом и лимфомой.

Проводилась антибактериальная терапия (Офлоксацин, Метрогил, Амикацин); профилактика оппортунистических инфекций (Бисептол, Флуконазол).

30.05.2018 г. произведено вскрытие и дренирование забрюшинного абсцесса слева, занимавшего левую подвздошную область, распространявшегося медиально книзу и латерально вверх. При

гистологическом исследовании фрагмента некротизированной ткани из полости абсцесса выявлено большое число фуксинофильных палочек (при окраске по Цилю — Нильсену), в том числе внутри макрофагов.

04.06.2018 г. в ходе ревизии операционной раны обнаружен толстокишечный свищ, открывающийся в полость абсцесса, продолжено проточно-аспирационное дренирование. 07.06.2018 г. выполнена экстренная операция по поводу кровотечения из полости абсцесса с последующей лапаротомией, ревизией ОБП и биопсией лимфатического узла брыжейки тонкой кишки, сформирована одностольная трансверзостома.

08.06.2018 г. методом микроскопии в операционном материале (мазок с ЛУ брыжейки) обнаружены КУМ. Фтизиатром поставлен диагноз: «Генерализованный туберкулез. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации. Туберкулез внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и обсеменения в селезенку. МБТ (—)». Начата противотуберкулезная полихимиотерапия: Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Этамбутол. На фоне проводимого лечения 13.06.2018 г. отмечалось повышение температуры тела до 38 °С. В тот же день в связи с кровотечением из операционной раны выполнена экстренная операция: ревизия раны, остановка кровотечения из аррозированного сосуда, дренирование полости гнойника. Состояние больного на фоне проводимой терапии и многократных гемотрансфузий стабилизировалось.

14.06.2018 г. после получения результатов гистологического исследования операционного материала (гной из полости абсцесса) от 30.05.2018 г. (большое число фуксинофильных палочек при окраске по Цилю — Нильсену, в том числе внутри макрофагов) фтизиатр изменил диагноз на «Микобактериоз», назначена соответствующая терапия: Азитромицин, Рифабутин, Левофлоксацин, Амикацин. 19.06.2018 г. диагноз подтвержден результатами бактериологического (рост нетуберкулезных микобактерий) и молекулярно-генетического (методом ПЦР выделена ДНК *M. avium*) исследования указанного материала, а также операционного материала от 07.06.2018 г. (ЛУ брыжейки).

21.06.2018 г. у больного возникает левосторонний напряженный пневмоторакс, выполнено дренирование, выпот из плевральной полости отправлен на бактериологическое исследование, по результатам которого через 25 дней также обнаружен рост НТМБ.

Несмотря на то, что состояние больного продолжало оставаться тяжелым ввиду наличия анемии средней степени тяжести (на 16.07.2018 г. гемоглобин — 75 г/л, эритроциты — $2,79 \cdot 10^{12}/л$), кахексии, в течение месяца от назначения этиотропной терапии по микобактериозу отмечалась некоторая положительная динамика: медленно регрессировали

инфильтративные изменения в легких, нормализовалась температура тела; срединная лапаротомная рана зажила первичным натяжением. В ране подвздошной области сохранялось гнойное отделяемое, обусловленное наличием абсцедирующего забрюшинного лимфаденита.

18.07.2018 г. пациент начал прием АРВТ по схеме: Тенофовир, Ламивудин, Эфавиренз.

Через 6 дней состояние больного ухудшилось: развилась психотическая симптоматика (нарушение сна, устрашающие видения, дезориентация, агрессивное поведение), отмечалось снижение суточного диуреза. Данные симптомы были расценены как нежелательные явления терапии, в связи с чем 27.07.2018 г. произведена ее коррекция: Эфавиренз в схеме АРВТ заменен на Лопинавир/Ритонавир; отменен Амикацин, снижена доза Рифабутина.

Состояние больного продолжало ухудшаться: наблюдалась отрицательная рентгенологическая динамика двусторонней полисегментарной нижнедолевой пневмонии. 30.07.2018 г. пациент в тяжелом состоянии переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где в тот же день, на 63-и сутки госпитализации, наступил летальный исход, непосредственной причиной которого явилась полиорганная недостаточность.

По данным аутопсии был установлен патолого-анатомический диагноз генерализованного микобактериоза с поражением внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов (с абсцедированием), лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки, селезенки.

Заключительный диагноз: «ВИЧ-инфекция 4В, прогрессирование без АРВТ, старт АРВТ 18.07.2018 г., коррекция схемы АРВТ от 27.07.2018 г.».

Осложнения: «Генерализованный микобактериоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких в фазе инфильтрации (НТМБ + в выпоте из плевральной полости от 21.06.2018 г.). Спонтанный левосторонний пневмоторакс от 21.06.2018 г. Микобактериоз внутрибрюшных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и обсеменения в селезенку. Микобактериоз забрюшинных лимфатических узлов в фазе инфильтрации и абсцедирования (ПЦР + *M. avium* из лимфатического узла от 07.06.2018 г.). Обширный абсцедирующий инфильтрат левого забрюшинного пространства микобактериозной этиологии, осложненный рецидивирующим аррозивным кровотечением от 07.06.2018 г., 13.06.2018 г. Некроз стенки толстой кишки с формированием свища в полость абсцесса. Некроз стенки мочевого пузыря. Гнойный пиелостит. Синдром полиорганной недостаточности. Флегмона клетчатки забрюшинного пространства, поясничной мышцы слева.

Анемия смешанного генеза, тяжелой степени. Кахексия. Контагиозный моллюск.

Персистирующий орофарингеальный кандидоз».

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности диагностики микобактериоза и связанную с ними проблему позднего начала этиотропной терапии. Микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией, впервые выявленной на стадии СПИД, развивался постепенно, проявляясь сначала лихорадочно-интоксикационным и бронхопальмональным синдромами с последующим формированием забрюшинного абсцесса и распространением инфекции на органы брюшной полости. Этиотропная терапия была отсрочена, в том числе и из-за особенностей процесса верификации возбудителя. В условиях прогрессирования ВИЧ-инфекции, сыгравшей ключевую роль в развитии патологического процесса, при отсутствии этиотропной терапии микобактериоз принял генерализованную форму, что привело к развитию полиорганной недостаточности и гибели больного.

ВЫВОДЫ

1. Микобактериоз развивался у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне глубокого иммунодефицита при высокой ВН ВИЧ в отсутствие АРВТ или с непродолжительным приемом АРВТ в анамнезе. У значительной части пациентов ВИЧ-инфекция на этой поздней стадии была выявлена впервые. У большинства пациентов диагностирована генерализованная форма заболевания, что является свидетельством выраженного снижения иммунного ответа.

2. В целом клинико-лабораторные данные при микобактериозе неспецифичны. Клиническая картина характеризуется постепенным началом, длительной персистенцией интоксикационного синдрома, представленного лихорадкой, общей слабостью. Типичными радиологическими симптомами поражения дыхательной системы являются усиление легочного рисунка и расширение тени средостения на рентгенограммах, симптом «матового стекла» при выполнении КТ. Также визуализирующими методами выявляются синдромы внутригрудной, внутрибрюшной и забрюшинной лимфаденопатии.

3. У большинства больных наблюдалась анемия, в том числе связанная с доказанным поражением красного костного мозга.

4. Доминирующим возбудителем являлся медленно растущий вид *M. avium* (87,2 %). Верификация диагноза занимала в среднем более 1 месяца. Микроскопия биологических материалов на КУМ является недостаточно информативной. При числе CD4 + -Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл целесообразны активный поиск НТМБ бактериологическим и молекулярно-биологическим методами и проведение химиопрофилактики микобактериоза. Доля летальных исходов (18,8 %) указывает на высокую значимость микобактериоза в структуре летальности пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев А. М., Драчева М. С., Никулина О. В. и др. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Журн. инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 40–45.
2. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Prevots D. R. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM PD) in the USA // David E. Griffith, ed. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. – Cham: Springer, 2019. – P. 145–162.
3. Portaels F., Realini L., Bauwens L. et al. Mycobacteriosis caused by Mycobacterium genavense in birds kept in a zoo: 11-year survey // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34, № 2. – P. 319–323.
4. Delafont V., Mougari F., Cambau E. et al. First evidence of amoebae-mycobacteria association in drinking water network // Environ. Sci. Technol. – 2014. – Vol. 48, № 20. – P. 11872–11882. Doi: 10.1021/es5036255.
5. Salah I. B., Ghigo E., Drancourt M. Free-living amoebae, a training field for macrophage resistance of mycobacteria // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – P. 894–905. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03011.x.
6. Orme I. M., Ordway D. J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82, № 9. – P. 3516–3522. Doi: 10.1128/IAI.01606-13.
7. Маньшина А. В., Тоскин И., Хальфин Р. А. и др. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в странах Восточной Европы и в Российской Федерации в 2004–2014 гг. (обзор литературы) // Профилактич. меди-

цина. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 50–56. Doi: 10.17116/profmed201720150-56.

8. Пантелеев А. М., Никулина О. В., Христусев А. С. и др. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Vol. 95, № 10. – P. 47–52. Doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52.

9. Савченко М. А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 27–33. Doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33.

REFERENCES

1. Panteleev A. M., Dracheva M. S., Nikulina O. V., Sokolova O. S., Zonova A. V. Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients. Journal Infectology. 2016;8(3):40–45. (In Russ.).
2. Adjemian J., Daniel-Wayman S., Prevots D. R. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM PD) in the USA. In: David E. Griffith, ed. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. Cham: Springer, 2019:145–162.
3. Portaels F., Realini L., Bauwens L., Hirschel B., Meyers W. M., de Meurichy W. Mycobacteriosis caused by Mycobacterium genavense in birds kept in a zoo: 11-year survey. J Clin Microbiol. 1996;34(2):319–323.
4. Delafont V., Mougari F., Cambau E. et al. First evidence of amoebae-mycobacteria association in drinking water network. Environ Sci Technol. 2014;48(20):11872–11882. Doi: 10.1021/es5036255.
5. Salah I. B., Ghigo E., Drancourt M. Free-living amoebae, a training field for macrophage resistance of mycobacteria. Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:894–905. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03011.x.
6. Orme I. M., Ordway D. J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance. Infect Immun. 2014;82(9):3516–3522. Doi: 10.1128/IAI.01606-13.
7. Manshina A. V., Toskin I., Khalfin R. A., Madianova V. V., Getahun H., Blondeel K. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis in Eastern European countries and the Russian Federation in 2004–2014: A review of literature. Profil. Med. 2017;20(1):50–56. Doi: 10.17116/profmed201720150-56. (In Russ.).
8. Panteleev A. M., Nikulina O. V., Khristusev A. S., Dracheva M. S., Sokolova O. S., Zonova A. V. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95(10):47–52. Doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52. (In Russ.).
9. Savchenko M. A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2019;11(2):27–33. Doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33. (In Russ.).

Информация об авторах

Побегалова Ольга Евгеньевна, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9788-4874; **Жевнерова Наталья Сахивевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7231-8980; **Виноградова Ксения Евгеньевна**, участковый врач-терапевт, Городская поликлиника № 4 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0091-7049.

Information about authors

Pobegalova Olga E., Clinical Resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9788-4874; **Zhevnerova Natalia S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7231-8980; **Vinogradova Kseniya E.**, Primary Care Physician, City Polyclinic № 4 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0091-7049.



© CC BY Коллектив авторов, 2020

УДК 616.24-0727:616-005 + 616.24-008.4]:615.825

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-46-56

Л. А. Носкин¹, В. Н. Марченко², А. В. Рубинский^{2*}, Л. А. Заровкина², К. С. Терновой³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», г. Гатчина, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

НАРУШЕНИЯ СИНХРОНИЗАЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ПРОБЕ И УМЕРЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ У ПАЦИЕНТОВ С ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Поступила в редакцию 23.11.19 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. Предложена комплексная оценка сердечно-сосудисто-дыхательной синхронизации (ССДС) у больных с пульмонологической патологией.

Цель исследования — апробация комплексных критериев ССДС для объективной дифференциальной диагностики индивидуальных функциональных реакций пациентов с пульмонологической патологией.

Методы и материалы. Обследовали 30 добровольцев без верифицированной патологии и 31 пациента с обструктивными и необструктивными нарушениями. Проводили физикальное обследование по традиционной рутинной методике с использованием спиреокардиокардиоритмографии (САКР) в покое и при выполнении функциональных проб с гиперкапнией и умеренной физической нагрузкой.

Результаты. Предложена методология комплексной оценки многокомпонентной системы ССДС, которая повышает диагностическую эффективность САКР в задачах прогнозирования функциональной состоятельности организма при различных синдромальных вариантах пульмонологической патологии.

Выводы. Дыхание с фиксированной частотой нормализует регуляцию ССДС, как у здоровых, так и у больных с пульмонологической патологией. При умеренной физической нагрузке (менее 80 Вт) показатели ССДС у пульмонологических больных статистически достоверно изменяются по сравнению с контрольной группой, преимущественно за счет нарушения регуляции сердечного ритма и кровообращения. При выполнении пробы с умеренной физической нагрузкой снижение показателей ССДС у больных статистически достоверно различается по ударному объему (УО): в группе с обструктивными нарушениями значения УО были существенно ниже, чем в группе без обструктивных нарушений.

Ключевые слова: адаптация, физическая нагрузка, сердечно-сосудистая система, режим дыхания, сердечно-сосудистый и дыхательный синхронизм

Для цитирования: Носкин Л. А., Марченко В. Н., Рубинский А. В., Заровкина Л. А., Терновой К. С. Нарушения синхронизации кровообращения и дыхания при гиперкапнической дыхательной пробе и умеренных физических нагрузках у пациентов с пульмонологической патологией. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):46–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-46-56.

* Автор для связи: Артемий Владимирович Рубинский, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: rubinskiyav@pspbgm.ru.

Leonid A. Noskin¹, Valery N. Marchenko², Artemy V. Rubinskiy^{2*}, Lubov' A. Zarovkina², Konstantin S. Ternovoy³

¹Kurchatov Institute, Gatchina, Russia

²Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

DISORDERS OF CARDIORESPIRATORY COUPLING IN HYPERCAPNIC RESPIRATORY TEST AND MODERATE PHYSICAL EXERCISE IN PATIENTS WITH PULMONOLOGICAL PATHOLOGY

Received 23.11.19; accepted 26.06.20

Summary

Relevance. The comprehensive assessment of cardiorespiratory coupling (CRC) for the diagnosis of functional adaptation in pulmonological patients is presented.

The **objective** of the study was to test the complex criteria of CRC for objective differential diagnosis of individual adaptive reactions of pulmonological patients.

Methods and materials. 30 volunteers without verified pathology and 31 patients with restrictive and obstructive disorders were examined. All subjects underwent physical examination with traditional routine method using spiroarteriocardiorhythmography (SACR) at rest and during performing functional tests with hypercapnia and moderate physical exercise.

Results. We proposed the methodology of integrated assessment of multicomponent system of CRC, which increases the diagnostic precision of SACR in the tasks of predicting the adaptive defects of the organism at different pulmonary syndromes.

Conclusion. Breathing with a fixed frequency normalizes the regulation of CRC, both in healthy and pulmonological patients. Moderate physical activity (80 W) modifies the indicators of CRC in pulmonological patients in comparison with the control group statistically due to disorders of the heart rate and circulation. During moderate physical activity, stroke volume (SV) statistically decreases in patients differently: SV were significantly lower in the group with obstructive disorders than in the group with non-obstructive disorders.

Keywords: adaptive systems, physical activity, cardio-vascular system, respiration, cardiorespiratory coupling

For citation: Noskin L. A., Marchenko V. N., Rubinskiy A. V., Zarovkina L. A., Ternovoy K. S. Disorders of cardiorespiratory coupling in hypercapnic respiratory test and moderate physical exercise in patients with pulmonological pathology. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):46–56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-46-56.

* **Corresponding author:** Artemy V. Rubinskiy, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: rubinskiyav@1spbpgmu.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Классическим методом оценки функционального состояния организма при пульмонологической патологии является спирометрия, точность которой существенно зависит от оценки результатов дыхательных функциональных тестов, куда относятся выбор системы должных (эталонных) значений и критерия определения границ физиологической нормы [1]. Однако чем значительнее отличия измеряемых параметров от средних по популяции, тем существеннее возрастает вероятность ошибки при интерпретации данных [1, 2] для дифференциальной диагностики.

На наш взгляд, проблема нормирования решается при разработке адекватного метода установления сопряжения внешнего дыхания и сердечно-сосудистой регуляции, в частности, при умеренных физических нагрузках. В последнее время появляется все больше работ, описывающих реципроктность систем, участвующих в обеспечении мышечной работы [3]. В связи с этим выбор адекватного метода оценки основных показателей сердечно-сосудисто-дыхательной синхронизации (ССДС) непосредственно в процессе физической нагрузки остается весьма актуальным [4], равно как и определение мощности выполняемой работы. Достаточно подробно исследованы частотные характеристики

сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма (мощность спектра, спектральная плотность мощности и др.), применяемые, в том числе, и для прогнозирования неблагоприятного течения заболевания [5–8]. Используемые подходы не строго идентифицируют степень напряженности, так как не учитывают реципрокных процессов торможения. В нашей работе мы использовали неинвазивную методику непрерывной спироартериокардиоритмографии (САКР), позволяющую одновременно регистрировать частотные и объемные характеристики большинства показателей регуляции сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания на каждом сердечном и дыхательном циклах.

В более ранних работах была установлена физиологическая специфичность обобщенных показателей ССДС на популяции, неотягощенной верифицированными заболеваниями [9]. **Целью** исследования было установление особенностей модификации ССДС при различных пульмонологических патологиях (с обструктивными нарушениями бронхиальной проходимости и без обструктивных нарушений).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принял участие 61 человек, которые были разделены на две группы. Контрольную

Таблица 1

Возрастной, гендерный состав и нозологические формы исследуемых групп

Table 1

Age, gender and diseases of the studied groups

Группа	Число пациентов	Муж./жен.	Возраст, лет	Среднее значение возраста, лет	Заболевания
К	30	15/15	25 – 46	(33,8±9,5)	Практически здоровые
ПП, из них:	31	15/16	22 – 50	(36,79±7,92)	Бронхолегочная патология.
без обструктивных нарушений	11	6/5	23 – 48	(36,45±6,76)	Саркоидоз легких.
с обструктивными нарушениями	20	9/11	22 – 50	(37,8±8,55)	Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма

Таблица 2

Сравнение показателей функции внешнего дыхания у обследованных больных пульмонологического профиля

Table 2

Comparison of indices of external respiratory function in the pulmonological patients

Показатель	С обструктивными нарушениями	Без обструктивных нарушений	p-значение
ОФВ ₁ , %Д	(82,1±6,01)	(97,6±6,03)	>0,05 (U)
ЖЕЛ, %Д	(100±3,73)	(101±6,68)	>0,05 (U)
ФЖЕЛ, %Д	(96±3,96)	(97,6±6,6)	>0,05 (U)
(ОФВ ₁ /ЖЕЛ), %Д	(78,1±3,65)	(96,5±2,26)	0,044 (U)
СОС _{25–75} , %Д	(51,9±6,4)	(74,7±4,5)	0,03 (U)

Примечание: (M±SD) – для выборок, согласующихся с нормальным законом распределения; U – критерий Манна – Уитни.

группу (К) составили 30 добровольцев, отобранных рандомно из числа занимающихся оздоровительной физической культурой, которые на момент обследования не имели отягочающей соматической патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и опорно-двигательной систем и не перенесли в ближайшие 6 месяцев острые вирусные заболевания, которые могли бы оказать влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Вторую группу (ПП) составили пациенты, которые проходили обследование и лечение в пульмонологическом отделении клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра с различной пульмонологической патологией. В табл. 1 приведены основные данные групп пациентов.

Как показали исследования (табл. 1), анализируемые группы не различались между собой ни по половому, ни по возрастному составу ($p>0,05$).

Группу больных с пульмонологической патологией составил 31 пациент, у 20 из которых ведущим патологическим синдромом был бронхообструктивный, а у 11 обструктивные нарушения не выявлены. В табл. 2 приведены результаты исследования последовательного сравнения показателей, полученных как для общей группы пациентов, так и для двух групп при ее дифференцировании на подгруппы с различными изменениями аппарата внешнего дыхания.

Как показали исследования, анализируемые группы не отличались по объему форсированного выдоха

за первую секунду маневра (ОФВ₁, %Д), жизненной емкости легких (ЖЕЛ, %Д) и по разнице между объемами воздуха в начале и конце маневра форсированного выдоха (ФЖЕЛ, %Д), определенные в % к средневзвешенным популяционным показателям ($p>0,05$). При этом только (ОФВ₁/ЖЕЛ)%Д и СОС_{25–75}%Д у больных с бронхообструктивным синдромом были достоверно ниже ((78,1±3,65) и (51,9±6,4)), чем у больных без обструктивных нарушений ((96,5±2,26) и (74,7±4,5) соответственно). При этом динамика после ингаляции бронхолитика (Сальбутамола) СОС_{25–75}%Д составила у больных с обструктивными нарушениями в среднем 28 %, что свидетельствует об умеренном бронхоспазме, в отличие от динамики этого показателя всего лишь 15 % (норма).

Для достижения поставленной нами цели были проанализированы истории болезни пациентов или анамнез здоровых, проведено физикальное обследование по традиционной рутинной методике обеих групп, по результатам которого пациенты включались в исследование. Критериями исключения были пожилой возраст, наличие ограничений, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата для выполнения функциональных проб, на основании которых исследователь считает включение в исследование нецелесообразным.

Для одновременной регистрации функциональных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой системы, на основе которых рассчитаны

показатели сопряженности систем, был использован комплекс «Спироартериокардиоритмограф-01» (САКР) (регистрационное удостоверение лицензирования № 29/03020703/5869-04, сертификат соответствия № 7569782).

Каждому обследованному проводили последовательно две функциональные пробы:

1) проба с фиксированной частотой дыхания (6 дыханий в минуту). Из данных литературы известно [10], что реакции на пробу с фиксированной частотой дыхания (6 дыханий в минуту) свидетельствуют о вегетативной дисфункции. В нашем исследовании за 2 мин проведения пробы мы не смогли анализировать газовый состав вдыхаемого/выдыхаемого воздуха. Считается, что реакция сердечного ритма в ответ на эту пробу определяется, в первую очередь, гиперкапнией [11] с функциональной перестройкой кардиореспираторных нейронов центральной нервной системы [12]. Однако длительность пробы, составляющая в нашем исследовании 2 мин, не позволила проанализировать газовый состав вдыхаемого/выдыхаемого воздуха;

2) нагрузочная проба с умеренной ступенчато-возрастающей физической нагрузкой (до 80 Вт). Для оценки динамики больших неравных инкрементов нагрузки, нарушающих линейные отношения, мы остановили свой выбор на RAMP-протоколе, предполагающем приращение нагрузки с малым шагом (10 Вт) через небольшой промежуток времени (1 мин) без достижения «устойчивого состояния» [13]. Поскольку задачей исследования было определение показателей колебательных процессов сопряжения аппарата внешнего дыхания и сердечно-сосудистого синхронизма, наступающих уже при минимизированных внешних воздействиях, мы ограничились продолжительностью нагрузочного периода в пределах 5 мин и лимитированной мощностью 80 Вт, что соответствует 3–4 МЕТ, т. е. уровню легкой или умеренной физической нагрузки [14].

Использование в данном протоколе нагрузочного тестирования и одновременной непрерывной спироартериокардиоритмографии позволяет количественно охарактеризовать функциональную активность трех регуляторных систем. Так, для каждого обследуемого в покое и для каждой пробы получены синхронные записи электрокардиограммы (кардиоритмография), непрерывной динамики артериального давления в пальцевой артерии по методу Пеназа и ультразвуковой пневмотахографии с функцией спирографии. Использование ультразвуковой пневмотахографии позволяет проводить измерения как малых объемов воздуха (0,5 л и менее за один дыхательный цикл длительностью около 4 с), так и больших потоков. Кроме того, при исследовании дыхание не сдерживается малым проходным сечением, которое может снижать скорость потока в регистраторе при малых объемах, что отличает их от распространенных в клиниках спирометров. Поэтому в комплексе САКР реализован специализиро-

ванный датчик, основанный на измерении скорости воздушного потока ультразвуковым методом.

Во время выполнения проб непрерывно регистрировали следующие функционально значимые показатели:

1) вариабельность частоты дыхания (ЧД, 1/мин) и дыхательного объема (ДО, мл) на каждом дыхательном цикле;

2) усредненные величины систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.), диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.) и пульсового давления (ПД, мм рт. ст.), а также вариабельность систолического артериального давления (ВСАД), диастолического артериального давления (ВДАД) и пульсового давления (ВПД) на каждом сердечном цикле;

3) вариабельность сердечного ритма (ЧСС, уд./мин).

Измеряемые показатели являются общепризнанными, однако только применение САКР дает возможность непрерывно определять их для каждого сердечного сокращения с последующей интерпретацией на единичный дыхательный цикл.

Для сравнительного анализа сопряженности функционального состояния сердечно-сосудистой и легочной синхронизации рассчитывали показатели, обоснование выбора которых описано в более ранних работах [15]: индекс Хильдебранта ((ЧСС, уд./мин)/(ЧД, 1/мин)), минутный объем дыхания (МОД, л/мин), двойное произведение (ДП, мм рт. ст./мин), пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), который определяли по ударному объему сердца (УО, мл), рассчитанному по формуле Старра: $УО (мл) = 100 + 0,5 \cdot ПД - 0,6 \cdot ДАД - 0,6 \cdot \text{возраст (лет)}$ [16].

Помимо вышеперечисленных показателей, мы использовали дополнительные показатели ССДС, предложенные нами ранее [15]. Используя возможности непрерывного измерения АД, можно рассчитать УО на каждом сердечном сокращении, а также объем крови, выбрасываемой за время одного дыхательного цикла, который мы предложили назвать объемом кровообращения одного дыхательного цикла (ОКОД, мл/цикл. дых.). Дополнительно можно считать отношение ОКОД/ДО (усл. ед.), аналогом которого в минутном выражении будет отношение МОК/МОД (усл. ед.).

Для статистической обработки были использованы методы параметрической статистики (математическое ожидание, дисперсия) для выборок, согласующихся с нормальным законом распределения, и непараметрической статистики для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального (соответствующие результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [25 %; 75 %]).

Для поиска различий между показателями контрольной группы и пациентов с пульмонологической

Таблица 3
Сравнение показателей группы пациентов с пульмонологической патологией с показателями в контрольной группе в режиме дыхания в покое
Table 3

Группа	Функциональные показатели									
	ЧСС, уд./мин	ЧСС/ЧД, отн. ед.	МОД, л/мин	ЧД, л/мин	ΔП, мм рт. ст./мин	ПД, мм рт. ст.	УО, мл	ОКОД, мл/цикл. дых.	МОК, л/мин	МОК/МОД, усл. ед.
К	(89,95±14,54)	7,08[5,71; 7,92]	(9,05±2,05)	(13,38±3,79)	(109,76±25,19)	(30,18±10,79)	(47,18±12,18)	351,4 [281,7; 428,0]	(3,93±0,89)	0,54 [0,38; 0,66]
ПП	(75,46±12,14)	4,88[4,26; 5,77]	(9,82±2,38)	(15,84±2,98)	(97,89±20,90)	(49,15±12,62)	(53,74±10,56)	273,85[208,99; 324,34]	(4,08±1,11)	0,40 [0,33; 0,48]
Значение Р	<0,001 (t)	<0,001 (U)	0,16 (t)	0,008 (t)	0,7 (t)	<0,001 (t)	0,02 (t)	0,01 (U)	0,54 (t)	0,06 (U)

Примечание: здесь и далее (M±SD) — для выборок, согласующихся с нормальным законом распределения; Me [25 %; 75 %] — для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального; U — критерий Манна — Уитни; t — критерий Стьюдента.

Таблица 4
Сравнение показателей группы пациентов с пульмонологической патологией с показателями в контрольной группе при фиксированной частоте дыхания
Table 4

Группа	Функциональные показатели									
	ЧСС, уд./мин	ЧСС/ЧД, отн. ед.	МОД, л/мин	ЧД, л/мин	ΔП, мм рт. ст./мин	ПД, мм рт. ст.	УО, мл	ОКОД, мл/цикл. дых.	МОК, л/мин	МОК/МОД, усл. ед.
К	(79,06±11,53)	12,8[12,12; 15,06]	(12,98±5,96)	6,04 [5,97; 6,06]	(96,04±22,24)	(31,73±12,09)	(50,04±9,29)	643,1 [526,6; 881,0]	(3,93±0,89)	0,31 [0,22; 0,54]
ПП	(76,35±12,55)	11,85 [10,74; 13,79]	(11,11±4,22)	6,05 [6,01; 6,26]	(97,71±21,59)	(48,75±15,13)	(54,23±12,23)	664,47 [540,53; 796,39]	(4,15±1,15)	0,38 [0,29; 0,48]
Значение Р	0,4 (t)	0,04 (U)	0,3 (t)	0,05 (U)	0,76 (t)	<0,001 (t)	0,13 (t)	0,9 (U)	0,4 (t)	0,2 (U)

Таблица 5
Сравнение показателей группы пациентов с пульмонологической патологией с контрольной группой при умеренной физической нагрузке
Table 5

Группа	Функциональные показатели									
	ЧСС, уд./мин	ЧСС/ЧД, отн. ед.	МОД, л/мин	ЧД, л/мин	ΔП, мм рт. ст./мин	ПД, мм рт. ст.	УО, мл	ОКОД, мл/цикл. дых.	МОК, л/мин	МОК/МОД, усл. ед.
К	(137,88±14,52)	6,2 [5,13; 6,92]	27,2 [23,81; 29,11]	(23,6±0,61)	(194,04±4,3)	(58,8±1,29)	70,03 [62,23; 77,66]	405,78 [352,86; 513,76]	(9,5±0,24)	0,37 [0,32; 0,44]
ПП	(119,85±6,92)	6,21 [5,15; 6,57]	27,04 [22,99; 29,75]	(21,56±0,78)	(181,03±7,76)	(58,64±2,76)	53,33 [44,9; 64,3]	296,96 [244,24; 373,1]	(6,17±0,33)	0,24 [0,18; 0,32]
Значение Р	<0,001 (U)	0,4 (U)	0,84 (U)	0,04 (t)	0,1 (t)	0,95 (t)	<0,001 (U)	<0,001 (U)	<0,001 (t)	<0,001 (U)

Таблица 6
Сравнение показателей групп пациентов с обструктивными и необструктивными нарушениями с показателями в контрольной группе
в режиме спонтанного дыхания

Table 6
Comparison of indices in the groups of patients with obstructive and non-obstructive pathology and the control group during the spontaneous breathing

Группа		Функциональные показатели									
		ЧСС, уа./мин	ЧСС/ЧД _а отн. ед.	МОД _а л/мин	ЧД _а л/мин	ΔП, мм рт. ст./мин	ПД _а мм рт. ст.	УО, мл	ОКОД _а мл/цикл. дых.	МОК, л/мин	МОК/МОД _а усл. ед.
К (n = 32)	1	(89,95±14,54)	7,08 [5,71; 7,92]	(9,05±2,05)	(13,38±3,79)	(109,76±25,19)	(30,18±10,79)	49,82 [42,61; 54,20]	351,4 [281,7; 428,0]	4,52 [3,22; 5,39]	0,54 [0,38; 0,66]
	2	(75,22±11,84)	4,84 [4,32; 6,42]	(9,77±1,82)	(15,22±2,90)	(98,80±21,41)	(48,77±12,96)	50,46 [42,52; 59,15]	267,60 [207,23; 379,29]	3,75 [3,03; 4,67]	0,42 [0,32; 0,47]
	3	(75,9±13,23)	4,77 [3,88; 5,24]	(10,61±2,22)	(17,00±3,04)	(95,55±20,38)	(50,95±12,48)	56,71 [49,80; 62,70]	272,11 [230,62; 306,90]	4,38 [3,67; 4,81]	0,38 [0,33; 0,55]
Р ₁₋₂ (U)		<0,001	<0,001	0,54	0,26	0,35	<0,001	0,46	0,21	0,71	0,18
Р ₂₋₃ (U)		0,82	0,37	0,43	0,27	0,98	0,85	0,42	0,95	0,68	0,95
Р ₁₋₃ (U)		0,02	<0,001	0,07	0,007	0,28	<0,001	0,04	0,12	0,99	0,31

Таблица 7
Сравнение показателей групп пациентов с обструктивными и необструктивными нарушениями с показателями в контрольной группе
в режиме фиксированной частоты дыхания

Table 7
Comparison of indices in the groups of patients with obstructive and non-obstructive pathology and the control group during the controlled breathing

Группа		Функциональные показатели									
		ЧСС, уа./мин	ЧСС/ЧД _а отн. ед.	МОД _а л/мин	ЧД _а л/мин	ΔП, мм рт. ст./мин	ПД _а мм рт. ст.	УО, мл	ОКОД _а мл/цикл. дых.	МОК, л/мин	МОК/МОД _а усл. ед.
К (n = 32)	1	(79,06±11,53)	12,8 [12,12; 15,06]	11,03 [8,39; 15,92]	6,04 [5,97; 6,06]	(96,04±22,24)	(31,73±12,09)	(50,04± 9,29)	643,14 [526,58; 880,99]	(3,93±0,89)	(0,37±0,18)
	2	(76,03±12,38)	11,97 [10,76;13,72]	10,70 [8,94;13,02]	6,05 [6,02; 6,24]	(99,84±22,79)	(49,54±14,92)	(52,60±12,39)	670,54 [521,68; 796,39]	(4,03±1,23)	(0,40±0,11)
	3	(76,95±13,44)	11,67 [10,66; 14,17]	12,22 [9,92; 14,60]	6,02 [5,97; 6,25]	(95,55±20,38)	(48,65±16,21)	(56,73±12,56)	613,62 [533,75; 1010,85]	(4,32±1,07)	(0,39±0,18)
Р ₁₋₂ (U)		0,39	0,06	0,38	0,1	0,87	0,001	0,77	0,78	0,96	0,84
Р ₂₋₃ (U)		0,84	0,89	0,56	0,95	0,84	0,98	0,51	0,65	0,69	0,99
Р ₁₋₃ (U)		0,71	0,21	0,95	0,18	0,99	0,002	0,18	0,97	0,52	0,87

патологией применяли параметрический t-критерий, а также непараметрический критерий Манна — Уитни (U). Для каждого критерия и коэффициента были рассчитаны значения p. Достоверными считали различия при p-значениях, равных 0,05 и ниже.

Для автоматизации расчетов использовали пакеты программ «MS Excel», «Statistica», «Past 3.01».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе наших исследований мы изучали вариабельность основных показателей ССДС, установленных в состоянии покоя, при фиксированной частоте дыхания и при умеренной физической нагрузке. В табл. 3 приведены результаты сравнительного анализа динамики основных функциональных показателей группы пациентов с пульмонологической патологией по сравнению с таковыми в контрольной группе в покое.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, у пациентов с пульмонологической патологией в режиме спонтанного дыхания имелись статистически достоверно более низкие значения ЧСС ($p < 0,001$) и ОКОД ($p = 0,01$) и более высокие значения ЧД ($p = 0,008$), ПД ($p < 0,001$), УО ($p = 0,02$). Имеющиеся различия можно объяснить конструкцией маски прибора, увеличивающей «мертвое» пространство дыхательных путей, повышая концентрацию CO_2 во вдыхаемом воздухе. Учитывая это, можно предположить повышение хемочувствительности к CO_2 в группе пациентов с пульмонологической патологией, описанной в литературе при продолжительных отрицательных эмоциях, тревожных расстройствах, бронхиальной астме и других заболеваниях, что поддерживает постоянную гипервентиляцию и хроническую гипокапнию [17, 18]. Гипокапния приводит к снижению кровяного давления и может быть адаптивным фактором при стресс-индуцированной симпатической активации. Величина ответа на активацию периферических хеморецепторов пропорциональна уровню частоты сердечных сокращений (тахикардия) и кровяного давления (развивающаяся гипертензия) [19]. Что касается МОД, ДП, МОК и МОК/МОД, то нам не удалось выявить различий между анализируемыми группами ($p > 0,05$).

Аналогичным образом мы проанализировали соотношение параметров в обеих группах во время пробы с фиксированной частотой дыхания (табл. 4). Как показали исследования, в ходе пробы только один показатель — пульсовое давление — был достоверно выше у пульмонологических больных. По остальным показателям достоверных различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

Таким образом, можно с определенной достоверностью утверждать, что фиксированная частота дыхания оказывает эффект гармонизации нейровегетативной регуляции, в отличие от исходного состояния, при котором имеется нейровеге-

тативная гетерогенность, являющаяся вариантом нормы у здоровых. Отсутствие аналогичного эффекта в группе пациентов может быть следствием развития толерантности к гиперкапническим нагрузкам у пульмонологических больных.

В табл. 5 приведены аналогичные результаты сравнения основных показателей при умеренной физической нагрузке.

Как показали исследования, на высоте пробы с физической нагрузкой у пациентов с пульмонологической патологией имелись достоверно более низкие значения ЧСС, ЧД, УО сердца, ОКОД, МОК, отношения МОК/МОД ($p < 0,05$). В то же время нам не удалось выявить различий в изменении таких показателей, как МОД, ПД, ДП ($p > 0,05$).

Было отмечено, что при умеренной физической нагрузке функциональные показатели внешнего дыхания не изменяются, в то время как наблюдается статистически достоверное снижение функциональных показателей кровообращения — ЧСС, УО, МОК — в сравнении с контрольной группой.

В целом подобный результат предполагает, что для задач дифференциации семиотических форм пациентов с пульмонологической патологией адекватен выбор комплексных показателей сопряжения с внешним дыханием: ОКОД для работы сердца и МОК/МОД для кровообращения.

На основе обобщения результатов можно заключить, что предлагаемая методология динамичных оценок ССДС способна дифференцировать варианты адаптации к умеренным физическим нагрузкам у больных с пульмонологической патологией. При этом адаптация к гиперкапническим воздействиям у больных с пульмонологической патологией не модифицируется.

В дальнейших исследованиях мы попытались установить возможности дифференциации функциональных проб при различных заболеваниях органов дыхания с обструктивными (20 наблюдений) нарушениями и без обструктивных (11 наблюдений) нарушений.

Анализ данных показателей ССДС (табл. 6) у больных с пульмонологической патологией с различными типами вентиляционных нарушений в режиме спонтанного дыхания не выявил достоверных различий между анализируемыми группами с различными изменениями вентиляционной способности легких ($p > 0,05$).

Показатели при дыхании с фиксированной частотой приведены в табл. 7. Согласно приведенным данным, дифференциация ССДС устанавливается только относительно селективного повышения ПД вне зависимости от типа нарушения у пациентов с пульмонологической патологией.

При этом значение ЧСС у больных обеих групп было достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а ПД было достоверно выше ($p > 0,05$). Изменения остальных показателей достоверно не отличались во всех группах ($p > 0,05$).

Таблица 8
Сравнение показателей групп пациентов с обструктивными и необструктивными нарушениями с показателями в контрольной группе при умеренной физической нагрузке

Table 8
Comparison of indices in the groups of patients with obstructive and non-obstructive pathology and the control group during the moderate physical activity

Группа	Функциональные показатели									
	ЧСС, усл./мин	ЧСС/ЧД, отн. ед.	МОА, л/мин	ЧД, л/мин	ДП, мм рт. ст./мин	ПД, мм рт. ст.	УО, мл	ОКОА, мл/цикл.дых.	МОК, л/мин	МОК/МОА, усл.ед.
К (n = 32)	1 (137,88 ± 14,52)	6,2 [5,13; 6,92]	27,20 [23,81; 29,11]	(23,66 ± 4,87)	(194,04 ± 34,21)	(58,42 ± 10,53)	(68,61 ± 11,36)	(437,36 ± 130,66)	9,34 [8,11; 10,93]	(0,39 ± 0,10)
ПП С обструктивными нарушениями (n = 20)	2 122,45 ± 18,85	6,21 [5,21; 6,55]	27,76 [23,76; 30,20]	(21,19 ± 3,72)	(186,08 ± 35,29)	(56,00 ± 14,97)	(47,62 ± 14,16)	(298,55 ± 127,54)	6,16 [4,67; 6,77]	(0,24 ± 0,09)
С необструктивными нарушениями (n = 11)	3 112,74 ± 24,62	5,61 [3,94; 6,53]	26,88 [21,44; 28,39]	(22,03 ± 5,82)	(165,93 ± 53,79)	(61,79 ± 16,65)	(59,04 ± 11,15)	(319,63 ± 84,69)	6,71 [5,26; 7,63]	(0,29 ± 0,10)
P ₁₋₂ (U)	0,002	0,73	0,96	0,25	0,76	0,82	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
P ₂₋₃ (U)	0,13	0,38	0,55	0,85	0,21	0,32	0,01	0,86	0,4	0,28
P ₁₋₃ (U)	<0,001	0,16	0,73	0,54	0,05	0,68	0,04	0,01	<0,001	0,006

Таблица 9
Соотношение показателей сердечно-сосудистой и легочной регуляции при умеренной физической нагрузке к показателям, измеренным в покое, в контрольной группе и у пациентов с пульмонологической патологией

Table 9
The ratio of indices of cardiovascular and pulmonary regulation at moderate physical exercise to the indices at rest in the control group and in patients with pulmonological pathology

Показатель, усл. ед.	Группа				P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	
	K (n = 32)	ПП		с необструктивными нарушениями (n = 11)				
		1	2					3
ЧСС _{проба} /ЧСС _{покой}	1,62 [1,43; 1,81]	1,56 [1,4;1,89]	1,48 [1,38; 1,62]	0,69	0,14	0,14		
(ЧСС/ЧД _{проба})/(ЧСС/ЧД _{покой})	0,84 [0,7; 1,11]	1,23 [1;1,44]	1,1 [1,01;1,36]	0,004	0,01	0,74		
МОА _{проба} /МОА _{покой}	2,96 [2,47; 3,71]	2,83 [2,42; 3,45]	2,51 [2,11;2,58]	0,47	0,03	0,05		
ЧД _{проба} /ЧД _{покой}	1,83 [1,41; 2,25]	1,41 [1,18;1,57]	1,39 [0,99;1,56]	0,001	0,002	0,33		
ΔП _{проба} /ΔП _{покой}	1,92 [1,50; 2,27]	1,01 [0,98;1,06]	0,98 [0,94;1,04]	*<0,001	*<0,001	0,39		
ПА _{проба} /ПА _{покой}	2,06 [1,62; 3,18]	1,22 [0,94;1,3]	1,2 [1;10,51]	*<0,001	<0,001	0,52		
УО _{проба} /УО _{покой}	1,43 [1,31; 1,68]	0,98 [0,82; 1,26]	1,03 [0,96;1,19]	*<0,001	*<0,001	0,5		
МОК _{проба} /МОК _{покой}	2,25 [1,86; 3,24]	1,58 [1,12; 1,7]	1,49 [1,42; 1,8]	*<0,001	0,001	0,74		
(МОК/МОА _{проба})/(МОК/МОА _{покой})	0,77 [0,56; 1,22]	0,6 [0,44; 0,7]	0,63 [0,54; 0,81]	0,02	0,28	0,29		
ОКОА _{проба} /ОКОА _{покой}	1,13 [0,89; 2,02]	2,42 [2,07; 2,84]	2,72 [2,18; 3,29]	*<0,001	<0,001	0,42		

Примечание: Ме [25%; 75%] – для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального; U – критерий Манна – Уитни; * – достоверные различия с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Что касается особенностей реакции пациентов с различным типом вентиляционных нарушений в ответ на дыхание с фиксированной частотой, то точно так же, как в покое, нам не удалось отметить различий в реакции больных с бронхиальной обструкцией и больных без бронхиальной обструкции на данную пробу (табл. 7). Кроме того, только значение ПД было достоверно более высоким у больных с пульмонологической патологией, независимо от типа нарушений бронхиальной проходимости, по сравнению со здоровыми ($p > 0,05$).

В табл. 8 приведены результаты дифференцирования ССДС по функциональным показателям при умеренной физической нагрузке. Отметим, что при выполнении пробы с умеренной физической нагрузкой у больных с обструктивными и необструктивными нарушениями по показателю УО отмечалась достоверная дифференциация: в группе с обструктивными нарушениями прирост УО был существенно менее значительным, чем таковой при необструктивных нарушениях.

Показатели ЧСС, ОКОД, МОК и МОК/МОД были достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, но не отличались между собой как при обструктивных, так и при необструктивных нарушениях.

Из данных табл. 8 видно, что группы пациентов с пульмонологической патологией, как с бронхообструктивными, так и с необструктивными нарушениями, достоверно дифференцируются от контрольной группы по параметрам ЧСС, УО, ОКОД, МОК и МОК/МОД. При этом по ОКОД обе группы статистически достоверно отличаются от контроля. Важно подчеркнуть, что статистически достоверные дифференцирующие различия обструктивных и необструктивных нарушений устанавливаются по значению УО: при необструктивных значения статистически более низкие ($p < 0,05$).

Отметим, что параметр ОКОД в кардиологических и пульмонологических исследованиях используется нами впервые. Функциональное значение данного критерия в том, что он характеризует объем кровообращения в пересчете на 1 дыхательный цикл и представляет уточненный вариант индекса Хильдебрандта [3], в котором учитывается число сердечных сокращений на 1 дыхательный цикл, однако без учета производительности каждого сердечного цикла — УО. Расчет параметра ОКОД возможен только при исследовании пациента с помощью САКР, поскольку количественно отслеживается (по методу Пеназа) динамика пульсового давления, в отличие от других фотоплетизмографических методов.

Другой динамический комплексный критерий отношения МОК/МОД близок к вентиляционно-перфузионному отношению, оцениваемому в достаточно большом числе исследований [20, 21], в которых МОК рассчитывают эхокардиографическим способом. Мы использовали формулу

Старра, так как она позволяет проводить расчет УО по данным метода Пеназа (на каждом сердечном сокращении).

Для того, чтобы показать значимость различий между традиционными, рутинными показателями и показателями, измеренными с учетом ССДС, в табл. 9 мы сравнили данные по приросту функциональных показателей при выполнении пробы с умеренной физической нагрузкой относительно состояния покоя.

Статистически значимые различия между приростом показателей в контрольной группе и группой с обструктивными нарушениями были найдены только для показателей, полученных с учетом ССДС, — ДП, ПД, УО, МОК, ОКОД. В то время как для группы с необструктивными заболеваниями отличия от контрольной группы наблюдали только по приросту двух показателей ССДС (ДП и УО).

Таким образом, представляется перспективным использовать разработанную методологию оценки функциональных проб для анализа индивидуальной чувствительности пациентов с пульмонологической патологией.

Обоснованием перспективности предполагаемой разработки является тот факт, что изложенная методология позволяет идентифицировать одновременно большое число полифункциональных критериев, позволяющих рассчитать показатели, определяющие состояние ССДС, — ОКОД, МОК/МОД. Подобный подход может быть использован для характеристики адаптационного статуса организма при пробах для определения программы реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Дыхание с фиксированной частотой (6 дыханий в минуту) оказывает одностороннее синхронизирующее действие на регуляцию ССДС как у здоровых, так и у больных с пульмонологической патологией, что может быть использовано для оценки адаптационных способностей организма.

2. Применение в комплексном обследовании пациентов пробы с умеренной физической нагрузкой (максимально — 80 Вт) свидетельствует о достоверном снижении у больных пульмонологического профиля резервных возможностей кардиореспираторной системы (ССДС) по сравнению с контрольной группой.

3. Проба с умеренной физической нагрузкой позволила подтвердить более ранние изменения ССДС (ДП, ПД, УО, МОК, ОКОД) у больных с обструктивными нарушениями, по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами с необструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, что, в отличие от изменения рутинных показателей ЧСС, ЧД, МОД, индекса Хильдебранта, для которых не было найдено статистически достоверных различий между группами, свидетельствует о большей дезадаптации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменева М. Ю. Методологические аспекты применения легочных функциональных тестов // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 2, № 22 (319). – С. 26–31.
2. Güder G., Brenner S., Angermann C. E. et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study // Respir. Res. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 13–22.
3. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М., 2006. – 144 с.
4. Бреслав И. С., Волков Н. И., Тамбовцева Р. В. Дыхание и мышечная активность человека в спорте. – М., 2013. – 336 с.
5. Сахин В. Т., Гордиенко А. В., Сотников А. В. Использование спектральных показателей variability сердечного ритма в качестве предикторов неблагоприятного клинического исхода у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой груди // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 11. – С. 37–42.
6. Травникова Е. О., Лакман И. А., Зубаирова И. Р. и др. Частота сердечных сокращений как фактор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2012. – Т. 40, № 4. – С. 45–48.
7. Фудин Н. А., Судаков К. В., Хадарцев А. А. и др. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей этапно-дозированной физической нагрузки // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 244–248.
8. Киселев А. Р., Караваев А. С., Гринев В. И. и др. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в variability ритма сердца и фотоплетизмограмме // Кардио-ИТ. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. e0101. Doi: 10.15275/cardioit.2016.0101.
9. Герасимова Л. С., Шандыбина Н. Д., Носкин Л. А. и др. Спиро-артерио-кардио-ритмография как дифференциатор индивидуального адаптогенеза при медитации // Системный анализ и управление в биомед. системах. – 2016. – Т. 1, № 15. – С. 2–27.
10. Марченко В. Н., Трофимов В. И., Александрин В. А. и др. Влияние функциональных проб на variability сердечного ритма у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2003. – Т. 6, № 13. – С. 83–87.

11. Lin Y. C., Shida K. K., Hong S. K. Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on circulatory response to apnea // J. Appl. Physiol. – 1983. – Vol. 54. – P. 172–177.

12. Воронин И. М., Белов А. М. Патофизиология кардиоваскулярных расстройств при обструктивных нарушениях дыхания во время сна // Клини. медицина. – 2000. – № 2. – С. 9–14.

13. Михайлов В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. – Иваново: Талка, 2008. – 548 с.

14. Garber C. E., Blissmer B., Deschenes M. R. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise // Med. Sci. Sports Exerc. – 2011. – Vol. 43, № 7. – P. 1334–1359. Doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

15. Носкин Л. А., Рубинский А. В., Романчук А. П. и др. Изучение сердечно-сосудистого и дыхательного синхронизма при различных режимах дыхания // Патогенез. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 90–96. Doi: 10.25557/2310-0435.2018.04.90-96.

16. Starr I. Clinical tests of the simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age // Circulation. – 1954. – Vol. 9. – P. 664–668.

17. Абросимов В. Н., Гармаш В. Я. Гипервентиляционный синдром // Терапевт. архив. – 1988. – № 10. – С. 136.

18. Izdebska E., Izdebski J., Cybulski I. et al. Moderate exercise training reduces arterial chemo-receptor reflex drive in mild hypertension // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57 (Suppl. 11). – P. 93–102.

19. Niewinski P. Carotid body modulation in systolic heart failure from the clinical perspective // J. Physiol. – 2017. – Vol. 595, № 1. – P. 53–61. Doi:10.1113/JP271692.

20. Hamazaki N., Masuda T., Kamiya K. et al. Respiratory muscle weakness increases dead-space ventilation ratio aggravating ventilation-perfusion mismatch during exercise in patients with chronic heart failure // Respirology. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 154–161. Doi: 10.1111/resp.13432.

21. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space // J. Weatherald, C. Sattler, G. Garcia, P. Laveneziana // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 1700860. Doi: 10.1183/13993003.00860-2017.

REFERENCES

1. Kamenева M. Yu. Methodological aspects of lung function tests. Medical alphabet. 2017;2(22(319)):26–31. (In Russ.).
2. Güder G., Brenner S., Angermann C. E., Ertl G., Held M., Sachs A. P., Lammers J.-W., Zanen P., Hoes A. W., Störk S., Rutten F. H. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. Respir. Res. 2012;13(1):13–22.
3. Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiology and chronomedicine. Moscow, 2006:144. (In Russ.).
4. Breslav I. S., Volkov N. I., Tambovceva R. V. Breathing and muscle activity of man and sport. Moscow, Sovetskij sport, 2013:336. (In Russ.).
5. Sakhin V. T., Gordienko A. V., Sotnikov A. V. Use of spectral index of heart rate variability as a predictor of poor clinical outcome in patients with severe combined chest trauma. Military medical journal. 2016;11(337):37–42. (In Russ.).
6. Travnikova E. O., Lakman I. A., Zubairova I. R., Suyargulova D. R., Zagidullin B. I., Nagaev I. A., Zulkarneev R. H., Zagidullin Sh. Z., Zagidullin N. Sh. Heart rate as a cardiovascular risk factor in patients with acute coronary

syndrome. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2012;40(4):45–48. (In Russ.).

7. Fudin N. A., Sudakov K. V., Khadartsev A. A., Klassina S. Ya., Chernyshev S. V. Hildebrandt's index as an integral indicator of physiological consumption at sportsmen in the course of increasing exercise stress. Journal of new medical technologies. 2011;3(18):244–248. (In Russ.).

8. Kiselev A. R., Karavaev A. S., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Posnenkova O. M., Bezruchko B. P. Method of assessment of synchronization between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmogram. Cardio-IT. 2016;3(1):e0101. Doi: 10.15275/cardioit.2016.0101. (In Russ.).

9. Gerasimova L. S., Shandybina N. D., Noskin L. A., Rubinskiy A. V., Pavlidis K. Spiro-artery-how cardiorythmography a meditation as a moderator of individual adaptation. System analysis and management in biomedical systems. 2016;1(15):22–27. (In Russ.).

10. Marchenko V. N., Trofimov V. I., Alexandrin V. A., Noskin L. A., Pivovarov V. V. Influence of functional tests on heart rate variability in patients with bronchial asthma. Pulmonology. 2003;6(13):83–87. (In Russ.).

11. Lin Y. C., Shida K. K., Hong S. K. Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on circulatory response to apnea. J. Appl. Physiol. 1983;54:172–177.

12. Voronin I. M., Belov A. M. Pathophysiology of cardiovascular disorders in obstructive breathing disorder during sleep. Clinical medicine. 2000;2:9–14. (In Russ.).

13. Mikhailov V. M. Load testing under ECG control: Bicycle ergometry, treadmill test, step test, walking. Ivanovo, Talka, 2008:548. (In Russ.).

14. Garber C. E., Blissmer B., Deschenes M. R., Franklin B. A., Lamonte M. J., Lee I. M., Nieman D. C., Swain D. P.

Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(7):1334–1359. Doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

15. Noskin L. A., Rubinskiy A. V., Romanchuk A. P., Marchenko V. N., Pivovarov V. V., Cherepov A. B., Zarovkina L. A. Study of cardiovascular and respiratory synchronization in different types of breathing. Patogenez [Pathogenesis]. 2018;16(4):90–96. (In Russ.).

16. Starr I. Clinical tests of the simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age. Circulation. 1954;9:664–668.

17. Abrosimov V. N., Garmash V. Ya. Hyperventilation syndrome. Therapeutic archive. 1988;10:136. (In Russ.).

18. Izdebska E., Izdebski J., Cybulska I., Makowiec-ka-Ciesla M., Tizebski A. Moderate exercise training reduces arterial chemo-receptor reflex drive in mild hypertension. J Physiol Pharmacol. 2006;57(Suppl. 11):93–102.

19. Niewinski P. Carotid body modulation in systolic heart failure from the clinical perspective. J Physiol. 2017;595(1):53–61. Doi: 10.1113/JP271692.

20. Hamazaki N., Masuda T., Kamiya K., Matsuzawa R., Nozaki K., Maekawa E., Noda C., Yamaoka-Tojo M., Ako J. Respiratory muscle weakness increases dead-space ventilation ratio aggravating ventilation-perfusion mismatch during exercise in patients with chronic heart failure. Respirology. 2019 Feb;24(2):154–161. Doi: 10.1111/resp.13432.

21. Weatherald J., Sattler C., Garcia G., Laveneziana P. Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space. Eur Respir J. 2018 Feb 7;51(2):700860. Doi: 10.1183/13993003.00860-2017.

Информация об авторах

Носкин Леонид Алексеевич, доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией медицинской биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-6162-8246; **Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2440-7222; **Рубинский Артемий Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1041-8745; **Заровкина Любовь Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1720-1875; **Терновой Константин Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, зав. отделением медицинской реабилитации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2378-8163.

Information about authors

Noskin Leonid A., Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Medical Biophysics, St. Petersburg Institute of nuclear physics named after B. P. Konstantinov of the national research center «Kurchatov Institute» (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-6162-8246; **Marchenko Valery N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy named after M. V. Chernorutskiy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2440-7222; **Rubinskiy Artemy V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1041-8745; **Zarovkina Lubov'A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1720-1875; **Ternovoy Konstantin S.** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Catastrophes Surgery, Head of the Department of Medical Rehabilitation, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2378-8163.



© СС © В. А. Осипова, П. А. Бурдина, 2020
УДК 616.31-009.611-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-57-62

В. А. Осипова*, П. А. Бурдина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГИПЕРЕСТЕЗИИ ЗУБОВ

Поступила в редакцию 07.11.19 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. У молодых пациентов гиперестезия часто возникает на фоне повышенной стираемости зубов. Данное состояние требует комплексного подхода в лечении. Первой ступенью является терапия, направленная на снижение чувствительности зубов, которая назначается стоматологом-терапевтом. На этом этапе врач может столкнуться с проблемой выбора необходимых препаратов.

Цель — оценить эффективность и удобство применения препаратов, применяемых для снижения симптомов гиперестезии в домашних условиях у молодых пациентов с симптомами гиперестезии, сопутствующей генерализованной повышенной стираемости зубов I степени тяжести.

Методы и материалы. В исследовании принимали участие пациенты с генерализованной гиперестезией на фоне повышенной стираемости твердых тканей зубов. Пациентам был назначен 1 из 4 препаратов для снижения симптомов гиперестезии в домашних условиях. Эффективность и удобство лечения оценивали методом анкетирования. Эффективность препаратов оценивали также клинически.

Результаты. Зубная паста с аргинином, гель на основе фторида натрия 1,1 %-го и гель с добавлением наногидроксиапатита дают приблизительно одинаковый клинический эффект. Препарат на основе казеина фосфопептида уступает вышеперечисленным аппаратам в эффективности.

Выводы. Наиболее эффективным и удобным специализированным препаратом для лечения гиперестезии у пациентов на фоне повышенной стираемости зубов является гель с добавлением наногидроксиапатита.

Ключевые слова: гиперестезия зубов, стоматологические препараты, лечение, повышенная стираемость зубов

Для цитирования: Осипова В. А., Бурдина П. А. Сравнительный анализ эффективности использования стоматологических препаратов для снижения гиперестезии зубов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):57–62. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-57-62.

* **Автор для связи:** Вера Анатольевна Осипова, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail veraosipova@mail.ru.

Vera A. Osipova*, Polina A. Burdina

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF DENTAL DRUGS TO REDUCE TOOTH HYPERESTHESIA

Received 07.11.19; accepted 26.06.20

Summary

Relevance. Many young patients suffer from dental abrasion combined with hyperesthesia of teeth. This pathology is to be treated complexly. The first stage of the treatment is aimed at decreasing the hypersensitivity. This problem is usually solved by dental therapist who can face a problem of a desensitizing agent selection.

The **objective** was to evaluate the efficacy and convenience of using specific desensitizing agents at home in young patients with symptoms of hyperesthesia associated with generalized increased dental abrasion of the first degree of severity.

Methods and materials. Patients suffering from generalized hyperesthesia caused by increased abrasion of hard tooth tissues have taken part in this research. The patients were treated with one of four selected desensitizing agents at home. The efficacy, financial side and the convenience of each product were evaluated by using the questionnaire. Also, the efficacy of the treatment was also evaluated clinically.

Results. Clinical efficacy of the toothpaste containing arginine and gel with NaF (1.1 %) and gel based on nano-hydroxyapatite is approximately the same. The specific gel contained casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate is less effective.

Conclusion. The gel based on the nano-hydroxyapatite is the most effective and convenient specialized product for the treatment of hyperesthesia in patients with increased dental abrasion.

Keywords: tooth hyperesthesia, dental products, treatment, increased dental abrasion

For citation: Osipova V. A., Burdina P. A. Comparative analysis of the effectiveness of the use of dental drugs to reduce tooth hyperesthesia. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):57–62. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-57-62.

* **Corresponding author:** Vera A. Osipova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: veraosipova@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперестезия твердых тканей зубов (МКБ-10(с) K03.8 — чувствительный дентин) — наиболее часто встречающийся симптом различных стоматологических патологических состояний, характеризующийся возникновением резкой причинной боли от различных раздражителей и быстрым ее прохождением после устранения раздражающего агента. Гиперестезия может быть как самостоятельной существующей патологией, так и сопутствовать другим патологическим процессам в полости рта.

Согласно результатам, полученным профессорами Л. Ю. Ореховой и С. Б. Улитовским в 2009 г. [1], повышенная чувствительность зубов отмечается у 67 % взрослого населения России.

Многие научные работы посвящены исследованиям гиперестезии на фоне рецессий и заболеваний пародонта, однако у молодых людей без патологии пародонта также часто выявляются жалобы, характерные для гиперчувствительности. При этом гиперестезия нередко возникает вторично на фоне повышенной стираемости (в английской литературе — «attrition») твердых тканей зуба. Существуют исследования, подтверждающие корреляцию между потерей твердых тканей зуба и появлением гиперестезии [2, 3]. И именно гиперчувствительность зубов является одним из первых признаков повышенной стираемости. Это связано с тем, что обнаженный чувствительный дентин имеет ряд особенностей: диаметр дентинных трубочек вдвое больше обычного, дентинные каналы обнажены, скорость течения дентинной жидкости больше, чем у обычного дентина [4].

Для лечения гиперестезии наибольшее распространение получили зубные пасты, содержащие аргинин. Механизм действия данных паст основан на том, что биполярно заряженный аргинин с одной стороны связывается с нерастворимой формой карбоната кальция, а с другой — с отрицательно заряженной поверхностью дентина. Таким образом, образуется обогащенный минеральный слой, запечатывающий дентинные каналы как снаружи, так и изнутри [5].

Одним из методов профилактики и лечения гиперчувствительности зубов является использование препаратов с гидроксипатитом и наногидроксипатитом кальция [6]. Подтверждена эффективность применения зубной пасты, содержащей медицинский наногидроксипатит. В эксперименте на протяжении 3 месяцев применялся метод чистки Басса с длительностью чистки не менее 3,5 мин [7].

Однако современные технологии лечения гиперчувствительности зубов не всегда имеют продолжительный эффект [4, 8].

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности и удобства применения 4 специализированных стоматологических препаратов, используемых для снижения чувствительности зубов в домашних условиях у пациентов молодого возраста с генерализованной повышенной стираемостью зубов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения экспериментального исследования были отобраны 124 молодых пациента (68 мужчин и 56 женщин в возрасте от 21 до 30 лет) с повышенной чувствительностью зубов (кратковременная болевая реакция при воздействии воздуха из пюстера) на фоне генерализованной повышенной стираемости зубов (I степень — в пределах дентина, до $\frac{1}{3}$ длины коронок зубов).

Критерии исключения из исследования: нервно-психические расстройства, наркотическая и алкогольная зависимость в анамнезе, наличие соматических заболеваний; возраст старше 30 лет; нарушение гормонального фона; беременность (у женщин); заболевания пародонта.

Всем пациентам перед началом лечения была проведена профессиональная гигиена полости рта и изготовлены индивидуальные каппы на верхнюю и нижнюю челюсть с целью аппликации исследуемых препаратов и профилактики дальнейшей стираемости зубов.

Пациенты были разделены на 4 группы (в каждой группе по 17 мужчин и 14 женщин) сравнения в зависимости от применяемого для снижения чувствительности зубов стоматологического препарата:

Таблица 1

Оценка эффективности, удобства применения и доступности цены препаратов (в баллах от 1 до 10)

Table 1

The evaluation of effectiveness, ease of use and availability of medications (scale from 1 to 10)

Группа	Эффективность	Удобство
1-я (n = 31)	7,77 (1,09)	8 (7;8)
2-я (n = 31)	4,1 (1,49)	4,48 (1,26)
3-я (n = 31)	7,84 (1,52)	8,29 (1,37)
4-я (n = 31)	7,70 (1,74)	6 (5;6)

Таблица 2

Критерий «Эффективность»

Table 2

Criterion «Effectiveness»

Группа	2-я	3-я	4-я
1-я группа	<0,001	0,99	1
2-я группа		<0,001	<0,001
3-я группа			0,99

Примечание: приведены парные сравнения: р — значение по критерию Тьюки; значение дисперсионного анализа $P < 0,001$. Полужирным выделены найденные различия.

1-я группа (31 человек) — использовался гель для снятия чувствительности, содержащий 0,5 % ионов фтора (1,1 %-й нейтральный NaF);

2-я группа (31 человек) — использовался стоматологический крем на водной основе (с добавлением казеина фосфопептида — аморфного кальций фосфата);

3-я группа (31 человек) — использовался гель с наногидроксиапатитом (цинк-замещенный-карбонат-гидроксиапатит);

4-я группа (31 человек) — использовалась зубная паста, содержащая 8 % аргинина.

Курс лечения. Длительность курса лечения для пациентов 1-й группы составил 6 дней, 3-й группы — 5 дней, 2-й и 4-й групп — 14 дней согласно инструкциям препаратов.

Аппликации во всех группах проводили при помощи индивидуальной каппы после чистки зубов.

Длительность аппликаций препарата в 1-й группе составляла 6–8 ч, во 2-й — 20–25 мин, в 3-й и 4-й группах — 5 мин согласно рекомендациям производителей.

Эффективность лечения оценивали субъективно — методом анкетирования — и объективно — по реакции на направленный поток воздуха (из пюстера).

Пациентам сразу после лечения было предложено заполнить анкету, где они в баллах от 1 до 10 оценивали:

1) эффективность проведенного лечения (1 — отсутствие результата, 10 — полное отсутствие болевой реакции на различные раздражители);

2) удобство применения (1 — неудобно, 10 — очень удобно).

Также в анкете отмечались ответы на вопросы: «На какой день лечения Вы заметили первое улучшение?», «На какой день лечения Вы заметили значительные улучшения?», «На какой день лечения эффект был максимальным?».

Через месяц после лечения проведено повторное анкетирование, где пациенты оценивали свое состояние и отмечали наличие, отсутствие или снижение чувствительности зубов на данный момент по сравнению с состоянием, которое было сразу после лечения («Да/нет»).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Excel 2003». Нормальность выборок проверяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Нормально распределенные данные приведены в виде $M(SD)$ — среднее (стандартное отклонение), негауссовские данные — в виде $Me (Q1; Q3)$ — медиана (квартиль 1; квартиль 3). Нормальность выборок проверяли по критерию Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения выборок во всех группах по одному показателю («Эффективность», «Удобство») применяли дисперсионный анализ (ANOVA). Затем, если различия найдены ($p < 0,05$), — критерий Тьюки для попарных сравнений. В случае негауссовского распределения хотя бы одной из выборок применяли ранговый критерий Краскела — Уоллиса. Затем, если различия найдены ($p < 0,05$), — критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анкетирования пациентов, проведенного сразу после завершения курса лечения, приведены в табл. 1.

Таблица 3

Критерий «Удобство»

Table 3

Criterion «Convenience»

Группа	2-я	3-я	4-я
1-я группа	<0,001	0,11	<0,001
2-я группа		<0,001	<0,001
3-я группа			<0,001

Примечание: приведены парные сравнения: р – значение по критерию Тьюки; значение дисперсионного анализа $P < 0,001$. Полужирным выделены найденные различия.

Таблица 4

Выраженность болевой реакции на воздух из пюстера в группах пациентов сразу после проведенного курса лечения

Table 4

Pain severity immediately after the irritation with air (from air-water syringe) in the groups of patients after the course of treatment

Группа	Болевая реакция на направленный поток воздуха из пюстера										Итого	
	отсутствует		локализованная боль				генерализованная боль					
			незначительная		выраженная		незначительная		выраженная			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1-я (n = 31)	12	38,71	7	22,58	9	29,03	3	9,67	0	0	31	100
2-я (n = 31)	7	22,58	6	19,35	8	25,81	9	29,03	1	3,23	31	100
3-я (n = 31)	13	41,94	8	25,8	6	19,35	4	12,9	0	0	31	100
4-я (n = 31)	10	32,26	11	35,48	4	12,9	6	19,35	0	0	31	100

Наименьшие баллы по критериям «Эффективность» (средняя оценка – 4,1) и «Удобство» (средняя оценка – 4,48) получил препарат, который применяли пациенты 2-й группы (стоматологический крем на водной основе). В комментариях пациенты отмечали, что длительность отдельно взятой процедуры (20 – 25 мин) была слишком большой, что в большинстве случаев было отмечено как «неудобное». При проведении статистической обработки критерии «Эффективность» и «Удобство» в группе 2 были статистически значимо ниже, чем в других группах (табл. 2; 3).

Несмотря на то, что средняя оценка по критерию «Эффективность» была наивысшей у препарата, назначенного пациентам 3-й группы (средняя оценка – 7,84), статистически значимой разности по критерию «Эффективность» в группах 1, 3 и 4 определено не было (табл. 2).

При оценке улучшений в 1-й группе пациенты в начале курса отмечали незначительное снижение чувствительности, к концу курса снижение чувствительности оказалось более выражено. Во 2-й группе при использовании препарата снижение чувствительности пациенты отмечали только к 6-му дню курса. В 3-й группе пациентов снижение чувствительности зубов было отмечено всеми пациентами с усилением эффекта к концу курса лечения – к 5-му дню. В 4-й группе при использовании для аппликаций пасты с аргинином улучшение состояния было отмечено всеми пациентами уже

после первого применения с последующим постепенным уменьшением гиперестезии к концу курса лечения – к 14-му дню.

Данные объективного исследования приведены в табл. 4. Наибольшая эффективность лечения по отсутствию болевой реакции на направленный поток воздуха из пюстера установлена после завершения лечения у пациентов 3-й группы – в 41,94 % случаев – и пациентов 1-й группы – в 38,71 % случаев, а наименьшая – у пациентов 2-й группы – в 22,58 % случаев. При этом у пациентов 2-й группы после завершения лечения генерализованная боль сохранялась в 32,26 % случаев.

По данным второго анкетирования оценивали отдаленные результаты проведенного лечения (через месяц после курса лечения). Повышенная чувствительность зубов, в соответствии с субъективными данными пациентов через месяц после проведенного курса лечения, была незначительной у большинства пациентов. Боль отсутствовала у 32,26 % пациентов 3-й группы, у 29,03 % пациентов 1-й группы, у 25,81 % пациентов 4-й группы и у 12,9 % пациентов 2-й группы. Заметная гиперестезия была отмечена в основном пациентами 2-й группы (45,16 %) (табл. 5).

Таким образом, и по данным субъективной оценки, наименьшая эффективность через 1 месяц отмечалась у пациентов 2-й группы. Лучшие результаты были отмечены у пациентов 3-й группы – у большинства пациентов (27 человек) ги-

Таблица 5

Чувствительность зубов в группах пациентов через 1 месяц после лечения (субъективные данные)

Table 5

The tooth sensitivity in groups of patients 1 month after the treatment (subjective data)

Группа	Чувствительность зубов						Всего	
	отсутствует (10 б)		незначительная (7 – 9 б)		заметная (3 – 6 б)			
	п	%	п	%	п	%	п	%
1-я (n = 31)	9	29,03	17	54,84	5	16,13	31	100
2-я (n = 31)	4	12,9	13	41,94	14	45,16	31	100
3-я (n = 31)	10	32,26	17	54,84	4	12,9	31	100
4-я (n = 31)	8	25,81	16	51,61	7	22,58	31	100

перестезия была незначительной (54,84 %) или отсутствовала (32,26 %). Стоит отметить, что данные, полученные при обследовании пациентов сразу после курса лечения и через 1 месяц после лечения (табл. 4; 5), не имеют статистического различия.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее эффективным (7,84 балла из 10) и удобным (8,29 балла из 10) специализированным препаратом для лечения гиперестезии твердых тканей зубов является гель с наногидроксиапатитом.

2. Наименее эффективным (4,1 балла из 10), неудобным в применении (4,48 балла из 10), в связи с продолжительностью одной процедуры и всего курса лечения, оказался стоматологический крем на водной основе с добавлением казеина фосфопептида — аморфного кальций фосфата.

3. Статистически значимой разницы в эффективности аппликаций зубной пастой, содержащей 8 % аргинина, и аппликаций гелей на основе наногидроксиапатита и NaF 1 %-го отмечено не было. Стоит, однако, заметить, что для получения данного результата потребовалось почти втрое больше времени (14 и 5 дней). Кроме того, паста, помимо десенсибилизирующего действия, оказывает реминерализующее действие и способствует obturации дентинных трубочек за счет отложения солей кальция.

4. По результатам нашего исследования, выбор препарата должен осуществляться согласно возможностям пациента (финансовым и временным). Исходя из вышесказанного, пациентам с выраженным болевым синдромом, требующим быстрого улучшения состояния, мы рекомендуем назначать аппликации специализированных препаратов на основе наногидроксиапатита или 1 %-го NaF вместе с двукратной ежедневной чисткой зубов пастой с аргинином.

5. Согласно полученным данным, результат лечения нельзя назвать долгосрочным: состояние пациентов, независимо от выбранного препарата, ухудшилось спустя месяц после проведенного лечения. Это говорит о том, что данная терапия позволяет лишь временно улучшить состояние пациента. В связи с этим данный подход можно

рассматривать как альтернативный или подготовительный перед проведением прямой или непрямой реставрации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Орехова Л. Ю., Улитовский С. Б. Определение чувствительности зубов // Пародонтология. — 2009. — № 1. — С. 85–88.
- Луцкая И. К., Зиновенко О. Г., Коваленко И. П. Эпидемиологические аспекты гиперестезии зубов // Стоматология. — 2015. — № 3. — С. 12–15.
- Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin / N. X. West, A. Lussi, J. Seong, E. Hellwig // Clinical Oral Investigations. — 2013. — Vol. 17, № 1. — P. 9–19.
- Те Е. А., Шалтыкова Ю. Г. Инновационная технология профилактики и лечения гиперчувствительности дентина при проведении профессиональной гигиены полости рта у больных с заболеваниями пародонта // Институт стоматологии. — 2011. — № 2. — С. 32–34.
- Власова Н. Н. Оценка эффективности применения пасты для снижения чувствительности зубов Colgate Sensitive Pro-Relief в условиях стоматологического кабинета // Новое в стоматологии. — 2010. — № 4. — С. 8–10.
- Булкина Н. В., Пудовкина Е. А., Акулович А. В. Изменение морфологии поверхности дентина после обработки пастами с гидроксиапатитом и с наногидроксиапатитом кальция // Стоматология. — 2014. — № 1. — С. 11–15.

7. Makeeva I. M., Polyakova M. A., Avdeenko O. E. и др. Оценка эффективности длительного применения зубной пасты Aradent Total Care, содержащей Медицинский нано-гидроксипатит // Стоматология. – 2016. – № 4. – С. 34–36.

8. Sundaram G., Moazzes R., Bartlett D. Trial of protective effect of fissure sealants in vivo on the palatal surfaces of anterior teeth, in patients suffering from erosion // Journal of Dentistry. – 2011. – Т. 39. – Р. 26–29.

REFERENCES

1. Orekhova L. Yu., Ulitovskiy S. B. Assessment of teeth sensitivity. Parodontologiya. 2009;1:85–88. (In Russ.).

2. Lutskaia I. K., Zinovenko O. G., Kovalenko I. P. Epidemiology of teeth hypersensitivity. Stomatologiya. 2015;3:12–15. (In Russ.).

3. West N. X., Lussi A., Seong J., Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. Clinical Oral Investigations. 2013;17(1):9–19.

4. Te E. A., Shaltikova U. G. Innovative technology of prevention and treatment of dentin hypersensitivity during professional oral hygiene in patients with periodontal diseases. Institut stomatologii. 2011;2:32–34. (In Russ.).

5. Vlasova N. N. Evaluation of the effectiveness of a toothpaste to reduce tooth sensitivity Colgate Sensitive Pro-Relief in the dental office. Novoe v stomatologii. 2010;4:8–10. (In Russ.).

6. Bulkina N. V., Pudovkina E. A., Akulovich A. V. Dentin surface morphology changes after applying pastes with calcium hydroxyapatite or nanohydroxyapatite. Stomatologiya. 2014;1:11–15. (In Russ.).

7. Makeeva I. M., Polyakova M. A., Avdeenko O. E., Paramonov Yu. O., Kondrat'ev S. A., Pilyagina A. A. Optimization of dental caries prevention. Stomatologiya. 2016;4:34–36. (In Russ.).

8. Sundaram G., Moazzes R., Bartlett D. Trial of protective effect of fissure sealants in vivo on the palatal surfaces of anterior teeth, in patients suffering from erosion. Journal of Dentistry. 2011;39:26–29.

Информация об авторах

Осипова Вера Анатольевна, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1989-5460; **Бурдина Полина Александровна**, студентка V курса стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7863-3164.

Information about authors

Osipova Vera A., Associate Professor of the Department of Propedeutics of Dental Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1989-5460; **Burdina Polina A.**, 5-year student of the Faculty of Dentistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7863-3164.

© CC BY Коллектив авторов, 2020

УДК 616.833

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-63-71

В. С. Федорова¹, А. Г. Смочилин^{1*}, А. И. Куляхтин¹, А. А. Яковлев^{1,2}, М. С. Пушкарев¹,
А. В. Гавриченко^{1,3}, Е. А. Гаврилова¹, Р. А. Гапешин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

БОЛЕЗНЬ ШАРКО – МАРИ – ТУТСА: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ (ОТЦА И ДОЧЕРИ)

Поступила в редакцию 28.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Болезнь Шарко – Мари – Тутса (БШМ) относится к генетически гетерогенной группе моногенных заболеваний с преимущественным поражением периферической нервной системы, связанным с преимущественной дегенерацией миелиновой оболочки и (или) аксона двигательных и чувствительных нервов и спинномозговых корешков, сопровождающихся двигательными нарушениями и специфическим болевым синдромом. В статье представлено описание двух клинических случаев (отца и дочери), заболевание которых проявлялось хронически прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, снижением глубоких рефлексов, деформацией стоп и кистей, изменением походки и чувствительными нарушениями. Были выполнены генетические тесты детекции дупликации/делеции гена *RMP22* и экспансии GAA-повторов в гене *FXN*, давшие отрицательные результаты. На основании жалоб, неврологического осмотра, семейного анамнеза и данных инструментального исследования установлен клинический диагноз «БШМТ» с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой степенью пенетрантности. На отделении пациентам проводили курсы инфузионной терапии (нейрометаболической терапии, витаминотерапии), курсы лечебной физкультуры по индивидуальному плану, физиотерапии и рефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде субъективного увеличения мышечной силы в нижних конечностях, повышения устойчивости и уверенности при ходьбе. Также освещены особенности патогенеза различных генетических вариантов БШМТ и перспективы патогенетического лечения данного заболевания.

Ключевые слова: наследственная моторно-сенсорная нейропатия, болезнь Шарко – Мари – Тутса, аутосомно-доминантный тип наследования, стопа Фридрейха, ноги аиста

Для цитирования: Федорова В. С., Смочилин А. Г., Куляхтин А. И., Яковлев А. А., Пушкарев М. С., Гавриченко А. В., Гаврилова Е. А., Гапешин Р. А. Болезнь Шарко – Мари – Тутса: описание двух клинических случаев заболевания у членов одной семьи (отца и дочери). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):63 – 71. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-63-71.

* Автор для связи: Андрей Геннадьевич Смочилин, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: smochilin.a@gmail.com.

Veronika S. Fedorova¹, Andrei G. Smochilin^{1*}, Aleksei I. Kulyakhtin¹, Aleksei A. Yakovlev^{1,2},
Mikhail S. Pushkaryov¹, Artur V. Gavrichenko^{1,3}, Evgenia A. Gavrilova¹, Roman A. Gapeshin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

CHARCOT – MARIE – TOOTS DISEASE: DESCRIPTION OF 2 CLINICAL CASES OF THE DISEASE IN MEMBERS OF THE SAME FAMILY (FATHER AND DAUGHTER)

Received 28.02.20; accepted 26.06.20

Summary

Charcot – Marie – Tooth disease belongs to a genetically heterogeneous group of monogenic diseases with a predominant lesion of the peripheral nervous system associated with predominant degeneration of the myelin sheath and/or axon of the

motor and sensory nerves and spinal roots, accompanied by motor disorders and specific pain syndrome. The article presents a description of 2 clinical cases of patients (father and daughter), whose disease was manifested by chronically progressive weakness and atrophy of the distal limb muscles, reflexes reduction, foot and hand deformation, gait changes and sensory disorders. Genetic tests were performed to detect duplication/deletion of the *PMP22* gene and the expansion of GAA repeats in the *FXN* gene, which yielded negative results. Based on complaints, neurological examination, family medical history and data of instrumental research (EMNG), we made a clinical diagnosis of the CMT with an autosomal dominant type of inheritance and a high degree of penetrance. At the department, patients received the infusion therapy (neurometabolic therapy, vitamin therapy), physical therapy courses according to an individual plan, physiotherapy and reflexotherapy with a moderate positive effect in the form of a subjective increase in muscle strength in the lower extremities, increasing walking stability and confidence. The article also highlights the peculiarities of the pathogenesis of different genetic variants of CMT and prospect for pathogenetic treatment of this disease.

Keywords: hereditary motor sensory neuropathy, Charcot – Marie – Tooth disease, autosomal dominant inheritance, Friedreich's foot, «stork legs»

For citation: Fedorova V. S., Smochilin A. G., Kulyakhtin A. I., Yakovlev A. A., Pushkaryov M. S., Gavrichenko A. V., Gavrilova E. A., Gapeshtin R. A. Charcot – Marie – Tooth disease: description of 2 clinical cases of the disease in members of the same family (father and daughter). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):63 – 71. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-63-71.

* **Corresponding author:** Andrei G. Smochilin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: smochilin.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шарко – Мари – Тутса (БШМТ, или наследственная моторно-сенсорная нейропатия) является одним из наиболее распространенных наследственных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся хронически прогрессирующей слабостью и атрофией дистальных мышц конечностей, снижением сухожильных рефлексов, деформацией стоп и кистей, изменением походки и сенсорными нарушениями [1, 2]. В 1886 г. во Франции профессор Жан Мартен Шарко (1825 – 1893) и его ученик Пьер Мари (1853 – 1940) опубликовали первое описание дистальной мышечной слабости и атрофии с началом в ногах, назвав заболевание перонеальной (малоберцовой) мышечной атрофией. Говард Генри Тутс (1856 – 1926) описал эту же болезнь в своей кембриджской диссертации в 1886 г., дав ей название прогрессирующей перонеальной мышечной атрофии. Он был первым, кто правильно объяснил развитие симптомов заболевания за счет нейропатии, а не миелопатии, как считалось до него [3]. Распространенность БШМТ в настоящее время оценивается в 10 – 28 случаев на 100 000 населения. Хотя оценить точную распространенность БШМТ трудно из-за широкого разнообразия клинических симптомов и различных форм заболевания, что обуславливает высокую вариабельность показателей распространенности в эпидемиологических исследованиях [4].

ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ БШМТ У ЧЛЕНОВ ОДНОЙ СЕМЬИ (ОТЦА И ДОЧЕРИ)

Пациент С. В. П., 1941 г. р. (77 лет), находился на обследовании и лечении в неврологическом отделении № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 11.01.2019 г. по 25.01.2019 г. Жалобы на слабость в кистях (сложности при письме, застегивании пуговиц), голенях и стопах (невозможность встать на носки и пятки); похудание кистей, голеней и стоп; снижение чувствительности в руках и ногах; неустойчивость, шаткость при ходьбе.

Первые проявления заболевания стал отмечать в возрасте 14 лет (в 1955 г.), когда заметил изменение походки, слабость в стопах, изменение свода стопы. Отмечает постепенное развитие указанных выше симптомов. К концу 1970-х гг. развилась выраженная слабость в стопах, свод стопы стал высоким, присоединилась слабость в голенях. К 2000 г. в возрасте 56 лет отмечалась выраженная мышечная атрофия стоп и голеней, деформация стопы по типу Фридрейха, а также впервые пациента стала беспокоить слабость в кистях. С 2004 г. стал отмечать похудание кистей, на стопах – грубая мышечная атрофия; гипестезия по типу «носок» и «перчаток».

Наследственность: у отца, старшей сестры и дочери – деформация стопы по типу стопы Фридрейха (рис. 1).

На момент поступления в неврологическом статусе у пациента С. В. П., 77 лет: сознание – ясное. Ориентирован в пространстве, времени и собственной личности верно. Психотические нарушения: не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: эмоциональный фон ровный. Когнитивные функции не снижены. Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, D=S. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Убедительных данных за наличие нарушений чувствительности на лице не получено. Сглаженность носогубной складки слева. Речь не нарушена. Дисфагии, дисфонии нет. Язык по средней линии. *Uvula* по средней линии. Мягкое небо подвижно, глоточные рефлексы живые. Симптомов орального автоматизма нет. Двигательная система: выраженная атрофия мышц кистей (рис. 2), голеней и стоп. Форма голеней изменена по типу перевернутых бутылок (рис. 3). Объем мышц правого бедра – 58,5 см, левого – 56 см, правой голени – 27 см, левой – 28 см. Форма стоп изменена по типу Фридрейха (рис. 4). Походка по

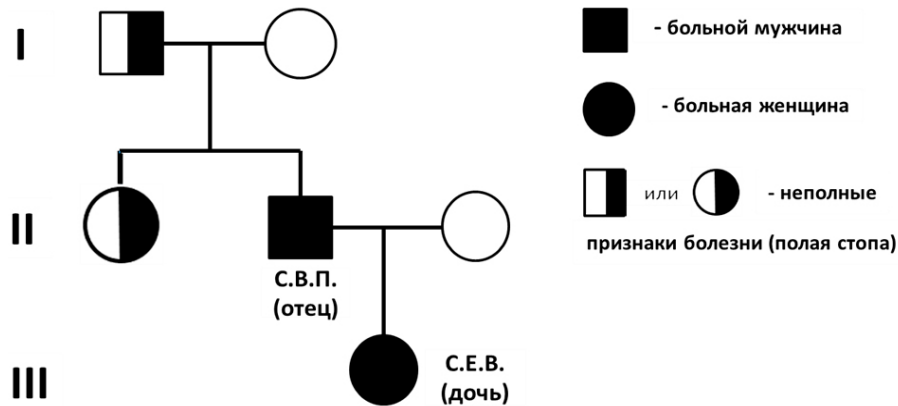


Рис. 1. Родословная семьи с болезнью Шарко – Мари – Тутса

Fig. 1. Family tree with Charcot – Marie – Tooth

типу «степпаж». Мышечная сила с верхних конечностей: проксимально – 5 баллов, дистально: разгибатели кистей – 3,5 балла, разгибатели пальцев (дистальные фаланги) – 0 баллов, сгибатели – 3 балла, п/поставление большого пальца – 1 балл; с нижних конечностей: проксимально – 5 баллов, дистально: сгибатели и разгибатели стоп – 0 баллов. Тонус мышц верхних и нижних конечностей не изменен. Глубокие рефлексы с верхних конечностей: бицепс-рефлексы S=D, средней живости, карпорадиальные и трицепс-рефлексы S=D, низкие. Патологических кистевых знаков не выявлено. Глубокие рефлексы с нижних конечностей: коленные D=S, низкие, ахилловы D=S=abs. Патологических стопных знаков не выявлено. Экстрапирамидная система: экстрапирамидных расстройств на момент осмотра не выявлено. Чувствительность: гипалгезия верхних конечностей (до уровня плечевого сустава) и нижних конечностей (до уровня паховой складки). Вибрационная чувствительность с верхних конечностей снижена, с нижних конечностей отсутствует. Суставно-мышечное чувство сохранено.

Координация: пальценосовую пробу выполняет с мимопопаданием с двух сторон; пяточно-коленную пробу выполняет с интенцией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив, без четкой латерализации. Менингеальные симптомы: на момент осмотра менингеальные знаки не выявлены.

Данные дополнительных методов обследования. Лабораторные результаты: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей. Было выполнено генетическое исследование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического Центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова: детекция дупликации/делеции гена *PMP22* при болезни Шарко – Мари – Тутса 1А и наследственной нейропатии с подверженностью параличу от сдавления с помощью метода ПЦР в реальном времени: дупликации гена *PMP22* не обнаружено, делеции гена *PMP22* не обнаружено. Обнаружение экспансии GAA-повторов в гене *FXN* при атаксии Фридрейха с помощью метода ПЦР-тройных повторов и фрагментного анализа: число



Рис. 2. Атрофия межкостных мышц, усиление сухожильного рисунка кистей. Деформация дистальных фаланг кистей по типу «когтистой лапы»

Fig. 2. Interosseous muscles atrophy, hand tendon pattern enhancement. Distal phalanx deformation according to the clawed paw type



Рис. 3. «Ноги аиста», или по типу «перевернутой бутылки»

Fig. 3. «Stork legs», or «inverted bottle» type

ГАА-повторов в первой аллели гена *FXN* — 7 (<33 ГАА-повторов — норма), число ГАА-повторов во второй аллели гена *FXN* — 7 (<33 ГАА-повторов — норма).

Электронеуромиография (ЭНМГ): признаки диффузного грубого поражения периферических нервов (моторно-сенсорная полинейропатия). Учитывая значительные снижения скорости проведения, можно думать о первично-демиелинизирующем процессе со вторичным грубым аксональным поражением. Стабилометрическое исследование: умеренная фронтальная асимметрия влево, сагиттальная асимметрия в норме, умеренное нарушение функции равновесия, преобладает зрительный контроль (рис. 5).

На основании данных анамнеза, неврологической симптоматики в виде полинейропатии с моторным и сенсорным компонентами дистальных отделов верхних и нижних конечностей, смешанной атаксии, данных ЭНМГ за первично-демиелинизирующий процесс выставлен клинический диагноз: «Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия Шарко — Мари — Тутса».

Пациентка С. Е. В., 1987 г. р. (31 год) (дочь пациента С. В. П.) находилась на обследовании и лечении в неврологическом отделении № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 11.01.2019 г. по 25.01.2019 г.

Жалобы на неустойчивость, шаткость при ходьбе; слабость в стопах (невозможность встать на пятки); ощущение покалывания в стопах.

Первые проявления заболевания стала отмечать в возрасте 14 лет (в 2000 г.) в виде нарушения походки, появления онемения, слабости в стопах, изменения свода стопы, которые постепенно прогрессировали. С 22 лет (2008 г.) стала отмечать нарушение чувствительности в стопах и покалывание. Среди перенесенных заболеваний: коклюш в 14 лет (в 2000 г.). Хронические заболевания: сахарный диабет I типа с 2000 г.; узловой нетоксический зоб; узел левой щитовидной железы; эутиреоз.

На момент поступления в неврологическом статусе у пациентки С. Е. В., 31 года: сознание — ясное. Ориентирована в пространстве, времени

и собственной личности верно. Психотические нарушения: не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения: интеллектуально-мнестически снижена (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) — 16 баллов). Черепные нервы: гемианопсии не выявлено. Зрачки правильной формы, среднего диаметра, $D=S$. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Диплопию отрицает. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна с двух сторон. Убедительных данных за наличие нарушений чувствительности на лице не получено. Легкая асимметрия лицевой мускулатуры (за счет дизрафических изменений в виде деформации черепа). Глазная щель справа шире. Дизартрии нет. Дисфагии, дисфонии нет. Язык по средней линии. *Uvula* по средней линии. Мягкое нёбо подвижно, глоточные рефлексы живые. Симптомы орального автоматизма не выявлены. Двигательная система: гипотрофия мышц кистей и стоп. Форма голеней изменена по типу «перевернутых бутылок» (рис. 6). Объем мышц правого бедра — 58 см, левого — 58 см, правой голени — 35 см, левой — 35 см. Форма стоп изменена по типу Фридрейха (рис. 7). Походка по типу «степшажа». Мышечная сила с верхних конечностей: проксимально — 5 баллов, дистально: разгибатели кистей — 4 балла, разгибатели пальцев (дистальные фаланги) — 4 балла, сгибатели — 4 балла, п/поставление большого пальца — 3 балла; с нижних конечностей: проксимально — 5 баллов, дистально — 2 балла. Тонус мышц верхних и нижних конечностей не изменен. Глубокие рефлексы с верхних конечностей: бицепс-рефлексы, карпо-радиальные и трицепс-рефлексы $S=D$, средней живости. Патологические кистевые знаки: симптом Россолимо слева. Глубокие рефлексы с нижних конечностей: коленные $D=S$, средней живости, ахилловы $D=S$, низкие. Патологических стопных знаков не выявлено. Экстрапирамидная система: экстрапирамидных расстройств на момент осмотра не выявлено. Чувствительность: гиперестезия стоп. Вибрационная чувствительность с верхних конечностей снижена в кистях, с нижних конеч-



Рис. 4. Атрофия голеней и стоп. Деформация стопы по типу Фридрейха
Fig. 4. Legs and feet atrophy. Friedreich's foot

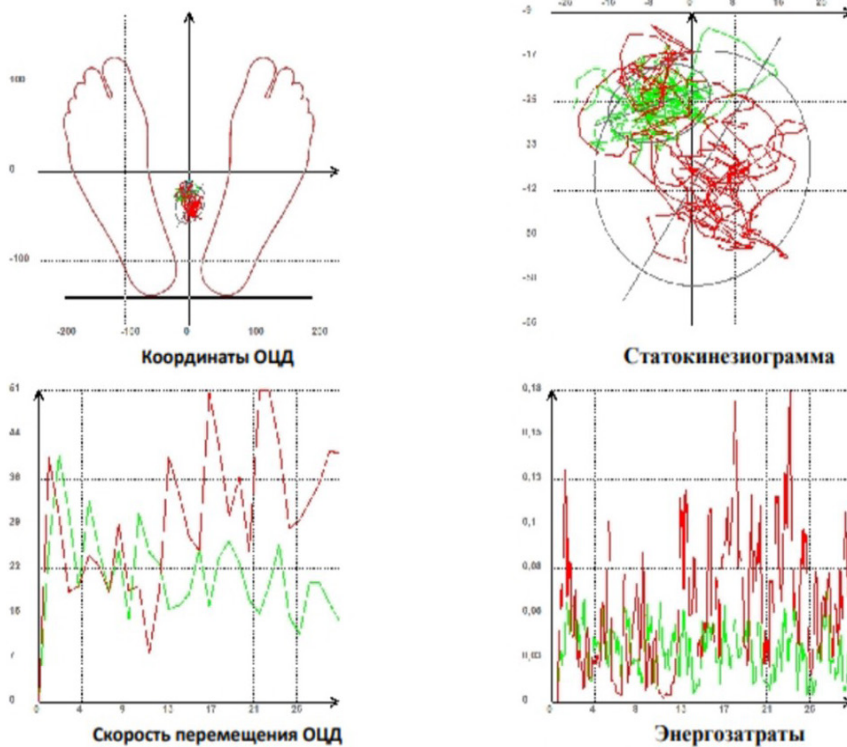


Рис. 5. Стабилометрическое исследование пациента С. В. П., 77 лет
Fig. 5. Stabilometric study, patient S. V. P., 77 years



Рис. 6. «Ноги аиста», или по типу «перевернутой бутылки»
Fig. 6. «Stork legs», or «inverted bottle» type

ностей снижена в стопах. Суставно-мышечное чувство сохранено. Координация: пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга неустойчива, без четкой латерализации. Менингеальные симптомы: на момент осмотра менингеальные знаки не выявлены.

Данные дополнительных методов обследования. Лабораторные результаты: общий анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня креатинфосфокиназы до 166 (норма — 26 — 140 Ед./л). Остальные биохимические показатели без особенностей. Было выполнено генетическое исследование в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического Центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова: детекция дупликации/делеции гена *PMP22* при болезни Шарко — Мари — Тутса 1А и наследственной нейропатии с подверженностью параличу от сдавления с помощью метода ПЦР в реальном времени — дупликации гена *PMP22* не обнаружено, делеции гена *PMP22* не обнаружено. Обнаружение экспансии GAA-повторов в гене *FXN* при атаксии Фридрейха с помощью метода ПЦР-тройных повторов и фрагментного анализа: число GAA-повторов в первой аллели гена *FXN* — 7 (<33 GAA-повторов — норма), число GAA-повторов во второй аллели гена *FXN* — 7 (<33 GAA-повторов — норма). ЭНМГ: выявлена сенсомоторная дисфункция проведения по нервам ног и рук, с преимущественным (выраженным) поражением моторных волокон ног смешанного характера, с преоблада-

нием демиелинизации. **Стабилометрическое исследование:** умеренная фронтальная асимметрия влево, выраженная сагиттальная асимметрия вперед, умеренное нарушение функции равновесия, преобладает проприоцептивный контроль (рис. 8).

Консультация генетика: аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью пенетрантности. Высокая степень экспрессивности. **Консультация эндокринолога:** сахарный диабет, тип I. Целевой уровень гликированного Hb < 6,5 %. Диабетическая непролиферативная ретинопатия ОУ, диабетическая сенсорная полинейропатия нижних конечностей. На основании данных анамнеза, неврологической симптоматики в виде полинейропатии с моторным и сенсорным компонентами дистальных отделов верхних и нижних конечностей, смешанной атаксии, данных ЭНМГ за демиелинизирующий процесс выставлен клинический диагноз: «Смешанная моторно-сенсорная полинейропатия (наследственная моторно-сенсорная полинейропатия Шарко — Мари — Тутса). Сахарный диабет, тип I, диабетическая полинейропатия». На отделении пациентам проводили курсы инфузионной терапии (нейрометаболической терапии, витаминотерапии), курсы лечебной физкультуры по индивидуальному плану, физиотерапии и рефлексотерапии с умеренным положительным эффектом в виде субъективного увеличения мышечной силы в нижних конечностях, повышения устойчивости и уверенности при ходьбе. После выписки из стационара пациенты были взяты на динамическое наблюдение.



Рис. 7. Мышечная гипотрофия голеней и стоп. Деформация стопы по типу Фридрейха

Fig. 7. Legs and feet muscle hypotrophy. Friedreich's foot

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

БШМТ является наиболее частой формой наследственной невропатии с большим разнообразием фенотипов, моделей наследования и причинных генов. Согласно медианной скорости проводимости двигательного нерва (MNCV), БШМТ принято разделять на демиелинизирующий (СМТ1) с MNCV ниже 38 м/с, аксональный (СМТ2) с MNCV выше 38 м/с и промежуточный СМТ с MNCV между 25 и 45 м/с. В каждой категории передача может быть аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной или Х-сцепленной [5]. В нашем случае у пациентов, учитывая семейный анамнез и консультацию генетика, — БШМТ с аутосомно-доминантным типом наследования. На основании данных ЭНМГ, у наших пациентов полинейропатия носит демиелизирующий характер.

Для всех групп наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) характерна триада основных клинических симптомов: атрофия дистальных отделов кистей и стоп с их деформацией, расстройства чувствительности в области атрофированных мышц, гипо- или арефлексия с мышц верхних и нижних конечностей [6]. У наших пациентов отмечается вся триада основных клинических симптомов. НМСН I типа с аутосомно-доминантным наследованием дебютирует в возрасте 9–17 лет. На ранних стадиях заболевания пациенты предъявляют жалобы на слабость и подворачивание стоп, трудности при беге, прыжках. Первоначально атрофии возникают в мышцах стоп, голеней, в дальнейшем распространяются на дистальные отделы рук. Вследствие атрофических изменений в икроножных мышцах ноги имеют форму опрокинутой бутылки, галифе. У всех пациентов отмечается перонеальный тип ходьбы («степаж»). Основным симптом — деформация стоп по типу фридрейховских, полых, эквиноварусных. Характерными симптомами НМСН I типа являются сенсорные расстройства в виде поверхностной гипестезии в кистях и стопах, нарушения проприоцептивной чувствительности, болезненные мышечные сокращения по типу крампи, парестезии, сенситивная атаксия. Нередки и

периферические вегетативные расстройства, такие как дистальный гипергидроз, цианоз кистей и стоп. При ЭНМГ практически всегда определяется значительное снижение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным нервам нижних конечностей (10–30 м/с). Течение данного типа НМСН, как правило, медленно прогрессирующее, без глубокой инвалидизации [7].

К I типу (НМСН1) относятся 6 основных генетических вариантов демиелинизирующих полинейропатий с аутосомно-доминантным и Х-сцепленным доминантным типом передачи мутации и СПИ по срединному нерву ниже 38 м/с. По аутосомно-доминантному типу наследуются типы 1A, 1B, 1C, 1D и 1E, а 1X тип имеет редко встречающееся Х-сцепленное доминантное наследование [8–13]. При демиелинизирующих формах НМСН имеют место мутации в генах, определяющих синтез белков миелиновой оболочки нерва, причем изменение объема миелиновой оболочки может быть как в сторону его увеличения, так и в сторону уменьшения. Так, при наиболее распространенном демиелинизирующем варианте невропатий — НМСН типа 1A (на его долю приходится не менее 65 % всех заболеваний этой группы) — миелиновая оболочка оказывается утолщенной, что объясняется характером мутации в гене *PMP22*. Основным тип мутации в этом гене — дупликация протяженностью 1,5 Мб в области хромосомы 17p11.2–12, что приводит к увеличению количества структурного белка периферического миелина и увеличению числа слоев миелиновой оболочки вокруг аксона с одновременным формированием демиелинизированных участков. Клинические проявления НМСН типа 1A характеризуются достаточно ранним началом и медленно прогрессирующим течением, деформацией стоп по типу фридрейховских, деформацией кистей по типу «когтистой лапы», поверхностной гипестезией стоп и кистей, сенситивно-мозжечковой атаксией и сколиозом [13]. В нашем случае проведенное генетическое исследование не дало подтверждения наличия дупликации или делеции гена *PMP22*, но не исключает наличия других мутаций, ответственных за развитие НМСН типа 1A.

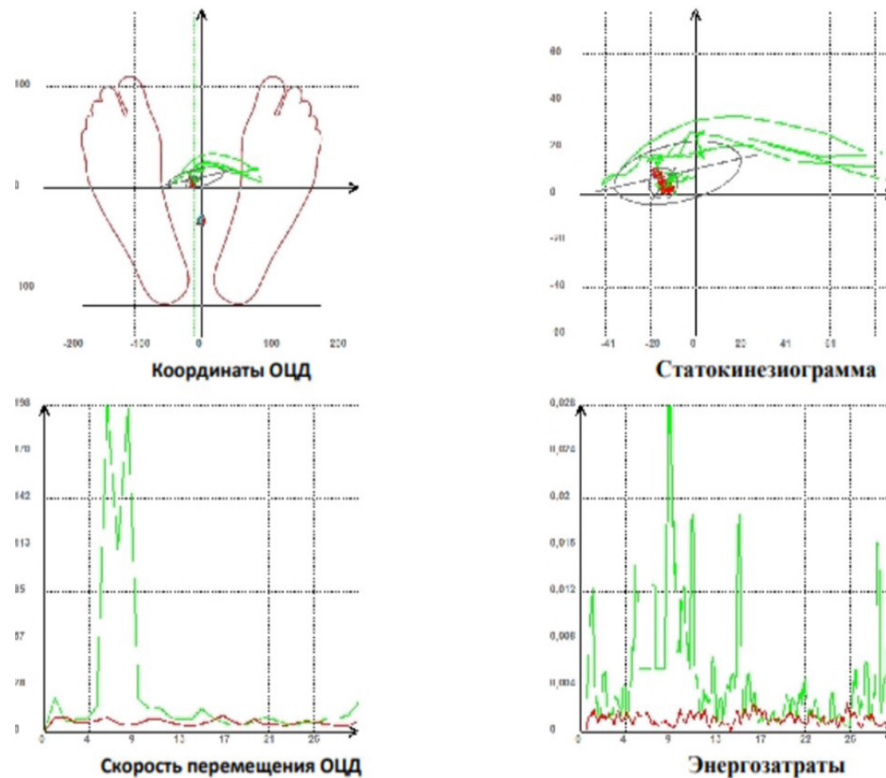


Рис. 8. Стабилометрическое исследование пациентки С. Е. В., 1987 г. р. (31 год)

Fig. 8. Stabilometric study, patient S. E. V. born in 1987 (31 years)

Другой патогенетический механизм демиелинизации выявлен при варианте 1В НМСН, обусловленном мутациями в гене основного белка миелина (P0, или MPZ) на хромосоме 1q22.1. Установлено, что структура миелиновой оболочки на 50 % сформирована этим белком [14]. Мутации в этом белке приводят к значительному нарушению функции миелиновой оболочки и выраженному снижению СПИ (значения СПИ по срединному нерву не превышают 12 м/с). Этот достаточно редкий вариант составляет от 5 до 7 % всех наследственных демиелинизирующих полиневропатий. Долгое время считалось, что клинические проявления НМСН 1В характеризуются только признаками демиелинизирующей полиневропатии с ранним началом, выраженными атрофиями и слабостью мышц голени, стоп и кистей, а также значительным снижением СПИ (показатели по срединному нерву не превышают 10 м/с). Однако недавно было показано существование двух фенотипов полиневропатий с мутациями в гене MPZ. Помимо вышеописанной классической демиелинизирующей полиневропатии, у ряда больных заболевание манифестирует во взрослом возрасте, а при проведении ЭНМГ-исследования выявляются типичные признаки аксональной полиневропатии с сохранной СПИ по периферическим нервам. В соответствии с международной классификацией, демиелинизирующий вариант, обусловленный мутацией в гене MPZ, обозначается как НМСН типа 1В, а аксональный — как НМСН

типа 2I [14]. Еще один вариант демиелинизирующих полиневропатий с аутосомно-доминантным типом наследования — тип 1С — обусловлен мутациями в гене *LITAF*, локализованном на хромосоме 16p13. Этот вариант встречается крайне редко и не имеет специфических клинических особенностей. Четвертый вариант демиелинизирующих полиневропатий — тип 1D — обусловлен мутациями в гене *EGR2* на хромосоме 10q21–q22. Показано, что белковый продукт этого гена экспрессируется в раннем эмбриогенезе и является транскрипционным фактором для других генов, участвующих в формировании миелиновой оболочки [8, 9].

В настоящий момент патогенетического лечения не разработано, но исследования в этом направлении ведутся. Так, при наследственных демиелинизирующих нейропатиях, связанных с периферическим миелиновым белком 22 (PMP22), обусловленных нарушением нормального транспорта белка, применение низкомолекулярного ингибитора HSP90 (такого как AUY922) на моделях клеточных культур *in vitro*, а также *in vivo* на мышцах, AUY922 улучшил поддержание миелинизированных нервов обеих нейропатических моделей [15].

В связи с наследственным характером заболевания, его неуклонным прогрессированием, невозможностью полного излечения и восстановления утраченных функций целями терапии БШМТ являются замедление прогрессирования и адаптация пациентов к повседневной жизни [16].

Целью лечебной физкультуры (ЛФК) при БШМТ ставится не увеличение силы паретичной группы мышц до уровня сохранных мышечных групп, а использование тех возможностей здоровых мышц, которые соответствуют недостаточным возможностям паретичных мышц. Таким образом, происходит уравнивание функциональных возможностей всех мышечных групп за счет снижения эффективности тренировки, что, однако, позволяет избежать порочного дисбаланса и создать условия для восстановления паретичных мышц [17]. В нашем случае ЛФК для пациентов с БШМТ включало в себя три основных направления: 1) тренировка баланса с использованием стабилметрической платформы «ST-150»; 2) упражнения на растяжку, направленные на снижение проявления боли и сохранение амплитуды движений в суставах, профилактику контрактур; 3) силовые упражнения, направленные на компенсацию ослабленных мышц, отработку ходьбы с целью улучшения ее биомеханики.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер Н. А., Гончарова С. И. Физиотерапия болезни Шарко–Мари–Тута // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – № 4. – С. 13–18. Doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-4-13-18.
2. Иллариошкин С. Н., Дадали Е. Л., Федотов В. П. и др. Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2f // Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С. 42–46.
3. Шнайдер Н. А., Гончарова С. И., Дзюба Д. П. Лечебная физкультура как компонент физической реабилитации при болезни Шарко–Мари–Тута // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 4. – С. 32–40. Doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-32-40.
4. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases // Curr. Opin. Neurol. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 471–480. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000474.
5. Berciano J., Garcia A., Gallardo E. et al. Intermediate Charcot–Marie–Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review // Journal of Neurology. –

2017. – Vol. 264, № 8. – P. 1655–1677. Doi: 10.1007/s00415-017-8474-3.

6. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Screening for dominantly inherited Charcot–Marie–Tooth neuropathies // Muscle Nerve. – 1993. – Vol. 16. – P. 1232–1238. Doi: 10.1002/mus.880161114.

7. Бадалян Л. О., Скворцов И. А. Клиническая электро-нейромиография. – М.: Медицина, 1986. – 386 с.

8. Проблемы классификации наследственных полинейропатий / Е. Л. Дадали, И. В. Угаров, И. В. Шаркова, Н. Б. Кириленко // Мед. генетика. – 2003. – № 5. – С. 194–200.

9. Bergoffen J., Scherer S. S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease // Science. – 1993. – Vol. 262, № 5142. – P. 2039–2042. Doi: 10.1126/science.8266101.

10. De Jonghe P., Nelis E., Timmerman V. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot–Marie–Tooth disease and related disorders. Approaches and results // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 883. – P. 389–396.

11. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related peripheral neuropathies // J. Peripher. Nerv. Syst. – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 370–387.

12. Mersyanova I. V., Ismailov S. M., Polyakov A. V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot–Marie–Tooth neuropathy patients // Hum. Mutat. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 340–347. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<340::AID-HUMU6>3.0.CO;2-Y.

13. Roa B. B., Warner L. E., Garcia C. A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in nonduplication type 1 Charcot–Marie–Tooth disease // Hum. Mutat. – 1996. – Vol. 7, № 1. – P. 36–45. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<36::AID-HUMU5>3.0.CO;2-N.

14. Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies // Continuum (Minneapolis). – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 1360–1377. Doi: 10.1212/CON.0000000000000529. Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders p. 1360-1377 October 2017, Vol.23, No.5

15. Chittoor-Vinod V. G., Bazick H., Todd A. G. et al. HSP90 Inhibitor, NVP-AUY922, Improves Myelination in Vitro and Supports the Maintenance of Myelinated Axons in Neuropathic Mice // ACS Chem. Neurosci. – 2019. – Vol. 10, № 6. – P. 2890–2902. Doi: 10.1021/acscemneuro.9b00105.

16. Гончарова С. И., Шнайдер Н. А. Наследственная невропатия Шарко–Мари–Тута: возможности нефармакологического лечения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 6. – С. 13–19.

17. Петров К. Б., Иванчин Д. М. Медицинская гимнастика при парезах стопы. URL: www.medcentre.com.ua/2012 (дата обращения: 20.04.2020).

REFERENCES

1. Shneider N. A., Goncharova S. I. Physiotherapy of the Charcot–Marie–Tooth Disease. Neuromuscular diseases. 2013;(4):13–18. Doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-4-13-18. (In Russ.).
2. Illarioshkin S. N., Dadali E. L., Fedotov V. P. et al. A new form of hereditary neuropathy: Charcot–Marie–Tooth disease type 2f. Nervous diseases. 2005;2;42–46. (In Russ.).
3. Shneider N. A., Goncharova S. I., Dzuba D. P. Physiotherapy exercises as a component of physical habilitation in Charcot–Marie–Tooth disease. Neuromuscular disease. 2014;(4):32–40. Doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-32-40. (In Russ.).
4. Pareyson D., Saveri P., Pisciotta C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases. Curr Opin Neurol. 2017 Oct;30(5):471–480. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000474.

5. Berciano J., García A., Gallardo E. et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *Journal of Neurology*. 2017; 264(8):1655–1677. Doi: 10.1007/s00415-017-8474-3.
6. Ionasescu V., Ionasescu R., Searby C. Screening for dominantly inherited Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Muscle Nerve*. 1993;16:1232–1238. Doi: 10.1002/mus.880161114.
7. Babalyan L. O., Skvortsov I. A. Clinical electroneuromyography. Moscow, Medicine, 1986:386. (In Russ.).
8. Dadali E. L., Ugarov I. V., Sharkova I. V., Kirilenko N. B. Classification problems of hereditary polyneuropathies. *Med. genetics*. 2003;5:194–200. (In Russ.).
9. Bergoffen J., Scherer S. S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*. 1993;262(5142):2039–2042. Doi: 10.1126/science.8266101.
10. De Jonghe P., Nelis E., Timmerman V. et al. Molecular diagnostic testing in Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders. Approaches and results. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 883:389–96.
11. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E., Martin J. J., Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2(4): 370–387.
12. Mersiyanova I. V., Ismailov S. M., Polyakov A. V. et al. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Mutat*. 2000;15(4):340–347. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<340::AID-HUMU6>3.0.CO;2-Y.
13. Roa B. B., Warner L. E., Garcia C. A. et al. Myelin protein zero (MPZ) gene mutations in nonduplication type 1 Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mutat*. 1996;7(1):36–45. Doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<36::AID-HUMU5>3.0.CO;2-N.
14. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23(5):1360–1377. Doi: 10.1212/CON.0000000000000529.
15. Chittoor-Vinod V. G., Bazick H., Todd A. G. et al. HSP90 Inhibitor, NVP-AUY922, Improves Myelination in Vitro and Supports the Maintenance of Myelinated Axons in Neuropathic Mice. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(6):2890–2902. Doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00105.
16. Goncharova S. I., Schneider N. A. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy: Non-Pharmacological Treatment Options. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2013; 6:13–19. (In Russ.).
17. Petrov K. B., Ivanchin D. M. Medical gymnastics with paresis of the foot. (In Russ.). Available at: www.medcentre.com.ua/2012 (accessed: 20.04.2020).

Информация об авторах

Федорова Вероника Сергеевна, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2772-4984; **Смочилин Андрей Геннадьевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5371-7345; **Куляхтин Алексей Ильич**, клинический ординатор кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8293-5288; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-невролог, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, врач-рефлексотерапевт, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); ассистент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Пушкарев Михаил Сергеевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9107-8089; **Гавриченко Артур Владимирович**, врач-невролог и мануальный терапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Гаврилова Евгения Андреевна**, врач-невролог и врач-иглорефлексотерапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Гапешин Роман Андреевич**, врач-невролог и врач-остеопат неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и сотрудник кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4440-8353.

Information about authors

Fedorova Veronika S., Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2772-4984; **Smochilin Andrei G.**, Neurologist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student and Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345; **Kulyakhin Aleksei I.**, Clinical Resident of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8293-5288; **Yakovlev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the highest category, Neurologist, Doctor of Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (St. Petersburg, Russia); Assistant of the Department of Physical Therapy and Sports Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Pushkaryov Mikhail S.**, Neurologist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9107-8089; **Gavrichenko Artur V.**, Neurologist and Manual Therapist of the neurological of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Gavrilova Evgenia A.**, Neurologist and Acupuncturist of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1286-7192; **Gapeshin Roman A.**, Neurologist and Osteopath of the Neurology Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Degree-seeking student and Fellow of the Department of Neurology and Manual Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4440-8353.



© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 616.832-002:612.826.8.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-72-78

Е. М. Шевелева¹, Л. Г. Заславский^{1, 2*}, А. Г. Ковеленов², Е. А. Скорнякова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница (ЛОКБ)», Санкт-Петербург, Россия

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОНТИННЫЙ И ЭКСТРАПОНТИННЫЙ МИЕЛИНОЛИЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Поступила в редакцию 26.12.19 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Центральный pontine миелолиз (ЦПМ) — это ограниченная, симметричная, невоспалительная демиелинизация в области средней части основания моста. У 10 % пациентов с ЦПМ демиелинизация возникает и за пределами моста: средний мозг, таламус, базальные ганглии и мозжечок. Демиелинизация возникает в области наиболее близкого соприкосновения белого и серого вещества в результате клеточного отека, вызванного резкой сменой осмотического градиента, самая частая причина которой — быстрая терапия хронической гипонатриемии. В представленном случае наблюдается сочетание центрального pontine и экстраpontine миелолиза у женщины 71 года, которое возникло после быстрой коррекции хронической гипонатриемии, развившейся на фоне длительной бессолевой диеты, бесконтрольного приема диуретиков и перегревания. Диагноз был подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии. Проведенная терапия привела к значительному уменьшению неврологического дефицита.

Ключевые слова: центральный pontine миелолиз, экстраpontine миелолиз, бессолевая диета, передозировка Фуросемида, агрессивная терапия хронической гипонатриемии

Для цитирования: Шевелева Е. М., Заславский Л. Г., Ковеленов А. Г., Скорнякова Е. А. Центральный pontine и экстраpontine миелолиз: обзор литературы и собственное наблюдение. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(2):72–78. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-72-78.

* Автор для связи: Леонид Григорьевич Заславский, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: doctorleonid@gmail.com.

Ekaterina M. Sheveleva¹, Leonid G. Zaslavskii^{1, 2*}, Alexander G. Kovelonov²,
E. A. Skorniakova²

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS AND EXTRAPONTINE MYELINOLYSIS: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Received 26.12.19; accepted 26.06.20

Summary

Central pontine myelinolysis (CPM) is a concentrated, symmetric, non-inflammatory demyelination within the central basis pontis. In 10 % of patients with CPM, demyelination also occurs in extrapontine regions: the mid brain, thalamus, basal nuclei, and cerebellum. Demyelination occurs in regions of compact interdigitation of white and gray matter as a result of cellular edema, which is caused by fluctuating osmotic forces, results in compression of fiber tracts. The most frequent cause of abrupt change in osmotic pressure is the rapid sodium correction of prolonged hyponatremia. In case that we report, there is a combination of central pontine and extrapontine myelinolysis, which occurs in 71-year-old woman owing to rapid sodium correction of prolonged hyponatremia which by turn developed due to salt-free diet, improper antihypertensive therapy and overheating. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI). The treatment led to significant decrease of neurological deficit.

Keywords: central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, salt-free diet, overdose of Furosemide, rapid correction of prolonged hyponatremia

For citation: Sheveleva E. M., Zaslavskii L. G., Kovelonov A. G., Skorniakova E. A. Central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis: literature review and case report. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):72–78. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-72-78.

* Corresponding author: Leonid G. Zaslavskii, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: doctorleonid@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Центральный pontинный миелолиз (ЦПМ) — это ограниченная, часто симметричная, невоспалительная демиелинизация в области средней части основания моста. Факторами, которые predisполагают к развитию ЦПМ, являются алкоголизм, заболевания печени, состояние после трансплантации печени, гипонатриемия [1, 2]. Более вероятно развитие ЦПМ у пациентов с гипонатриемией в случае, если уровень Na^+ в крови оставался менее 120 ммоль/л в течение 48 ч и более, при интенсивной инфузионной терапии гипертоническим раствором, а также в случае развития гипернатриемии во время лечения. Пациенты с ожоговой болезнью, длительно находящиеся в состоянии гипернатриемии, склонны к развитию ЦПМ. Также данное состояние может сопровождать такие заболевания, как гепатолентикулярная дегенерация и неопластический процесс [3].

Существует два компенсаторных механизма, возникающих в ответ на гипонатриемию, — быстрый и отсроченный. Быстрый механизм служит для поддержания осмолярности вне- и внутриклеточной жидкости и представляет собой выход электролитов из клетки в интерстициальное пространство. Его эффективность длится в течение нескольких часов. Если гипоосмолярность интерстициальной жидкости сохраняется, то активизируется отсроченный механизм, который работает за счет выхода из клетки органических осмолитов (фосфокреатин, креатин, миоинозитол, глицерофосфорилхолин, таурин, глутамат, глутамин и бетаин). При длительной гипонатриемии клетка, приспосабливаясь к существованию в этих условиях, удаляет из цитоплазмы органические осмолиты и прекращает их синтез. Во время терапии гипонатриемии быстрая нормализация осмолярности внеклеточной жидкости создает такой градиент осмотической концентрации, к которому клетка не успевает адаптироваться, как результат — теряет воду и сморщивается. Таким образом, клетка, адаптированная к существованию в гипоосмолярной среде, оказывается «беззащитна» при быстрой нормализации осмолярности из-за малого количества органических осмолитов в цитоплазме. Осмотическое повреждение клеток по типу сморщивания («shrink») возможно и при исходно нормальной осмолярности внеклеточной жидкости. Условием формирования такого повреждения является быстрое развитие гипернатриемии $\text{Na}^+ > 170$ ммоль/л. Механизм сморщивания клеток тот же. Клетку повреждает и сморщивает осмотическое давление, возникающее на фоне градиента осмолярностей по сторонам клеточной мембраны. Особенностью является то, что клетка, исходно находившаяся в условиях осмотической нормы, имеет в цитоплазме значительное количество органических осмолитов и нормальный темп синтеза осмотически активных молекул, поэтому

такая клетка более устойчива к повреждающему действию гиперосмолярной среды [4].

Устойчивость к осмотическому стрессу разных отделов центральной нервной системы (ЦНС) различна. Наиболее подвержены осмотическому повреждению сложно организованные области центральной нервной системы, а именно — участки, где нейронная сеть наиболее сложная, морфологически это «пестрые участки», поскольку в этих зонах чередуются серое и белое вещество. К таким зонам относятся мост, средний мозг, таламус, базальные ганглии и мозжечок, где наиболее часто и возникает осмотическая демиелинизация.

По данным литературы, ЦПМ чаще возникает у женщин. Точных данных по заболеваемости ЦПМ нет. Однако исследования N. Singh et al. и T. D. Singh et al. (1994, 2014) [5, 6] продемонстрировали, что при посмертном вскрытии у 29 % пациентов с трансплантацией печени были выявлены изменения, характерные для данного процесса.

Клиническая картина тяжелой гипонатриемии проявляется угнетением сознания различной степени тяжести и судорожным синдромом. После интенсивной инфузионной терапии состояние пациента, как правило, улучшается, однако возможно сохранение проявлений энцефалопатии. Через несколько суток (48 — 72 ч) у пациента развивается очаговая неврологическая симптоматика. Основными клиническими проявлениями ЦПМ являются псевдобульбарный синдром (дисфагия, дисфония, дизартрия) и центральная тетраплегия. Обращают на себя внимание повышение мышечного тонуса, парезы и параличи, оживление глубоких рефлексов, появление патологических рефлексов. К более редким проявлениям ЦПМ относятся горизонтальный, вертикальный парез взора, а также синдром «запертого человека», проявляющийся параличом нижних черепных нервов и центральной тетраплегией, при сохранности сознания, движения глазных яблок, мигания и дыхания [3, 4, 7]. Диагностические исследования включают в себя нейровизуализацию, предпочтительнее магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга. На T2-взвешанном изображении (ВИ) выявляются гиперинтенсивные или светящиеся участки, подвергшиеся демиелинизации, что обусловлено относительным повышением содержания воды. Обычно выявляются симметричные очаги, овальной формы в больших полушариях мозга, и повреждения в виде трезубца или бабочки в мосте, потому что преимущественно вовлекаются поперечные пучки моста, а вертикальные остаются интактными. Эти очаги имеют гипointенсивный сигнал в T1-режиме в острой стадии заболевания, а затем, в подострой стадии, очаги становятся гиперинтенсивными и отчетливо верифицируются в T2-режиме. Очаги выявляются без контрастного усиления [8]. Рекомендуется проведение контрольной МРТ, так как у значительной доли пациентов при первичном исследовании

патологических изменений не выявляется [9]. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не является необходимым, когда этиология и диагноз очевидны. Анализ цереброспинальной жидкости может выявить повышение внутричерепного давления, увеличение белка или моноклеарный плеоцитоз. Электроэнцефалография может выявить диффузное замедление биоэлектрической активности в обеих гемисферах головного мозга, с учетом запаздывания патологических изменений, выявляемых на МРТ (по сравнению с клинической картиной).

Терапия, как правило, симптоматическая. Стабилизация состояния, реабилитационное лечение, направленное на восстановление утраченных функций и предотвращение возможных осложнений (аспирационная пневмония, дыхательная недостаточность, тромбоз вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), контрактуры, пролежни, инфекция мочевыводящих путей (МВП)). Во время терапии электролитных нарушений темп коррекции гипонатриемии не должен превышать 8 ммоль/л в сутки. Настоятельно рекомендуется избегать гипернатриемии в течение лечения. Острую гипернатриемию с уровня >170 ммоль/л до уровня 155 ммоль/л следует проводить быстро. Прогноз чаще неблагоприятный. Летальный исход довольно распространен. Полное выздоровление маловероятно и требует многих месяцев реабилитационного лечения. Резидуальные неврологические нарушения варьируют от синдрома «запертого человека» до центральной тетраплегии. У пациентов с экстрапонтинным миелолизом могут сохраняться атаксия, тремор и другая очаговая неврологическая симптоматика в зависимости от локализации очагов демиелинизации [5, 10].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г. Г. Ф., 71 год, была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации Всеволожской клинической межрайонной больницы без сознания. В течение последних 3 недель на фоне бессолевой диеты у пациентки появились изжога, слабость, эпизоды подъема артериального давления, в связи с чем она дополнительно к постоянной гипотензивной терапии (Метопролол 50 мг 2 р./сутки утром и вечером, Индапамид 1,5 мг/сутки, Аликсaban 5 мг 2 р./сутки утром и вечером, Валсартан 40 мг 1 р./сутки утром, иногда и вечером) стала добавлять Фуросемид, дозу и кратность которого родственники точно не знают. В ночь с 11.08.2019 г. на 12.08.2019 г. у пациентки возник эпизод клонических судорог с потерей сознания, в связи с чем и была госпитализирована. Интересно, что накануне развития эпизода потери сознания с клоническими судорогами пациентка активно работала в саду на жаре, что способствовало обильному потоотделению. При поступлении обращали на себя внимание дисэлектролитные нарушения:

резко сниженный уровень натрия (до 105 ммоль/л), калия (2,5 ммоль/л), ионизированного кальция (0,98 ммоль/л), умеренная гипопропротеинемия (47 г/л). Исклучалось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — по данным компьютерной томографии (КТ) — ангиографии головного мозга от 12.08.2019 г.: убедительных данных за ОНМК на момент исследования не выявлено; КТ-признаков стенозов, окклюзий интракраниальных артерий, аневризматического расширения и артериовенозной мальформации (АВМ) не выявлено. Больной проводили коррекцию дисэлектролитных нарушений, в результате чего уровень натрия через 1 сутки после поступления был 121 ммоль/л, в дальнейшем нормализация до 139 ммоль/л. Пациентка пришла в сознание на 2-е сутки после поступления в стационар, однако сохранялись признаки энцефалопатии, проявляющиеся когнитивным снижением, тем не менее она была способна к самообслуживанию. Для исключения онкопатологии как причины дисэлектролитных нарушений проводили ряд обследований: рентгенографию органов грудной клетки, КТ и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). По данным КТ было выявлено гиподенсное образование левого надпочечника 10×8 мм, гормонпродукция которого не уточнялась.

Для выяснения причин дисэлектролитных нарушений, определения гормонпродукции образования в надпочечнике пациентка была переведена в эндокринное отделение ЛОКБ. При поступлении значимых нарушений электролитного баланса не выявлено: натрий — 134 ммоль/л, калий — 3,8 ммоль/л, ионизированный кальций — 1,22 ммоль/л. За время госпитализации были исключены патология щитовидной железы (свободный Т3 (СТ3) — 3,29 пмоль/л, свободный Т4 (СТ4) — 16,50 пмоль/л, тиреотропный гормон (ТТГ) — 2,74 мМЕ/мл), первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (адренкортикотропный гормон (АКТГ) — 13,2 пг/мл, кортизол — 381,0 нмоль/л, альдостерон — 160,8 пг/мл, ренин — 110,94 пг/мл, что было расценено как компенсаторный механизм в ответ на гипонатриемию), патология паращитовидной железы (паратгормон — 45,60 пг/мл), онкопатология — показатели онкомаркеров в норме (раково-эмбриональный антиген — 2,39 нг/мл, СА 19-9 — 4,93 Ед./мл). В период госпитализации (спустя 10 дней от эпизода потери сознания с клоническими судорогами) у пациентки развились дизартрия и дисфагия. Была осмотрена неврологом. В неврологическом статусе обращали на себя внимание когнитивное снижение, грубая дизартрия вплоть до анартрии, тяжелая дисфагия, повышение мышечного тонуса по смешанному типу, центральный тетрапарез до 4б, динамическая и статико-локомоторная атаксия, яркий рефлекс Бабинского с двух сторон, лево-

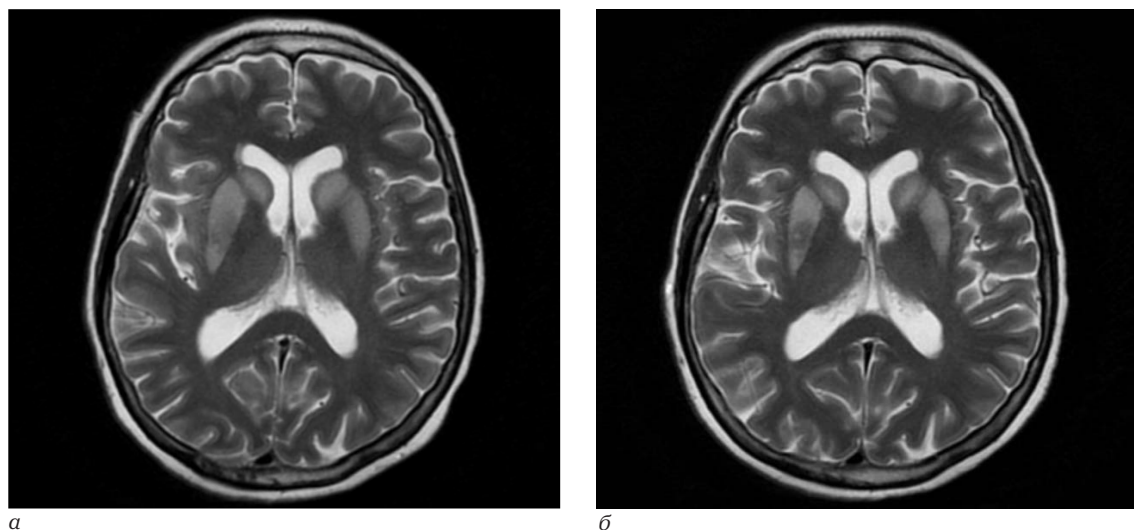


Рис. 1. Сравнение МРТ головного мозга без контрастирования от 27.08.2019 г. (а) и 06.09.2019 г. (б): на аксиальном срезе T2 Propeller наблюдается повышение интенсивности МР-сигнала от скорлупы чечевицеобразных ядер, более выраженное слева

Fig. 1. Comparison of non-contrast MRI of the brain dated 27.08.2019 (a) and 06.09.2019 (b): on axial section T2 Propeller, there is an enhancement of MR-signal from putamen of nucleus lentiformis, more distinctly left side

сторонняя гемигипестезия лица. Для исключения бульбарной формы миастении была выполнена прозерина проба с положительным эффектом (через 30 мин после введения 1,0 мл прозерина подкожно пациентка начала глотать), однако, по результатам электронейромиографии (ЭНМГ) от 27.08.2019 г., данных, свидетельствующих о нарушении надежности нервно-мышечной передачи, не выявлено. Феномен декремента и инкремента отсутствует. Данных за изменения первично-мышечного характера не получено. Электромиографические признаки поражения на уровне ядер и (или) моторных волокон тройничного нерва с двух сторон. Умеренно выраженные изменения в зоне иннервации подъязычного нерва. Данных за гиперплазию вилочковой железы/тимому по результатам КТ органов грудной клетки от 27.08.2019 г. не получено.

Для подтверждения/исключения осмотического демиелинизирующего синдрома была выполнена МРТ головного мозга от 27.08.2019 г.: определяется симметричное повышение интенсивности МР-сигнала на T2 ВИ от чечевицеобразных и хвостатых ядер с обеих сторон без снижения ADC (рис. 1 – 4); в субкортикальных отделах обоих полушарий головного мозга определяются единичные мелкие очаги глиоза сосудистого генеза; гипофиз в размерах не увеличен; минимальные изменения в области моста в виде повышения интенсивности МР-сигнала на T2 ВИ (рис. 3); патологических объемных образований в головном мозге не обнаружено. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была переведена в неврологическое отделение. В неврологическом статусе было выявлено: когнитивное снижение, насильственный смех, яркий хоботковый рефлекс, рефлекс Маринеску – Радовича, хватательный рефлекс с двух сторон, гипомимия, брадикинезия, нижний центральный

парапарез до 4б в проксимальных отделах, динамическая и статико-локомоторная атаксия, умеренные проявления дизартрии и дисфагии. В связи с положительной прозериновой пробой *ex juvantibus* был назначен пиридостигмина бромид 60 мг 1 таблетка 3 р./сутки, однако состояние пациентки не улучшилось. Ввиду этого препарат был отменен, а предварительным диагнозом, учитывая данные анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований, стал «Экстрапонтинный миелолиз». Контрольная МРТ головного мозга от 06.09.2019 г. выявила более отчетливое повышение интенсивности МР-сигнала на T2 ВИ в центральном отделе Варолиевого моста (рис. 3), а также небольшое уменьшение объема участков измененного МР-сигнала в базальных ганглиях с обеих сторон (рис. 1 – 4). Таким образом, был сформулирован заключительный диагноз: «Центральный понтинный и экстрапонтинный миелолиз». Эндокринная патология как причина развившейся гипонатриемии была исключена по повторным результатам гормональной диагностики от 06.09.2019 г. (альдостерон — 17,7 пг/мл, ренин — 6,41 пг/мл в положении лежа).

Пациентка получала инфузионную терапию (поляризующую смесь: KCl 7,5 % — 30 мл + инсулин 5 Ед. + глюкоза 5 % — 400 мл + MgSO₄ 25 % — 10 мл), витамины группы В (витамин B6 — 2,0 мл, витамин B1 — 2,0 мл в/м через день), ноотропный препарат 10 мл на 0,9 % NaCl 250 мл в/в № 10, ежедневно занималась с логопедом, на фоне чего отмечалась значительная положительная динамика в виде уменьшения дизартрии и дисфагии. Спустя 3 месяца после выписки при осмотре пациентки обращает на себя внимание легкая дизартрия и амиостатический синдром с незначительным паркинсоническим тремором обеих рук, а также син-

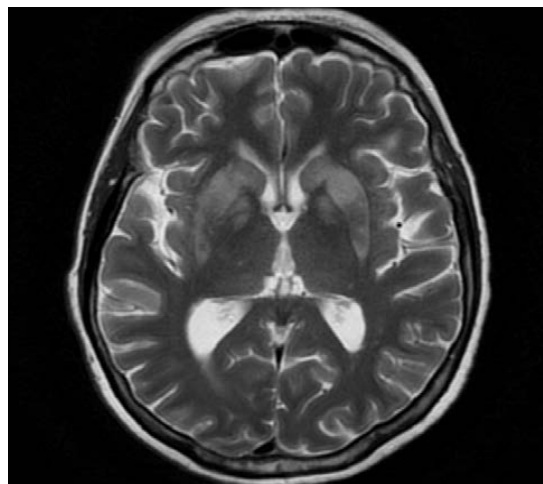
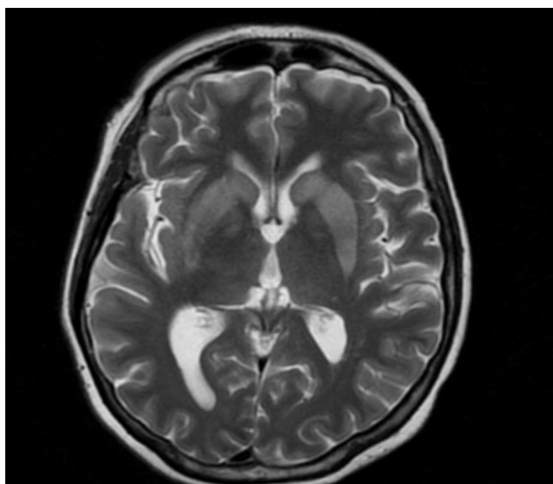


Рис. 2. На аксиальном срезе T2 Propeller от 06.09.2019 г. становится отчетливее видна симметричность процесса
Fig. 2. On axial section T2 Propeller from 06.09.2019, the process becomes more symmetrical



Рис. 3. На аксиальном срезе T2 Propeller отмечается повышение интенсивности МР-сигнала в области центрального отдела Варолиева моста, более интенсивно от 06.09.2019 г.
Fig. 3. On axial section T2 Propeller, there is an enhancement of MR-signal from central part of pons, more intensive from 06.09.2019

дром беспокойных ног. Данная симптоматика отчетливо уменьшилась после приема Пирибедила.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенностью данного случая является то, что именно сочетание трех отдельных факторов (длительная бессолевая диета, неконтролируемый прием диуретиков, повышенное потоотделение) привело к развитию хронической гипонатриемии и, как следствие, быстрой терапии данного состояния — сочетание центрального понтинного и экстрапонтинного миелинолиза. Самые же частые причины хронической гипонатриемии (истощение, алкоголизм, выраженная дегидратация вследствие длительной диареи, рвоты, заболевания печени, состояния после трансплантации печени, ожоговая болезнь) были исключены. Заставила также усомниться в диагнозе положительная прозерина-проба, в результате которой у пациентки временно уменьшились проявления

дисфагии и дисфонии. Однако анамнез, клиническая картина, неврологический статус, характерные изменения на МРТ с интервалом в 9 дней, данные ЭНМГ, позволившие исключить бульбарную форму миастении, подтвердили диагноз «Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз».

В заключение следует обратить внимание на рост заболеваемости данной нозологии — только на базе ЛОКБ за 2 месяца было выявлено 2 случая осмотической демиелинизации, что не может не навести на мысль о серьезной необходимости строгого соблюдения стандартов коррекции дисэлектролитных нарушений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

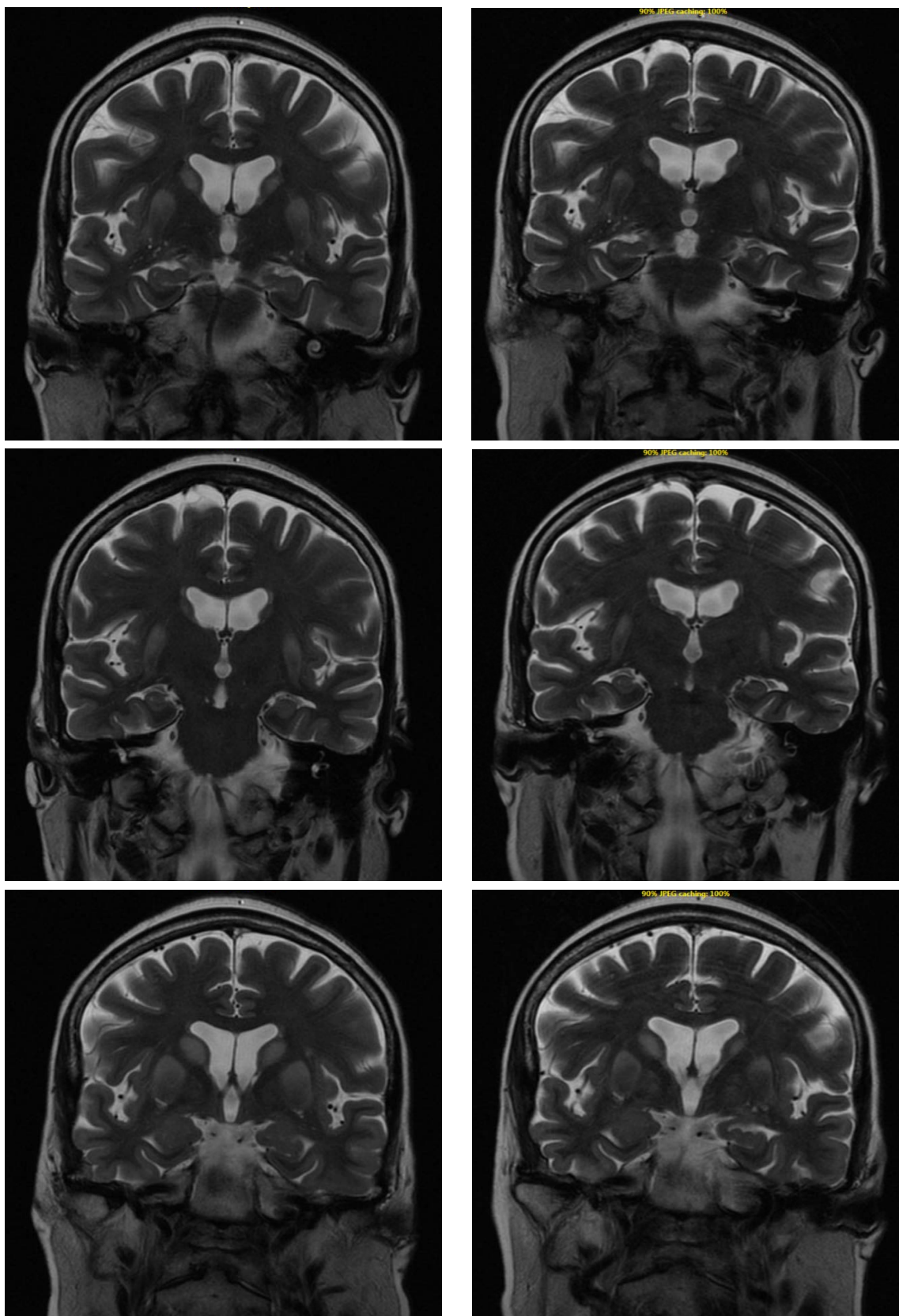


Рис. 4. Cor T2 frFSE . На коронарных срезах T2 frFSE отмечаются признаки симметричного повреждения базальных ганглиев, однако при сравнении двух МРТ от 27.08.2019 г. и 06.09.2019 г. обращает на себя внимание небольшое уменьшение объема участков измененного МР-сигнала в базальных ганглиях с обеих сторон

Fig. 4. Cor T2 frFSE. On coronal section T2 frFSE, there are signs of symmetrical damage of basal nuclei, however, by comparing two of them from 27.08.2019 and 06.09.2019, there is a small reduction of volume of enhancement of MR-signal in basal nuclei from two sides

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams R. D., Victor M., Mancall E. L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients // *AMA Arch Neurol Psychiatry*. – 1959. – № 81 (2). – P. 154–172.
2. Crivellin C., Cagnin A., Manara R. et al. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a single-center study // *Transplantation*. – 2015. – № 99 (6). – P. 1257–1264. Doi: 10.1097/TP.0000000000000496.
3. Karp B. I., Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia // *Medicine (Baltimore)*. – 1993. – № 72 (6). – P. 359–373.
4. Laureno R., Karp B. I. Myelinolysis after correction of hyponatremia // *Ann Intern Med*. – 1997. – № 126 (1). – P. 57–62. Doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00008.
5. Singh T. D., Fugate J. E., Rabinstein A. A. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review // *Eur. J. Neurol*. – 2014. – № 21 (12). – P. 1443–1450. Doi: 10.1111/ene.12571.
6. Singh N., Yu V. L., Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management // *Medicine (Baltimore)*. – 1994. – № 73 (2). – P. 110–118. Doi: 10.1097/00005792-199403000-00004.
7. Martin R. J. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – № 75 (Suppl. 3: iii22–iii28). Doi: 10.1136/jnnp.2004.045906.
8. DeWitt L. D., Buonanno F. S., Kistler J. P. et al. Central pontine myelinolysis: demonstration by nuclear magnetic resonance // *Neurology*. – 1984. – № 34 (5). – P. 570–576. Doi: 10.1212/wnl.34.5.570.

Информация об авторах

Шевелева Екатерина Максимовна, ординатор 2-го года обучения кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8380-4471; **Заславский Леонид Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); зав. отделением неврологии, Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9912-1512; **Ковеленов Александр Геннадьевич**, врач-рентгенолог отделения МРТ, Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург, Россия); **Скорнякова Евгения Алексеевна**, врач-невролог отделения неврологии, Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4444-4370.

Information about authors

Sheveleva Ekaterina M., 2-year Resident of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8380-4471; **Zaslavskii Leonid G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Head of the Department of Neurology, Leningrad Regional Clinical Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9912-1512; **Kovelenov Alexander G.**, Radiologist of the MRI Department, Leningrad Regional Clinical Hospital (Saint Petersburg, Russia); **Skornikova Evgeniia A.**, Neurologist of the Department of Neurology, Leningrad Regional Clinical Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4444-4370.

9. Graff-Radford J., Fugate J. E., Kaufmann T. J. et al. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome // *Mayo Clin Proc*. – 2011. – № 86 (11). – P. 1063–1067. Doi: 10.4065/mcp.2011.0239.

10. Central pontine myelinolysis, an update / S. Kumar, M. Fowler, E. Gonzalez-Toledo, S. L. Jaffe // *Neurol. Res.* – 2006. – № 28 (3). – P. 360–366. Doi: 10.1179/016164106X110346.

REFERENCES

1. Adams R. D., Victor M., Mancall E. L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Feb;81(2):154–172.
2. Crivellin C., Cagnin A., Manara R., Boccagni P., Cillo U., Feltracco P. et al. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a single-center study. *Transplantation*. 2015 Jun;99(6):1257–1264. Doi: 10.1097/TP.0000000000000496.
3. Karp B. I., Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Nov;72(6):359–373.
4. Laureno R., Karp B. I. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):57–62. Doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00008.
5. Singh T. D., Fugate J. E., Rabinstein A. A. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014 Dec;21(12):1443–1450. Doi: 10.1111/ene.12571.
6. Singh N., Yu V. L., Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Mar;73(2):110–118. Doi: 10.1097/00005792-199403000-00004.
7. Martin R. J. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Sep;75 Suppl 3:iii22–iii28. Doi: 10.1136/jnnp.2004.045906.
8. DeWitt L. D., Buonanno F. S., Kistler J. P. et al. Central pontine myelinolysis: demonstration by nuclear magnetic resonance. *Neurology*. 1984 May;34(5):570–576. Doi: 10.1212/wnl.34.5.570.
9. Graff-Radford J., Fugate J. E., Kaufmann T. J., Mandrekar J. N., Rabinstein A. A. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1063–1067. Doi: 10.4065/mcp.2011.0239.
10. Kumar S., Fowler M., Gonzalez-Toledo E., Jaffe S. L. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res*. 2006 Apr;28(3):360–366. Doi: 10.1179/016164106X110346.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов (250–750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНБ: eLibrary.ru.

- **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

- **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

- **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

- **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

- тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

- диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

- **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, при-
слагаемой в редакцию журнала.

- **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

- **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

- **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

- **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

• **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be standed before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

• **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

• **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

• **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

• **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // *The Scientific Notes of Pavlov University*. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.

Подписано в печать 15.09.2020 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10,75. Тираж 1000 экз. № 119/20.

РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2020