



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. XXVIII • № 2 • 2021

SAINT PETERSBURG
2021

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 XXVIII · № 2 · 2021

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2021

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, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

Незнов 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

Обзоры и лекции

Супрунович А. А., Бедров А. Я., Врабий А. А., Моисеев А. А., Байкова А. В., Калмыкова Р. В., Должикова А. С. К ВОПРОСУ О КРИТИЧЕСКОМ АРТЕРИАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ	9
Кушнир Я. Б., Терещенко Н. М., Абрамова М. П., Готовчиков А. А., Полушин А. Ю., Краснов В. С. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы и собственное наблюдение)	17

Оригинальные работы

Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Пыко С. А., Семернин Е. Н., Костарева А. А. АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs2305619 И rs3816527 ГЕНА ПЕНТРАКСИНА-3 (PTX3) С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 11-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ	23
Баландин А. А., Баландина И. А., Железнов Л. М. ПАРАМЕТРЫ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА И ТАЛАМУСОВ У ЖЕНЩИН-МЕЗОЦЕФАЛОВ ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ	33
Ахметзянова Э. М., Трегубенко И. А. ПСИХОЛИНГВИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УСТНОЙ И ПИСЬМЕННОЙ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (на примере автобиографических текстов)	38

В помощь практическому врачу

Гаврилова Е. А., Отт В. А., Яковлев А. А., Яковлев С. А., Смочилин А. Г. ГИГАНТСКИЕ РАСШИРЕННЫЕ ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОСТРАНСТВА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	45
---	----

Правила для авторов	52
---------------------------	----

CONTENTS

Reviews and lectures

Suprunovich A. A., Bedrov A. Ya., Vrabiy A. A., Moiseev A. A., Baykova A. V., Kalmykova R. V., Dolzhikova A. S. ON THE ISSUE OF CRITICAL ARTERIAL STENOSIS	9
Kushnir Ya. B., Tereshchenko N. M., Abramova M. P., Gotovchikov A. A., Polushin A. Yu., Krasnov V. S. EXPERIENCE OF USING RITUXIMAB IN NEUROLOGICAL PRACTICE (literature review and own observation)	17

Original papers

Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Pyko S. A., Semernin E. N., Kostareva A. A. THE INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs2305619 И rs3816527 OF THE <i>PTX3</i> GENE ON CLINICAL PROFILE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: RESULTS OF A 11-YEARS FOLLOW-UP	23
Balandin A. A., Balandina I. A., Zheleznov L. M. PARAMETERS OF THE CORPUS CALLOSUM AND THALAMUSES IN MESOCEPHALIC WOMEN OF THE SECOND PERIOD OF MATURE AGE ACCORDING TO MRI DATA	33
Akhmetzyanova E. M., Tregubenko I. A. PSYCHOLINGUISTIC ANALYSIS OF ORAL AND WRITTEN SPEECH IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIC SPECTRUM DISORDERS (on the example of autobiographical texts)	38

Practical guidelines

Gavrilova E. A., Ott V. A., Yakovlev A. A., Yakovlev S. A., Smochilin A. G. GIANT EXPANDED PERIVASCULAR SPACES: LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE	45
--	----

Regulations for authors	52
-------------------------------	----



© CC BY Коллектив авторов, 2021
УДК 616.13-007.271-036.81
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-9-16

**А. А. Супрунович*, А. Я. Бедров, А. А. Врабий, А. А. Моисеев, А. В. Байкова,
Р. В. Калмыкова, А. С. Должикова**

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 КРИТИЧЕСКОМ АРТЕРИАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Поступила в редакцию 03.06.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1-е место среди причин смерти во всем мире. Основной вклад в структуру смертности от ССЗ вносит атеросклероз. Показания к хирургическому лечению пациентов с заболеваниями, вызванными атеросклеротическим сужением артерий, выставляются с учетом степени их стеноза. На протяжении многих лет «золотым стандартом» обследования пациентов с ССЗ считается ангиография. Множественные исследования, проведенные за последние несколько десятков лет, выявили слабую сторону этого метода в оценке значимости пограничных стенозов. Поэтому для анализа таких изменений были введены функциональные тесты, уточняющие показания к хирургическому вмешательству. В настоящее время определены критерии значимости сужения подвздошных, почечных и коронарных артерий. Значимость стенозов артерий, кровоснабжающих головной мозг и кишечник, до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: критический стеноз, гемодинамически значимый стеноз, ишемия, атеросклероз, ангиография, функциональная нагрузка

Для цитирования: Супрунович А. А., Бедров А. Я., Врабий А. А., Моисеев А. А., Байкова А. В., Калмыкова Р. В., Должикова А. С. К вопросу о критическом артериальном стенозе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(2):9–16. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-9-16.

* **Автор для связи:** Андрей Александрович Супрунович, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: doctoras@mail.ru.

**Andrei A. Suprunovich*, Aleksandr Ya. Bedrov, Andrei A. Vrabiy, Aleksei A. Moiseev,
Anna V. Baykova, Ruzana V. Kalmykova, Aleksandra S. Dolzhikova**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ON THE ISSUE OF CRITICAL ARTERIAL STENOSIS

Received 03.06.2021; accepted 09.08.2021

Summary

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. The main contribution to the structure of mortality from CVD is made by atherosclerosis. Indications for surgical treatment of patients with diseases caused by atherosclerotic lesions of the arteries are set taking into account the degree of their stenosis. Angiography has been considered the gold standard for screening patients with CVD for many years. Numerous studies carried out over the past several decades have revealed the weak side of this method in assessing the significance of borderline stenosis. Therefore, to analyze such changes, functional tests were introduced to clarify the indications for surgical intervention. Currently, criteria for the significance of stenosis of the iliac, renal and coronary arteries have been determined. The significance of stenosis of the arteries supplying the brain and intestines is still a matter of debate and requires further study.

Keywords: critical stenosis, hemodynamically significant stenosis, ischemia, atherosclerosis, angiography, functional test

For citation: Suprunovich A. A., Bedrov A. Ya., Vrabiy A. A., Moiseev A. A., Baykova A. V., Kalmykova R. V., Dolzhikova A. S. On the issue of critical arterial stenosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):9–16. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-1-9-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1-е место среди причин смерти во всем мире. В Европе от ССЗ ежегодно умирают около 4 млн человек, что составляет 46 % от всех смертей. В России доля ССЗ среди общих причин смертности населения составляет 57 %. Согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число смертей от ССЗ может увеличиться в 1,5 раза [1–3].

Основной вклад в смертность от ССЗ вносят различные проявления атеросклероза, клинкоморфологическими формами которого являются поражения аорты, коронарных артерий, артерий головного мозга, почек, кишечника и нижних конечностей. Части пациентов с атеросклерозом может потребоваться хирургическое лечение. Насколько выраженными должны быть изменения в артериальном сосуде для принятия решения об операции? В лексиконе врачей для этого используется такое понятие, как «критический стеноз».

ПОНЯТИЕ «КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ»

Первые работы, посвященные вопросу соответствия степени стеноза и вызванных им изменений кровотока, датируются первой половиной XX в. В 1938 г. F. C. Mann et al. [4] описали, что постепенное уменьшение просвета артерии сначала не вызывает падения объемного кровотока, но, как только оно приближалось к определенному значению, которое было названо «критический стеноз», следующее, даже небольшое увеличение сужения, приводило к резкому падению потока.

В 1963 г. A. G. May et al. [5, 6] установили, что значение критического стеноза, определяемое как отношение диаметра или площади сечения суженного участка к исходной величине, зависит от объемной скорости кровотока, поступающего к исследуемой артерии, от периферического сопротивления в ее дистальном русле и от протяженности стенозированной сегмента. Они продемонстрировали, что симпатэктомию или физические упражнения изменяют значение критического стеноза для данной артерии, связав это с увеличением объемной скорости крови, вторичным по отношению к снижению периферического сосудистого сопротивления. Также авторы отметили прямую связь между изменением объемной скорости кровотока через стенозированную артерию и градиентом артериального давления в зоне стеноза при изменении его значения. Эта же зависимость была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях D. A. Killen et al. в 1968 г. [7], а позднее D. P. Flanigan et al. в 1977 г. [8]. В 1979 г. W. S. Moore et al. [9] также показали, что в артериях с низким периферическим сопротивлением критическое падение давления вызывается меньшим по степени стенозом, в сравнении с артериями с высоким сопротивлением. В 1993 г. M. A. Helal

et al. [10] установили, что критическое значение артериального стеноза не может быть определено только как степень сужения относительно исходного размера сосуда. Оно прямо пропорционально площади поперечного сечения потока и обратно пропорционально объемной его скорости.

Множественные экспериментальные работы второй половины прошлого века подтвердили существование так называемого «критического стеноза» и показали, что его значение напрямую зависит от функционального состояния органа. Тем самым исследователи показали, что роль ангиографии в определении функционального значения любого артериального стеноза ограничена. Для более эффективной оценки необходимы количественные измерения градиента давления и объемного кровотока, при этом не только в состоянии покоя, но и в условиях, требующих увеличения потока, таких как физические упражнения, медикаментозная или реактивная гиперемия.

ПОНЯТИЕ «РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРЕМИЯ»

Реактивная гиперемия — это временное усиление кровотока в органе, которое происходит после короткого периода ишемии. Считается, что впервые этот термин ввел A. Bier в 1897 г. [11], а первое зарегистрированное в 1872 г. наблюдение этого явления приписывают J. F. Cohnheim [12].

Реактивная гиперемия может возникать по двум механизмам — метаболическому и миогенному. Согласно первому, в период окклюзии гипоксия тканей и накопление вазодилатирующих метаболитов расширяют артериолы и снижают сопротивление сосудов. После прекращения окклюзии перфузионное давление восстанавливается, и кровоток выражено увеличивается из-за снижения сопротивления сосудов, возникает гиперемия. По миогенному механизму снижение давления в артериоле ниже места окклюзии снижает степень растяжения сосуда, гладкомышечные клетки расслабляются, и это приводит к увеличению кровотока [13].

В целом способность органа к реактивной гиперемии соответствует способности органа проявлять ауторегуляцию на фоне, например, нагрузки, поэтому ее можно использовать для определения функциональных возможностей периферического артериального русла.

КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Проведенные в 70-е гг. прошлого века исследования кровотока по коронарным артериям с оценкой потока не только в покое, но и при реактивной гиперемии показали разброс по значению критического стеноза в покое в пределах от 60 до 85 % по диаметру [14–16]. Возникла необходимость в показателе, определяющем функциональное состояние стеноза, и в середине 90-х гг. прошлого

века было введено понятие «фракционный резерв кровотока» (ФРК). ФРК — это соотношение среднего давления в коронарной артерии дистальнее места сужения и соответствующего показателя в аорте, измеренных на фоне максимального кровотока во время медикаментозной гиперемии (введения вазодилататоров в коронарное русло). При проспективном изучении отдаленных результатов наблюдения пациентов с различной степенью поражения коронарного русла было установлено, что риск развития острой ишемии у пациентов с ФРК менее 0,75 был значимо выше. Точность применения этого показателя составила 93 % (чувствительность составила 88 %, а специфичность — 100 %) [17–20].

Введение вазодилататоров для создания гиперемии и измерения ФРК увеличивает время и стоимость исследования, а также повышает риск развития осложнений. Это стало причиной внедрения в практику метода определения моментального резерва кровотока (МРК), который основан на оценке давления в «безволновой» период диастолы [21].

Показатели ФРК и МРК легли в основу функциональной оценки степени стеноза и зафиксированы в клинических рекомендациях как Европейской (ESC), так и Американской (ACC/AHA) ассоциаций кардиологов, а также Общества американских специалистов в области интервенционной диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов (SCAI). Согласно последним рекомендациям ESC, гемодинамически значимым считается стеноз коронарной артерии >90 % по диаметру. Также значимым считается стеноз ≤ 90 % при $\text{ФРК} \leq 0,8$ или $\text{МРК} \leq 0,89$ [22]. Согласно ACC/AHA и SCAI, стеноз можно трактовать как анатомически значимый (≥ 50 % по диаметру левой коронарной артерии или ≥ 70 % по диаметру в случае других артерий) и функционально значимый ($\text{ФРК} \leq 0,8$) [23].

КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Как и в случае коронарных артерий, экспериментальные исследования второй половины XX в. показали широкий разброс значений критического стеноза почечной артерии (от 55 до 85 % по диаметру) [6, 24, 25]. Отличительной особенностью регуляции кровоснабжения почки является существование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обеспечивающей постоянное перфузионное давление в органе. В начале XXI в. было установлено, что высвобождение ренина происходит только при снижении давления дистальнее стеноза на 10–20 % от исходного, что соответствует градиенту систолического давления не менее 20 мм рт. ст. и значению критического стеноза в 70–80 % [26–28]. Данные согласуются с исследованием F. Mangiacapra et al. [29], установивших, что контроль артериальной гипертензии значимо улучшается после реваскуляризации

почки при градиенте систолического давления в зоне стеноза более 20 мм рт. ст., при меньшем градиенте хирургическое лечение такого результата не давало.

В настоящее время совместные рекомендации ACC/AHA, SCAI, обществ интервенционной радиологии (SIR) и сосудистой медицины (SVM), выпущенные в 2018 г., определяют значимый стеноз почечной артерии на основании ангиографии только в том случае, если степень сужения ≥ 70 % по диаметру. Стеноз < 50 % по диаметру считается незначимым. Сужение диаметра ≥ 50 %, но ≤ 69 % требует выполнения прямой манометрии с функциональными тестами. Градиент систолического давления ≥ 20 мм рт. ст., или среднего давления ≥ 10 мм рт. ст., или почечный ФРК $\leq 0,8$ относят такой стеноз к значимым.

Согласно ESC (2017), значимым можно считать стеноз при градиенте систолического давления > 20 мм рт. ст. и (или) соотношении систолического давления за стенозом к давлению в аорте $< 0,9$ [30, 31].

КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ АРТЕРИЙ ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА

В 1979 г. J. Eric Udoff et al. [32] на основании сравнительного анализа данных аортоангиографического обследования и прямой катетерной манометрии установили, что у большинства пациентов в покое градиент давления в зоне стеноза подвздошной артерии > 75 % по диаметру был более 20 мм рт. ст. Стенозы менее 50 % таких значений не давали, а стенозы от 50 до 75 % демонстрировали их широкий разброс. В последней группе применение вазодилататоров повышало разницу давлений, при этом у части пациентов незначимый градиент становился значимым.

Представления по данному вопросу не изменились за прошедшие 40 лет. ACC/AHA и SCAI также рекомендуют использование прямой манометрии для оценки функциональной степени стеноза, особенно в случае пограничных его значений (50–75 %), полученных при ангиографии [33, 34].

КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Система артерий, кровоснабжающих головной мозг, за счет наличия внутри- и внесистемных анастомозов осложняет определение значения критического стеноза.

В своей экспериментальной работе в 1970 г. B. Eklöf и S. I. Schwartz [35] показали, что значение критического стеноза внутренней сонной артерии может меняться в пределах от 72 до 90 % по площади в зависимости от проходимости или окклюзии других брахиоцефальных артерий.

Большие системные обзоры руководств и статей по диагностике и лечению стенозов сонных артерий определяют критический стеноз от

исследования к исследованию, варьируя степень от 50 до 70 % по диаметру [36, 37].

Метаанализ крупнейших европейских и американских исследований стенотического поражения сонных артерий ESCT и NASCET показал, что выполнение каротидной эндактерэктомии не повлияло на риск инсульта у пациентов с симптомными стенозами 30–49 % по диаметру, но привело к небольшому его снижению у пациентов со стенозом 50–69 % и было высокоэффективно у пациентов со стенозом 70–99 %. Что же касается пациентов с асимптомным поражением сонных артерий, то убедительного и явного преимущества хирургического лечения перед консервативным вне зависимости от объема поражения проведенные исследования не показали [38].

КРИТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Поражение артерий желудочно-кишечного тракта часто не дает отчетливой клинической картины, а убедительных и достоверных функциональных тестов, подтверждающих ишемию органов пищеварения, до сих пор нет, поэтому единого мнения о критерии, определяющем критический стеноз, нет.

Отдельные авторы рекомендуют использовать для оценки значимости сужения прямую катетерную манометрию. Градиент систолического артериального давления ≥ 20 мм рт. ст. или среднего ≥ 10 мм рт. ст. в сочетании со стенозированием просвета ≥ 50 % по диаметру могут быть использованы для определения критического стеноза [39–43]. Существуют работы [44], в которых используется отношение артериального давления за стенозом к давлению в аорте, при этом использование вазодилататоров улучшает прогностическую ценность исследования.

Таким образом, определение клинически значимого стеноза мезентериальных артерий требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изученных литературных данных показал, что критический артериальный стеноз у части пациентов не может быть определен однозначно на основании данных только ангиографического исследования. Прямое измерение градиента давления в зоне стеноза, в том числе с использованием медикаментозной гиперемии, позволяет более достоверно определить значимость поражения и тем самым уточнить показания к хирургическому лечению.

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.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), грант № 20-65-47018.

Financing

The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (RGNF), grant № 20-65-47018.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. URL: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (дата обращения: 22.02.2021).
2. Российский статистический ежегодник // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (дата обращения: 22.02.2021).
3. The Atlas of Heart Disease and Stroke / J. Mackay, G. A. Mensah, S. Mendis, K. Greenlund // World Health Organization. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/ (дата обращения: 22.02.2021).
4. Effect on blood flow of decreasing lumen of blood vessel / F. C. Mann, J. F. Herrick, H. E. Essex, E. J. Baltes // *Surgery*. – 1938. – № 4. – P. 249–252.
5. May A. G., DeWeese J. A., Rob C. G. Hemodynamic effects of arterial stenosis // *Surgery*. – 1963. – Vol. 53, № 4. – P. 513–524.
6. Critical arterial stenosis / A. G. May, L. Van de Berg, J. A. DeWeese, C. G. Rob // *Surgery*. – 1963. – Vol. 54, № 1. – P. 250–259.
7. Killen D. A., Oh S. U. Quantitation of the severity of arterial stenosis by pressure gradient measurement // *Amer. Surg.* – 1968. – Vol. 34, № 5. – P. 341–349.
8. Flanagan D. P., Tullis J. P., Streeter V. L. et al. Multiple subcritical arterial stenoses: effect on poststenotic pressure and flow // *Ann Surg.* – 1977. – Vol. 186, № 5. – P. 663–668. Doi: 10.1097/0000658-197711000-00020.
9. Moore W. S., Malone J. M. Effect of flow rate and vessel calibre on critical arterial stenosis // *J. Surg. Res.* – 1979. – Vol. 26, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1016/0022-4804(79)90071-4.
10. Helal M. A., Watts K. C., Marble A. E. Haemodynamic model of a unilateral iliac stenosis with an aortoiliac bypass // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 1993. – Vol. 31, № 6. – P. 562–568. Doi: 10.1007/bf02441802.
11. Bier A. Die Entstehung des Collateralkreislaufs // *Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medicin.* – 1897. – Vol. 147, № 2. – P. 256–293. Doi: 10.1007/bf01882125.
12. Cohnheim J. F. Untersuchungen ueber die Embolischen Processe. – Berlin: Hirschwald, 1872. – P. 33–40.

13. Klabunde R. E. Reactive Hyperemia // Cardiovascular Physiology Concepts. URL: <https://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF006> (дата обращения: 22.02.2021).
14. Conti C. R., Pepine C. J., Feldman R. L. Angiographic Definition of Critical Coronary Artery Stenosis // Advances in Cardiology. – 1979. – Vol. 26. – P. 100–109. Doi: 10.1159/000402394.
15. Gould K. L., Lipscomb K., Hamilton G. W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve // Am. J. Cardiol. – 1974. – Vol. 33, № 1. – P. 87–94. Doi: 10.1016/0002-9149(74)90743-7.
16. Elzinga W. E., Skinner D. B. Hemodynamic characteristics of critical stenosis in canine coronary arteries // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1975. – Vol. 69, № 2. – P. 217–222. PMID: 1113539.
17. Pijls N. H., van Son J. A., Kirkeeide R. L. et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty // Circulation. – 1993. – Vol. 87, № 4. – P. 1354–1367. Doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354.
18. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J. A. et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography // Circulation. – 1994. – Vol. 89, № 3. – P. 1013–1022. Doi: 10.1161/01.cir.89.3.1013.
19. Pijls N. H., Van Gelder B., Van der Voort P. et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 11. – P. 3183–3193. Doi: 10.1161/01.cir.92.11.3183.
20. Pijls N. H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 26. – P. 1703–1708. Doi: 10.1056/NEJM199606273342604.
21. Sen S., Escaned J., Malik I. S. et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, № 15. – P. 1392–1402. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.00329.
22. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–477. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
23. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 23. – P. e574–e651. Doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
24. Imanishi M., Akabane S., Takamiya M. et al. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs // Angiology. – 1992. – Vol. 43, № 10. – P. 833–842. Doi: 10.1177/000331979204301006.
25. Simon G. What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment // Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13, № 11. – P. 1189–1193. Doi: 10.1016/s0895-7061(00)01179-1.
26. Rundback J. H., Sacks D., Kent K. C. et al. American Heart Association Councils on Cardiovascular Radiology, High Blood Pressure Research, Kidney in Cardiovascular Disease, and Clinical Cardiology; Society of Interventional Radiology FDA Device Forum Committee. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 959–974. Doi: 10.1016/s1051-0443(07)61860-0.
27. De Bruyne B., Manoharan G., Pijls N. H. et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 9. – P. 1851–1855. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.074.
28. Drieghe B., Madaric J., Sarno G. et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 517–524. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm631.
29. Mangiacapra F., Trana C., Sarno G. et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3, № 6. – P. 537–542. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957704.
30. Bailey S. R., Beckman J. A., Dao T. D. et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for Peripheral Artery Intervention // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 214–237. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.002.
31. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 763–816. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
32. Udoff E. J., Barth K. H., Harrington D. P. et al. Hemodynamic Significance of Iliac Artery Stenosis: Pressure Measurements During Angiography // Radiology. – 1979. – Vol. 132, № 2. – P. 289–293. Doi: 10.1148/132.2.289.
33. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 12. – P. e686–e725. Doi: 10.1161/cir.0000000000000470.
34. Feldman D. N., Armstrong E. J., Aronow H. D. et al. SCAI guidelines on device selection in Aorto-Iliac arterial interventions // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2020. – Vol. 96, № 4. – P. 915–929. Doi: 10.1002/ccd.28947.
35. Eklöf B., Schwartz S. I. Critical Stenosis of the Carotid Artery in the Dog // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1970. – Vol. 25, № 4. – P. 349–353. Doi: 10.3109/00365517009046215.
36. Dewese J. A., May A. G., Lipchik E. O. Anatomic and Hemodynamic Correlations in Carotid Artery Stenosis // Stroke. – 1970. – Vol. 1, № 3. – P. 149–157. Doi: 10.1161/01.str.1.3.149.
37. Jonas D. E., Feltner C., Amick H. R. et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 161, № 5. – P. 336–346. Doi: 10.7326/M14-0530.
38. Abbott A. L., Paraskevas K. I., Kakkos S. K. et al. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis // Stroke. – 2015. – Vol. 46, № 11. – P. 3288–3301. Doi: 10.1161/strokeaha.115.003390.
39. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J. et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association

for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia // *United European Gastroenterology Journal*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 371–395. Doi: 10.1177/2050640620916681.

40. Pillai A. K., Kalva S. P., Hsu S. L. et al. Quality Improvement Guidelines for Mesenteric Angioplasty and Stent Placement for the Treatment of Chronic Mesenteric Ischemia // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 642–647. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.024.

41. Aburahma A. F., Campbell J. E., Stone P. A. et al. Perioperative and late clinical outcomes of percutaneous transluminal stentings of the celiac and superior mesenteric arteries over the past decade // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1052–1061. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.082.

42. Pillai A. K., Kalva S. P., Hsu S. L. et al. Percutaneous Management of Chronic Mesenteric Ischemia: Outcomes after Intervention // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2005. – Vol. 16, № 10. – P. 1319–1325. Doi: 10.1097/01.rvi.0000171697.09811.0e.

43. Dias N. V., Acosta S., Resch T. et al. Mid-term outcome of endovascular revascularization for chronic mesenteric ischaemia // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 97, № 2. – P. 195–201. Doi: 10.1002/bjs.6819.

44. Van Dijk L. J. D., Terlouw L. G., Van Noord D. et al. Endovascular Pressure Measurements to Assess the Functional Severity of Mesenteric Arterial Stenoses // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 430–437. Doi: 10.1016/j.jvir.2019.10.019.

REFERENCES

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. Available at: <http://www.ehn-heart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (accessed: 22.02.2021).

2. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik // Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (accessed: 22.02.2021).

3. Mackay J., Mensah G. A., Mendis S., Greenlund K. The Atlas of Heart Disease and Stroke // World Health Organization. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/ (accessed: 22.02.2021).

4. Mann F. C., Herrick J. F., Essex H. E., Baldes E. J. Effect on blood flow of decreasing lumen of blood vessel // *Surgery*. 1938;(4):249–252.

5. May A. G., DeWeese J. A., Rob C. G. Hemodynamic effects of arterial stenosis // *Surgery*. 1963;53(4):513–524.

6. May A. G., Van de Berg L., DeWeese J. A., Rob C. G. Critical arterial stenosis // *Surgery*. 1963;54(1):250–259.

7. Killen D. A., Oh S. U. Quantitation of the severity of arterial stenosis by pressure gradient measurement // *Amer. Surg.* 1968;34(5):341–349.

8. Flanigan D. P., Tullis J. P., Streeter V. L., Whitehouse W. M. Jr., Fry W. J., Stanley J. C. Multiple subcritical arterial stenoses: effect on poststenotic pressure and flow // *Ann Surg.* 1977; 186(5):663–668. Doi: 10.1097/00000658-197711000-00020.

9. Moore W. S., Malone J. M. Effect of flow rate and vessel calibre on critical arterial stenosis // *J Surg Res.* 1979;26(1):1–9. Doi: 10.1016/0022-4804(79)90071-4.

10. Helal M. A., Watts K. C., Marble A. E. Haemodynamic model of a unilateral iliac stenosis with an aortoiliac bypass //

Med. Biol. Eng. Comput. 1993;31(6):562–568. Doi: 10.1007/bf02441802.

11. Bier A. Die Entstehung des Collateralkreislaufs // *Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medicin.* 1897;147(2):256–293. Doi: 10.1007/bf01882125.

12. Cohnheim J. F. Untersuchungen ueber die Embolischen Processe. Berlin: Hirschwald, 1872:33–40.

13. Klabunde R. E. Reactive Hyperemia // *Cardiovascular Physiology Concepts*. Available at: <https://www.cvphysiology.com/Blood/20Flow/BF006> (accessed: 22.02.2021).

14. Conti C. R., Pepine C. J., Feldman R. L., Curry R. C., Christie L. G., Nichols W. W. Angiographic Definition of Critical Coronary Artery Stenosis // *Advances in Cardiology*. 1979;(26):100–109. Doi: 10.1159/000402394.

15. Gould K. L., Lipscomb K., Hamilton G. W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve // *Am. J. Cardiol.* 1974;33(1):87–94. Doi: 10.1016/0002-9149(74)90743-7.

16. Elzinga W. E., Skinner D. B. Hemodynamic characteristics of critical stenosis in canine coronary arteries // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975;69(2):217–222. PMID: 1113539.

17. Pijls N. H., van Son J. A., Kirkeeide R. L., De Bruyne B., Gould K. L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Circulation*. 1993;87(4):1354–1367. Doi: 10.1161/01.cir.87.4.1354.

18. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J. A., Pijls N. H., Sys S. U., Bol A., Paulus W. J., Heyndrickx G. R., Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography // *Circulation*. 1994;89(3):1013–1022. Doi: 10.1161/01.cir.89.3.1013.

19. Pijls N. H., Van Gelder B., Van der Voort P., Peels K., Bracke F. A., Bonnier H. J., el Gamal M. I. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow // *Circulation*. 1995;92(11):3183–3193. Doi: 10.1161/01.cir.92.11.3183.

20. Pijls N. H., De Bruyne B., Peels K., Van Der Voort P. H., Bonnier H. J., Bartunek J. Koolen J. J., Koolen J. J. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* 1996;334(26):1703–1708. Doi: 10.1056/NEJM199606273342604.

21. Sen S., Escaned J., Malik I. S., Mikhail G. W., Foale R. A., Mila R., Tarkin J., Petraco R., Broyd C., Jabbour R., Sethi A., Baker C. S., Bellamy M., Al-Bustami M., Hackett D., Khan M., Lefroy D., Parker K. H., Hughes A. D., Francis D. P., Di Mario C., Mayet J., Davies J. E. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(15):1392–1402. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.00329.

22. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R. F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B. J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J. J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

23. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation* 2011;124(23):E574–E651. Doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
24. Imanishi M., Akabane S., Takamiya M., Kawamura M., Matsushima Y., Kuramochi M., Omae T. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs // *Angiology*. 1992;43(10):833–842. Doi: 10.1177/000331979204301006.
25. Simon G. What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment // *Am. J. Hypertens.* 2000;13(11):1189–1193. Doi: 10.1016/s0895-7061(00)01179-1.
26. Rundback J. H., Sacks D., Kent K. C., Cooper C., Jones D., Murphy T., Rosenfield K., White C., Bettmann M., Cortell S., Puschett J., Clair D. G., Cole P. American Heart Association Councils on Cardiovascular Radiology, High Blood Pressure Research, Kidney in Cardiovascular Disease, and Clinical Cardiology; Society of Interventional Radiology FDA Device Forum Committee. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002;13(10):959–974. Doi: 10.1016/s1051-0443(07)61860-0.
27. De Bruyne B., Manoharan G., Pijls N. H., Verhamme K., Madaric J., Bartunek J., Vanderheyden M., Heyndrickx G. R. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(9):1851–1855. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.074.
28. Drieghe B., Madaric J., Sarno G., Manoharan G., Bartunek J., Heyndrickx G. R., Pijls N. H., De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements // *Eur. Heart J.* 2008;29(4):517–524. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm631.
29. Mangiacapra F., Trana C., Sarno G., Davidavicius G., Protasiewicz M., Muller O., Ntalianis A., Misonis N., Van Vlem B., Heyndrickx G. R., De Bruyne B. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010;3(6):537–542. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957704.
30. Bailey S. R., Beckman J. A., Dao T. D., Misra S., Sobieszczek P. S., White C. J., Yucel E. K. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for Peripheral Artery Intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(2):214–237. Doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.002.
31. Aboyans V., Ricco J. – B., Bartelink M. – L. E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Debus S. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *Eur. Heart J.* 2017;39(9):763–816. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
32. Udoff E. J., Barth K. H., Harrington D. P., Kaufman S. L., White R. I. Hemodynamic Significance of Iliac Artery Stenosis: Pressure Measurements During Angiography // *Radiology*. 1979;132(2):289–293. Doi: 10.1148/132.2.289.
33. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., Barshes N. R., Corriere M. A., Drachman D. E., Walsh M. E. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2017;135(12):e686–e725. Doi: 10.1161/cir.0000000000000470.
34. Feldman D. N., Armstrong E. J., Aronow H. D., Banerjee S., Díaz-Sandoval L. J., Jaff M. R., White C. J. SCAI guidelines on device selection in Aorto-Iliac arterial interventions // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2020;96(4):915–929. Doi: 10.1002/ccd.28947.
35. Eklöf B., Schwartz S. I. Critical Stenosis of the Carotid Artery in the Dog // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1970;25(4):349–353. Doi: 10.3109/00365517009046215.
36. Dewese J. A., May A. G., Lipchik E. O. Anatomic and Hemodynamic Correlations in Carotid Artery Stenosis // *Stroke*. 1970;1(3):149–157. Doi: 10.1161/01.str.1.3.149.
37. Jonas D. E., Feltner C., Amick H. R., Sheridan S., Zheng Z.-J., Watford D. J., Carter J. L., Rowe C. J., Harris R. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U. S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2014;161(5):336–346. Doi: 10.7326/M14-0530.
38. Abbott A. L., Paraskevas K. I., Kakkos S. K., Gollidge J., Eckstein H.-H., Diaz-Sandoval L. J., Ringleb P. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid Stenosis // *Stroke*. 2015;46(11):3288–3301. Doi: 10.1161/strokeaha.115.003390.
39. Terlouw L. G., Moelker A., Abrahamsen J., Acosta S., Bakker O. J., Baumgartner I., Bruno M. J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia // *United European Gastroenterology Journal*. 2020;8(4):371–395. Doi: 10.1177/2050640620916681.
40. Pillai A. K., Kalva S. P., Hsu S. L., Walker T. G., Silberzweig J. E., Annamalai G., Nikolic B. Quality Improvement Guidelines for Mesenteric Angioplasty and Stent Placement for the Treatment of Chronic Mesenteric Ischemia // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2018;29(5):642–647. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.024.
41. Aburahma A. F., Campbell J. E., Stone P. A., Hass S. M., Mousa A. Y., Srivastava M., Keiffer T. Perioperative and late clinical outcomes of percutaneous transluminal stentings of the celiac and superior mesenteric arteries over the past decade // *J. Vasc. Surg.* 2013;57(4):1052–1061. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.082.
42. Pillai A. K., Kalva S. P., Hsu S. L., Walker T. G., Silberzweig J. E., Annamalai G., Nikolic B. Percutaneous Management of Chronic Mesenteric Ischemia: Outcomes after Intervention // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2005;16(10):1319–1325. Doi: 10.1097/01.rvi.0000171697.09811.0e.
43. Dias N. V., Acosta S., Resch T., Sonesson B., Alhadad A., Malina M., Ivancev K. Mid-term outcome of endovascular revascularization for chronic mesenteric ischaemia // *Br. J. Surg.* 2009;97(2):195–201. Doi: 10.1002/bjs.6819.
44. Van Dijk L. J. D., Terlouw L. G., Van Noord D., Bijdevaate D. C., Bruno M. J., Moelker A. Endovascular Pressure Measurements to Assess the Functional Severity of Mesenteric Arterial Stenoses // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020;31(3):430–437. Doi: 10.1016/j.jvir.2019.10.019.

Информация об авторах

Супрунович Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3749-0379; **Бедров Александр Ярославович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, зав. отделением сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Врабий Андрей Андреевич**, кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Моисеев Алексей Андреевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Байкова Анна Вадимовна**, аспирант кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Калмыкова Рузана Владимировна**, старший лаборант кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9522-4933; **Должикова Александра Степановна**, клинический ординатор кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7018-914X.

Information about authors

Suprunovich Andrei A., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Functional Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3749-0379; **Bedrov Aleksandr Ya.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Head of the Department of Vascular Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Vrabiyy Andrei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Moiseev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Cardiovascular Surgeon, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Baykova Anna V.**, Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Kalmykova Ruzana V.**, Senior Laboratory Assistant of the Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9522-4933; **Dolzhikova Aleksandra S.**, Resident of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7018-914X.



© СС 0 Коллектив авторов, 2021

УДК 616.8-08

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-17-22

Я. Б. Кушнир*, Н. М. Терещенко, М. П. Абрамова, А. А. Готовчиков, А. Ю. Полушин, В. С. Краснов

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы и собственное наблюдение)

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

В настоящее время, ввиду отсутствия специфической этиотропной терапии, для лечения большинства аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы широко используется ритуксимаб. Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело, обладающее специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Используется преимущественно в гематологической практике. Для лечения неврологических заболеваний используется вне инструкции. В мировой литературе описано использование ритуксимаба для лечения таких патологий, как аутоиммунный энцефалит, заболевание спектра оптиконейромиелита, рассеянный склероз, первичный ангиит центральной нервной системы, иммуноопосредованные воспалительные полинейропатии, миастения гравис, рефрактерная к базовой иммуносупрессивной терапии. В статье представлен обзор мировой литературы по использованию ритуксимаба в неврологической практике, описан собственный опыт его применения на базе неврологического отделения № 1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Ключевые слова: ритуксимаб, миастения, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, аутоиммунный энцефалит, рассеянный склероз, заболевание спектра оптиконейромиелита, вне инструкции

Для цитирования: Кушнир Я. Б., Терещенко Н. М., Абрамова М. П., Готовчиков А. А., Полушин А. Ю., Краснов В. С. Опыт применения ритуксимаба в неврологической практике (обзор литературы и собственное наблюдение). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(2):17–22. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-17-22.

* Автор для связи: Яна Богдановна Кушнир, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru.

Yana B. Kushnir*, Nikolai M. Tereshchenko, Maria P. Abramova, Andrey A. Gotovchikov, Aleksey Yu. Polushin, Vladimir S. Krasnov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

EXPERIENCE OF USING RITUXIMAB IN NEUROLOGICAL PRACTICE (literature review and own observation)

Received 16.02.2021; accepted 09.08.2021

Summary

Currently, due to the lack of specific etiotropic therapy, rituximab is widely used for the treatment of most autoimmune diseases of the central and peripheral nervous system. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody with specificity for CD20, the antigen found on the surface of normal and malignant B-lymphocytes. It is used mainly in hematological practice. It is used off-label for the treatment of neurological diseases. The world literature describes the use of rituximab for the treatment of such pathologies as autoimmune encephalitis, neuromyelitis optica spectrum disorder, multiple sclerosis, primary angiitis of the central nervous system, immune-mediated inflammatory polyneuropathy, myasthenia gravis, refractory to basic immunosuppressive therapy. This article provides an overview of the world literature on the use of rituximab in neurological practice, describes our own experience of its use on the basis of the Department of Neurology № 1 of Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

Keywords: rituximab, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, autoimmune encephalitis, multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, off-label

For citation: Kushnir Ya. B., Tereshchenko N. M., Abramova M. P., Gotovchikov A. A., Polushin A. Yu., Krasnov V. S. Experience of using rituximab in neurological practice (literature review and own observation). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):17–22. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-17-22.

* Corresponding author: Yana B. Kushnir, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения широкого спектра аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы (ЦНС и ПНС) успешно применяется ритуксимаб. Для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо соблюдение определенного режима применения препаратов. Сегодня существует ряд проблем в виде труднодоступности препаратов для пациентов неврологического профиля и их себестоимости, которые могут препятствовать своевременному введению, соблюдению режима дозирования и необходимой длительности курса терапии.

Целями работы являются обзор данных научной литературы о применении ритуксимаба в лечении неврологических заболеваний и демонстрация собственного опыта его использования на базе неврологического отделения № 1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИТУКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ритуксимаб — это химерное анти-CD20 + -моноклональное антитело (АТ), имеющее многолетний опыт применения в различных областях медицины, особенно в гематологии и онкологии. Он вызывает лизис CD20 + -В-клеток в крови и лимфоидной ткани, что значительно уменьшает число антител к собственным антигенам организма. Выделяют три фармакологических механизма действия ритуксимаба:

1) антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредованная рецепторами Fcγ на поверхности естественных киллеров, гранулоцитов и макрофагов;

2) комплементозависимая цитотоксичность;

3) индукция апоптоза [1].

CD20 + -гликопротеин отсутствует на стволовых клетках — предшественниках В-лимфоцитов, а также на плазмобластах и плазматических клетках, в связи с чем выработка антител полностью не останавливается. Пул В-клеток постепенно восстанавливается. Восстановление В-лимфоцитов контролируется по уровню клеток, содержащих CD19 + (маркёр В-лимфоцитов) и CD27 + (маркёр В-клеток памяти) [1].

В терапии неврологических заболеваний препарат используется исключительно «вне инструкции» для лечения таких заболеваний, как заболевание спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ), рассеянный склероз (РС), аутоиммунный энцефалит, первичный ангиит центральной нервной системы (ПАЦНС), синдром ригидного человека, миастения гравис (МГ), атипичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), резистентная к стандартной терапии, ХВДП, ассоциированная с парапротеинемией [1–3].

Общепринятая доза составляет 2000 мг на курс. Возможно использование двух схем: 1000 мг/сутки на 1-й и 15-й день или 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 недель. Согласно некоторым данным, повторные инфузии ритуксимаба необходимо проводить каждые 6 месяцев независимо от мониторинга В-клеток памяти. По другим данным, В-клетки все-таки стоит регулярно оценивать. Возможен ежемесячный контроль циркулирующих CD19 + с повторным введением препарата в дозе 1000 мг однократно при увеличении их уровня более 1 %. Предлагается также мониторинг популяции CD27 + каждые 6 недель в 1-й год терапии, каждые 8 недель на 2-й год терапии, в последующие годы — с интервалом 10 недель. Повторный курс проводят в дозе 375 мг/м² при повышении их уровня более 0,05 % в первые 2 года и более 0,1 % в дальнейшем [1].

Согласно В. G. Weinshenker et al. [4], ритуксимаб рассматривается как средство первой линии терапии ЗСОНМ. Стандартные дозы: 1000 мг № 2 с интервалом 14 дней, повторные инфузии выполняются через 6–7 месяцев под контролем уровня В-клеток памяти [1].

В терапии РС ритуксимаб используется вне инструкции. В научной литературе присутствуют публикации об успешном его применении [5].

При МГ в части случаев пациенты оказываются рефрактерными к стандартным видам лечения (глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики). В такой ситуации эффективен ритуксимаб. По данным исследований [6, 7], на фоне приема ритуксимаба тяжелые и кризовые формы течения трансформировались в средние и легкие. У некоторых больных наблюдалась полная ремиссия с отменой базовой терапии.

Согласно стандарту специализированной медицинской помощи при ХВДП, кратность предоставления ритуксимаба составляет 0,01 [8]. В случае тяжелой, атипичной ХВДП, резистентной к терапии ГКС, плазмаферезом, препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), имеются убедительные доказательства его эффективности [9]. В случае изолированной моторной формы ХВДП, когда терапия ГКС неэффективна, предпочтительно назначение ВВИГ или ритуксимаба [10].

Терапия ритуксимабом является методом выбора при парапротеинемических демиелинизирующих полинейропатиях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией неясного значения (МГНЗ) с иммуноглобулином М (IgM) [11].

ПАЦНС — редкая форма васкулитов неизвестной этиологии, при которой в воспалительный процесс вовлекаются сосуды мелкого и (или) среднего калибра головного и спинного мозга и мозговых оболочек. Диагноз может быть установлен при отсутствии данных за другую патологию, объясняющую воспалительные изменения в сосудистой стенке [12]. Возможно применение ритуксимаба

для индукции ремиссии при отсутствии эффекта от терапии ГКС и циклофосфамидом [13].

В лечении аутоиммунного энцефалита ритуксимаб используется как терапия второй линии в качестве монотерапии и в комбинации с циклофосфамидом [14].

Люпус-энцефалит (ЛЭ) является одним из неврологических проявлений системной красной волчанки (СКВ), включающей в себя ряд неврологических и психиатрических симптомов, непосредственно связанных с СКВ.

Ритуксимаб является препаратом выбора при тяжелом, рефрактерном к терапии ГКС и циклофосфамидом, люпус-энцефалите и используется по общепринятой схеме [15].

Противопоказания к применению препарата включают в себя первичный и вторичный иммунодефицит, острый инфекционный процесс, нейтропению (менее 1500 клеток/мкл), тромбоцитопению (менее 75 000 клеток/мкл) [16].

Нежелательными явлениями (НЯ) при терапии ритуксимабом являются инфузионные реакции в виде головной боли, лихорадки, першения в горле, сыпи. Высок риск развития данных реакций во время первой инфузии (30 %).

К отсроченным НЯ относятся реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, острый коронарный синдром); вторичный иммунодефицит с реактивацией оппортунистических инфекций; нейтропения (наибольший риск развития через 3–6 месяцев после инфузии) [1].

За 30–60 мин до введения препарата следует выполнить премедикацию для снижения риска возникновения НЯ: раствор метилпреднизолона 100 мг внутривенно капельно однократно; раствор дифенгидрамина 1 мл или раствор хлоропирамина 1 мл внутримышечно однократно; таблетка парацетамола 1000 мг внутрь [16].

Обсуждается вопрос проведения плановой вакцинации за 4–6 недель до начала терапии. Рабочей группой J. Ciron et al. [17] рекомендовано применение пневмококковой вакцины перед началом терапии. Вакцинация против вируса *Varicella Zoster* (VZ) рекомендована всем пациентам в возрасте старше 65 лет и пациентам с низким титром антител к VZ младше 65 лет [17].

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (собственные наблюдения)

За период с 2016 по 2020 г. в неврологическом отделении № 1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова терапию ритуксимабом получили 14 пациентов: пролечены 7 (50 %) пациентов с ЗСОНМ, 2 (14,3 %) пациента с РС, по 1 (7,1 %) пациенту с иммуноопосредованным прогрессирующим люпус-энцефалитом; аутоиммунным подострым многоочаговым энцефалитом, ассоциированным с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD); первичным ангиитом ЦНС;

синдромом бокового амиотрофического склероза (БАС), ассоциированным с МГНЗ, и миастенией гравис. Решение о назначении ритуксимаба вне инструкции принималось Федеральным консилиумом по жизненным показаниям согласно приказу Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» и Федеральному закону от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ.

Характеристика пациентов приведена в таблице.

У 5 пациентов с ЗСОНМ на фоне непрерывной терапии ритуксимабом отмечалась стойкая ремиссия, отсутствие обострений между введениями препарата. У 1 из пациентов, в связи с несоблюдением режима введения препарата 1 раз в 6 месяцев, развилось обострение. У 1 пациентки развилось обострение после завершения второго курса.

У 1 пациента с высокоактивным РРС отмечалась стабилизация выраженности клинических симптомов, отсутствие обострений на фоне непрерывной терапии препаратом (на данный момент выполнено 3 курса). У пациента с РРС с атипичными чертами и высокой активностью процесса проведен однократный курс (2 введения по 500 мг с интервалом 14 дней), на фоне терапии отмечается частичный регресс клинических симптомов в виде уменьшения числа баллов по шкале EDSS с 6,5 до 2,0.

Пациентке с ЛЭ, с наличием в клинической картине поведенческих и когнитивных расстройств, было выполнено 2 курса ритуксимаба, после чего отмечалась частичная клиническая ремиссия, число баллов по шкале МоСА увеличилось с 17 до 21. До этого проводилась поддерживающая терапия ГКС, получила суммарно 6 г внутривенного циклофосфамида, без значимой динамики.

У пациента с аутоиммунным подострым многоочаговым энцефалитом, ассоциированным с антителами к GAD, после 2 курсов препарата наступила стабилизация состояния: отсутствие прогрессирования когнитивных нарушений (по шкале МоСА в динамике — 11 баллов).

После 1 курса введения у пациентки с генерализованной формой миастении, MGFA 3B, серопозитивной по АТ к рецептору ацетилхолина, отмечен частичный регресс симптомов в виде улучшения функции бульбарной мускулатуры (удален назогастральный зонд), уменьшение числа баллов по шкале QMGs с 26 до 7.

Пациенту с синдромом БАС, ассоциированным с МГНЗ, через 3 месяца трансформировавшейся в макроглобулинемию Вальденстрема, был проведен курс терапии ритуксимабом. Через 1 месяц после введения наступил частичный регресс клинических симптомов в виде нарастания мышечной силы в конечностях — увеличение числа баллов по шкале ALSFRS-R с 35 до 40.

У пациента с первичным ангиитом ЦНС с поражением головного и спинного мозга, ассоциированным с двухсторонним хроническим гранулематозным

Клинико-демографические характеристики пациентов, получавших терапию Ритуксимабом
Clinical and demographic characteristics of patients receiving Rituximab therapy

Пол/возраст дебюта/ возраст начала тера- пии Ритуксимабом	Диагноз	Курсовая доза, число курсов	Длитель- ность терапии, месяцы	Динамика состояния	Оценка по стандартизиро- ванным шкалам	
					до терапии	после терапии
Ж/17 лет/18 лет	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 2 курса, 1 раз в 6 месяцев	12	О –, П –, ПР	EDSS = 4,5	EDSS = 2,0
Ж/22 года/35 лет	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 3 курса, 1 раз в 6 – 12 месяцев	36	О +, П –, ЧР	EDSS = 4,0	EDSS = 4,0
М/24 года/31 год	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 2 курса; затем 1000 мг, 1 курс, через 12 месяцев; затем 2000 мг, 1 курс, через 48 месяцев	78	О – (в течение 60 месяцев), О + (через 48 месяцев на фоне перерыва в терапии), П –, ЧР	EDSS = 3,0	EDSS = 4,5
Ж/56 лет/57 лет	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 2 курса, 1 раз в 6 месяцев, 1000 мг, № 1, 1 курс, через 12 месяцев	36	О –, П –, ЧР	EDSS = 4,5	EDSS = 3,0
Ж/44 года/49 лет	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 2 курса 1 раз в 6 месяцев	12	О –, О + (через 18 месяцев после проведения 2-го курса), П –, ЧР	EDSS = 4,0	EDSS = 4,0
Ж/25 лет/33 года	ЗСОНМ AQP4-IgG +	2000 мг, 4 курса, 1 раз в 6 месяцев	24	О –, П –, ЧР	EDSS = 3,0	EDSS = 3,0
Ж/36 лет/37 лет	ЗСОНМ СКВ Иммуно- дефицит AQP4-IgG +	2000 мг, 3 курса, 1 раз в 7 месяцев	21	О –, П –, ЧР	EDSS = 1,5	EDSS = 1,5
Ж/39 лет/41 год	ЛЭ	1000 мг, 2 курса, 1 раз в 6 месяцев	12	О –, П –, ЧР	MoCA = 17*	MoCA = 21*
Ж/30 лет/32 года	АЭ, GAD +	1000 мг, 1 курс, 2000 мг, 1 курс, 1 раз в 6 месяцев	12	О –, П –, ЧР	MoCA = 11**	MoCA = 11**
Ж/21 год/32 года	МГ	1000 мг 1 курс	6	О –, П –, ЧР	QMGS = 26	QMGS = 7
Ж/42 года/44 года	РРС, высоко- активный	2000 мг, 1 курс, 500 мг, 1 курс, 1000 мг, 1 курс, 1 раз в 6 месяцев	18	О –, П –, ЧР	EDSS = 4,0	EDSS = 4,0
М/35 лет/35 лет	РРС, высоко- активный	1000 мг, 1 курс	6	О –, П –, ЧР	EDSS = 6,5	EDSS = 2,0
М/63 года/64 года	БАС-синдром, МГНЗ +	2000 мг, 1 курс	6	О –, П –, ЧР	ALSFRS-R = = 35	ALSFRS-R = = 40
Ж/11 лет/18 лет	ПАЦНС	2000 мг, 1 курс, 500 мг, 1 курс, 1 раз в 12 месяцев	12	О –, П –, ЧР	Частичная радиологи- ческая и клиническая ремиссия***	

Примечание: М – мужчина; Ж – женщина; ЗСОНМ – заболевание спектра оптиконеуромиелита; АЭ – аутоиммунный энцефалит; СКВ – системная красная волчанка; ЛЭ – люпус-энцефалит; РРС – ремиттирующий рассеянный склероз; МГ – миастения гравис; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения; ПАЦНС – первичный ангиит ЦНС; О – обострение есть (+)/нет (–); П – прогрессирование (П) есть (+)/нет (–); ПР/ЧР – полный/частичный регресс симптомов; QMGS – шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении; EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации; MoCA – Монреальская когнитивная шкала; ALSFRS-R – пересмотренная функциональная расширенная шкала оценки бокового амиотрофического склероза; GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе; * – для люпус-энцефалита нет валидизированных шкал для оценки выраженности симптомов. В связи с преобладанием когнитивного дефицита используется Монреальская шкала оценки когнитивных функций; ** – нет стандартной шкалы для оценки выраженности симптомов при аутоиммунном энцефалите. Ведущим является синдром энцефалопатии (сознание, эпилепсия, миоклонус, когнития), поэтому используется Монреальская шкала оценки когнитивных функций; *** – для первичного ангиита ЦНС нет валидизированных шкал для оценки выраженности симптомов. У пациентки в клинической картине преобладали амблиопия, центральный нижний паразетоз, нарушение функции тазовых органов.

увеитом, отмечалось отсутствие прогрессирования клинической симптоматики после проведения 2 курсов терапии с интервалом в 1 год.

ВЫВОДЫ

1. Наш положительный опыт применения ритуксимаба в лечении пациентов неврологического профиля не противоречит данным научной литературы [1, 2]. Препарат может быть эффективен, однако небольшой период наблюдения не позволяет делать окончательных выводов.

2. Необходимо проведение крупных стандартизованных исследований с определением эффективности ритуксимаба в лечении неврологических заболеваний для возможности внесения данных нозологий в инструкцию по применению препарата, что сделает его более доступным для пациентов.

3. Применение ритуксимаба возможно с учетом вероятных рисков и пользы для пациента.

4. Необходимы дальнейшие исследования для установления оптимальной дозировки, частоты введения и сроков терапии при различных неврологических патологиях. В перспективе представляется целесообразным рассмотреть возможность включения ритуксимаба в стандарты оказания медицинской помощи пациентам неврологического профиля.

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. Whittam D. H., Tallantyre E. C., Jolles S. et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice // *Practical Neurology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 5–20. Doi: 10.1136 / Practneuro-2018-001899.
2. Kosmidis M. L., Dalakas M. C. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 93–105. Doi: 10.1177/1756285609356135.
3. Киселев В. Н., Потапенко В. Г. Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы // *Нервно-мышечные болезни*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 50–58. Doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-50-58.

4. Weinshenker B. G., Wingerchuk D. M. Neuromyelitis Spectrum Disorders. Mayo Clinic proceedings. – 2017. – Vol. 92, № 4. – P. 663–679. Doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
5. Евдошенко Е. П., Маслянский А. Л., Заславский Л. Г. и др. Возможности анти-в-клеточной терапии при рассеянном склерозе // *Мед. иммунология*. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 63–70. Doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-63-70.
6. Richman D. P., Verschuuren J., Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 4. – P. 419–425. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
7. Щербакова Н. И., Суночева Н. А., Шведков В. В. и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис // *Нервно-мышечные болезни*. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 50–61. Doi: 10.17 650/2222-8721-2015-5-3-50-61.
8. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1537н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии» / зарег. в Минюсте России 01.04.2013 г. № 27954). URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoy-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoshchi-bolezni-nervnoy-sistemy-g00-g99-/1537.pdf> (дата обращения: 01.12.2020 г).
9. Mahdi-Rogers M., Brassington R., Gunn A. A. et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2017. – Vol. 5, № 5. CD003280. Doi: 10.1002/14651858.CD003280.pub5.
10. Kimura A., Sakurai T., Koumura A. et al. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Journal of neurology*. – 2010. – Vol. 257, № 4. – P. 621–629. Doi: 10.1007/s00415-009-5386-x.
11. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *Journal of the peripheral nervous system* // *J PNS*. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 185–195. Doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x.
12. Неврология. Фармакотерапия без ошибок: рук. для врачей / под ред. А. А. Скоромца, А. В. Амелина. – М.: Е-нот, 2019. – С. 357–360. (Фармакотерапия без ошибок).
13. Beuker C., Schmidt A., Strunk D. et al. Primary angitis of the central nervous system: diagnosis and treatment // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1–16. Doi: 10.1177/1756286418785071.
14. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis // *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea). – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 1–13. Doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.
15. Magro-Checa C., Zirkzee E. J., Huizinga T. W. et al. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives // *Drugs*. – 2016. Vol. 76, № 4. – P. 459–483. Doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
16. Ритуксимаб. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm (дата обращения: 01.12.2020).
17. Ciron J., Audoin B., Bourre B. et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders // *Revue neurologique*. – 2019. – Vol. 174, № 4. – P. 255–264. Doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005.

REFERENCES

- Whittam D. H., Tallantyre E. C., Jolles S. et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice // *Practical Neurology*. 2019;(19):5–20. Doi: 10.1136/Practneurol-2018-001899.
- Kosmidis M. L., Dalakas M. C. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders // *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2010;3(2): 93–105. Doi: 10.1177/1756285609356135.
- Kiselev V. N., Potapenko V. G. The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: a description of clinical cases and a literature review // *Neuromuscular Diseases* 2019;9(2):50–58. (In Russ.). Doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-50-58.
- Weinshenker B. G., Wingerchuk D. M. Neuromyelitis Spectrum Disorders // *Mayo Clinic proceedings*. 2017; 92(4):663–679. Doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
- Evdoshenko E. P., Maslyanck A. L., Zaslavsky L. G. et al. Opportunities of anti b-cell therapy in multiple sclerosis // *Medical Immunology*. 2009;11(1):63–70. (In Russ.). Doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-63-70.
- Richman D. P., Verschuuren J., Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary // *Neurology*. 2016;87(4):419–425. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- Shcherbakova N. I., Suponeva N. A., Shvedkov V. V. et al. Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia // *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(3):50–61. (In Russ.). Doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61.
- Order of the Ministry of Health of Russia dated 12.24.2012 No 1537n «On the approval of the standard of specialized medical care for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy» (Registered in the Ministry of Justice of Russia 01.04.2013 No 27954). Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoy-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoshchi-/bolezni-nervnoy-sistemy-g00-g99-/1537.pdf> (accessed: 12.01.2020).
- Mahdi-Rogers M., Brassington R., Gunn A. A. et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;5(5):CD003280. Doi: 10.1002/14651858.CD003280.pub5.
- Kimura A., Sakurai T., Koumura A. et al. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Journal of neurology*. 2010;257(4):621–629. Doi: 10.1007/s00415-009-5386-x.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *Journal of the peripheral nervous system* // *JPNS*. 2010;15(3):185–195. Doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x.
- Neurology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for doctors / eds by A. A. Skoromets, A. V. Amelin. Moscow, E-noto, 2019:357–360. (In Russ.).
- Beuker C., Schmidt A., Strunk D. et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;(11):1–16. Doi: 10.1177/1756286418785071.
- Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Auto-immune Encephalitis // *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea). 2016;12(1):1–13. Doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.
- Magro-Checa C., Zirkzee E. J., Huizinga T. W. et al. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives // *Drugs*. 2016;76(4):459–483. Doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
- Rituximab. Instruction for the drug for medical use. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm (accessed: 01.12.2020).
- Ciron J., Audoin B., Bourre B. et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders // *Revue neurologique*. 2019;174(4):255–264. Doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.005.

Информация об авторах

Кушнир Яна Богдановна, врач-невролог 1-го неврологического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7891-9883; **Терещенко Николай Михайлович**, клинический ординатор 2-го года обучения кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9594-8926; **Абрамова Мария Павловна**, клинический ординатор 2-го года обучения кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7081-8455; **Готовчиков Андрей Александрович**, врач-невролог, зав. 1-м неврологическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8567-6442; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ассистент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Краснов Владимир Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9769-447X.

Information about authors

Yana B. Kushnir, Neurologist of the Department of Neurology № 1, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7891-9883; **Nikolai M. Tereshchenko**, 2-year Resident of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9594-8926; **Maria P. Abramova**, 2-year Resident of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7081-8455; **Andrey A. Gotovchikov**, Neurologist, Head of the Department of Neurology № 1, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8567-6442; **Aleksey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Vladimir S. Krasnov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9769-447X.

© СС 0 Коллектив авторов, 2021

УДК 616.12-007.61-036.8-03-002

DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32

А. А. Стрельцова^{1*}, А. Я. Гудкова^{1,2}, С. А. Пыко³, Е. Н. Семернин¹, А. А. Костарева^{1,2}¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет „ЛЭТИ“ имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs2305619 И rs3816527 ГЕНА ПЕНТРАКСИНА-3 (PTX3) С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 11-летнего НАБЛЮДЕНИЯ

Поступила в редакцию 12.02.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Цель — изучить ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (PTX3) с особенностями клинического течения и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Методы и материалы. В исследование (2008 — 2019) включены 153 пациента в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП. Группу контроля составили 200 практически здоровых человек. Дизайн исследования включал в себя новую модель определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП. Полиморфные варианты rs2305619 и rs3816527 гена PTX3 были идентифицированы методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. У пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет при наличии одного, двух и трех путей прогрессирования заболевания смертность за 11 лет значимо превышала аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением ($p < 0,001$). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со средней и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($< 49\%$) значимо чаще сочеталась с наличием одного, двух и трех путей прогрессирования заболевания, по сравнению с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) (ОШ = 0,168, 95 % ДИ = 0,068 — 0,412, $p < 0,001$). Значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена PTX3 у больных ГКМП и контрольной группе получено не было. Аллель G rs2305619 гена PTX3 определялся достоверно чаще у пациентов с ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) (A:G, ОШ = 0,521, 95 % ДИ = 0,301 — 0,902, $p < 0,019$). Была определена тенденция к преобладанию генотипа GG rs2305619 гена PTX3 при наличии ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$) ($p < 0,068$). У пациентов с ГКМП и сахарным диабетом (СД) II типа (возраст — 63 [58; 75] года) статистически значимо преобладали генотипы AG и GG ($p < 0,008$) и аллель G rs2305619 гена PTX3 (A:G, ОШ = 1,952, 95 % ДИ = 1,076 — 3,542, $p < 0,026$).

Заключение. Симптомное течение у больных ГКМП в возрасте ≥ 18 лет с наличием одного и более путей прогрессирования заболевания характеризуется неблагоприятным прогнозом. Аллель G rs2305619 ассоциирован с наличием ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$) у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет. Ассоциации аллеля G и генотипов AG и GG rs2305619 гена PTX3 с наличием СД II типа наблюдаются у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пути прогрессирования ГКМП, хроническая сердечная недостаточность со средней и сниженной фракцией выброса левого желудочка, сахарный диабет II типа, полиморфные варианты rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (PTX3)

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Пыко С. А., Семернин Е. Н., Костарева А. А. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (PTX3) с особенностями клинического течения и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: результаты 11-летнего наблюдения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(2):23 — 32. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32.

* Автор для связи: Анна Алексеевна Стрельцова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: anikas1985@gmail.com.

Anna A. Streltsova^{1*}, Aleksandra Ya. Gudkova^{1,2}, Svetlana A. Pyko³, Evgenii N. Semernin¹, Anna A. Kostareva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Electrotechnical University, Saint Petersburg, Russia

THE INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs2305619 И rs3816527 OF THE *PTX3* GENE ON CLINICAL PROFILE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: RESULTS OF A 11-YEARS FOLLOW-UP

Received 12.02.2021; accepted 09.08.2021

Summary

The **objective** of this study was to determine the association of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene with clinical profile and outcomes in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients.

Methods and materials. The study population consisted of 153 patients ≥ 18 years old with a confirmed diagnosis of HCM. The control group included 200 healthy donors. Duration of follow-up was 11 years (2008 – 2019 yrs.). The study design included a new model for determining variants of the clinical profile and outcomes of HCM. Polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene were genotyped by polymerase chain reaction.

Results. The mortality rate in patients ≥ 18 years old with 1, 2 and 3 adverse pathways of HCM progression was significantly higher, compared with those without adverse pathways ($p < 0.001$). A combination of chronic heart failure (CHF) with mid-range and reduced LVEF ($< 49\%$) with 1, 2 and 3 adverse pathways in HCM patients occurred more frequently, compared with those who had CHF with preserved LVEF ($\geq 50\%$) (odds ratio (OR) = 0.168, 95 % confidence interval (CI) = 0.068 – 0.412, $p < 0.001$). The genetic testing showed no significant differences in genotype and allele frequencies of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM and control groups. It was found a tendency for increase in GG genotype frequency ($p < 0.068$) and significant increase in G allele frequency of rs2305619 of the *PTX3* gene in HCM patients ≥ 18 years old and CHF with mid-range and reduced LVEF ($< 49\%$) (A:G, OR = 0.521, 95 % CI = 0.301 – 0.902, $p < 0.019$). HCM patients (age – 63 [58; 75] years) and type 2 diabetes mellitus demonstrated high prevalence in AG and GG genotypes ($p < 0.008$) and G allele frequencies of rs2305619 of the *PTX3* gene (A:G, OR = 1.952, 95 % CI = 1.076 – 3.542, $p < 0.026$).

Conclusions. HCM progression along 1 and more adverse pathways in patients ≥ 18 years old has been characterized with adverse outcome. G allele of rs2305619 of the *PTX3* gene is associated with CHF with mid-range and reduced LVEF ($< 49\%$) in HCM patients ≥ 18 years old. The associations of G allele and AG and GG genotypes of rs2305619 of the *PTX3* gene with diabetes type 2 are observed in elderly HCM patients.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, adverse pathways of HCM progression, chronic heart failure with mid-range and reduced left ventricular ejection fraction, type 2 diabetes mellitus, polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene

For citation: Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Pyko S. A., Semernin E. N., Kostareva A. A. The influence of polymorphic variants rs2305619 и rs3816527 of the *PTX3* gene on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a 11-years follow-up. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):23 – 32. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32.

* **Corresponding author:** Anna A. Streltsova, Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia. E-mail: anikas1985@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является конечной стадией развития многих сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятным прогнозом [1].

Важную роль в патогенезе ХСН играют различные типы биомаркеров, такие как нейрогормональные маркеры (BNP, NT-проBNP), маркеры миокардиального повреждения (тропонины I, T), маркеры миокардиального фиброза (стимулирующий фактор роста ST2, галектин-3) и маркеры воспаления [2]. В число последних входит пентраксин-3.

Пентраксин-3 (*PTX3*) относится к длинным пентраксинам из суперсемейства острофазовых белков. Белок продуцируется и высвобождается многими типами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, клетки миелоидного происхождения, синовиальные клетки, гладкомышечные клетки, эпителиальные, эндотелиальные и глиальные клетки и фибробласты. Ген *PTX3* располагается в хромосоме 3q диска 25 и состоит из трех экзонов и двух интронов [3, 4].

Будучи маркером воспаления, *PTX3* является долгосрочным независимым предиктором прогноза у больных ХСН [5, 6].

Гипертоническая кардиомиопатия (ГКМП), самое распространенное наследственное заболевание сердца, обычно сочетается с ХСН и нормальной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ((ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$). Значения ФВ ЛЖ $< 50\%$ для пациентов с ГКМП рассматриваются как критические, отражающие тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ [7].

В современной литературе подробно описана ассоциация высоких уровней *PTX3* в плазме с прогнозом пациентов с ХСН. Однако рутинное измерение уровней биомаркеров в плазме не дает полного представления о многочисленных факторах, модифицирующих течение ХСН. Ключ к выявлению больных высокой категории риска лежит и изучении генетической составляющей патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания.

Влияние генетических вариантов *PTX3* на прогноз ХСН на сегодняшний момент не изучено.

Также исследования, посвященные взаимосвязи генетических вариантов *PTX3* с клиническими особенностями течения и прогнозом ГКМП, в современной литературе отсутствуют.

Целью работы явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* с особенностями клинического течения и прогнозом ГКМП.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Данное исследование — сочетание ретроспективного (7 лет) и проспективного (4 года) когортного исследования.

С 2008 по 2019 г. было проанализировано 276 историй болезни. В исследование были включены 153 пациента в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП согласно международным критериям. Обследование пациентов осуществляли при госпитализации, с применением стандартных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ)). В дальнейшем пациенты были направлены на генетическое исследование. За указанный период наблюдения часть пациентов были отобраны для хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), в том числе с помощью интервенционных методов, коррекции желудочковых нарушений ритма и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), а также для проведения трансплантации сердца (ТС).

Группу контроля для генетического исследования составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Для оценки особенностей клинического течения ГКМП была применена новая модель определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП, предложенная E. J. Rowin, M. S. Maron et al. в 2017 г. [8]. Данный подход выделяет три синдрома развития ГКМП:

1) внезапная сердечная смерть (ВСС), постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях — ВСС;

2) прогрессирование симптомов ХСН до III — IV функционального класса (ФК) (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТАЖ), со сниженной/средней или сохраненной ФВ ЛЖ — ХСН III — IV ФК (NYHA);

3) постоянная или персистирующая фибрилляция предсердий (ФП) или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды ($n > 2$), требующие медика-

ментозного вмешательства для восстановления ритма, — ФП.

С учетом отсутствия/наличия данных синдромов и их возможных сочетаний было выделено восемь клинических вариантов развития ГКМП.

Также отдельно были классифицированы пациенты с наличием одного пути прогрессирования ГКМП, т. е. с любым одним синдромом развития заболевания (ХСН III — IV ФК (NYHA) или ФП или ВСС), двух и более путей прогрессирования ГКМП (ХСН III — IV ФК (NYHA)/ФП/ВСС и их комбинации).

Для изучения полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* ДНК была выделена из периферической крови с помощью набора Qiagen FlexiGene для последующей аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с применением праймеров фирмы *Applied Biosystems* на амплификаторе *Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System* и набора реагентов фирмы «Синтол».

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов «Microsoft Excel 2010», «IBM SPSS» (пробная версия) и «MATLAB R2013a» (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверяли с помощью тестов Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот, как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовали критерий соответствия Пирсона — χ^2 . Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применяли точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2x2 при небольшом числе объектов (до 40 — 50) использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования большинство пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет имели ХСН II ФК (NYHA) на фоне проводимой терапии бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Исходно у всех пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет наблюдалась сохраненная ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$). За 11-летний период наблюдения у 17 пациентов ФВ ЛЖ снизилась до 40 — 49%, а у 21 человека стала

Таблица 1

Эхокардиографические параметры и особенности клинического течения ГКМП у пациентов в возрасте ≥ 18 лет (n=153)

Table 1

Echocardiographic parameters and features of the clinical course of HCM in patients ≥ 18 years old (n=153)

Эхокардиографические параметры пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет		Особенности клинического течения ГКМП в возрасте ≥ 18 лет	
параметр	значение	параметр	значение
Возраст, лет	58 [46; 66]	АГ, n (%)	106 (69,3)
МЖП, мм	18 [16; 22]	ИБС, n (%)	46 (30,1)
ЗС ЛЖ, мм	13 [11; 16]	ПИКС, n (%)	25 (16,3)
КДР ЛЖ, мм	48 [42; 52]	ХСН, n (%): I ФК (NYHA) II ФК (NYHA) III ФК (NYHA) IV ФК (NYHA)	8 (5,2) 84 (54,9) 46 (30,1) 15 (9,8)
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	25,4 [22,5; 27,8]	ХСН на момент первичного обследования, n (%), ФВ ЛЖ ≥ 50 %	153 (100)
ИММ ЛЖ, г/м ²	176,6 [145,3; 227,9]	ХСН к концу периода наблюдения, n (%): ФВ ЛЖ ≥ 50 % ФВ ЛЖ 40–49 % ФВ ЛЖ < 40 %	115 (75,2) 17 (11,1) 21 (13,7)
ЛП, мм	47,1 [43; 53,2]	ФП, n (%)	37 (24,2)
ФВ ЛЖ, %	60 [48; 66]	Ожирение, n (%)	69 (45,1)
		СД II типа (возраст — 63 [58; 75] года), n (%)	31 (20,3)
		Развитие дилатационной фазы ГКМП, n (%)	3 (1,96)
		Срединножелудочковая обструктивная ГКМП с развитием апикальной аневризмы ЛЖ	3 (1,96)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер; ЛП — размер левого предсердия; МЖП — межжелудочковая перегородка; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД II типа — сахарный диабет II типа; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ниже 40 % в связи с прогрессированием ГКМП (утяжеление ФК ХСН до III–IV (NYHA), появление ФП, ВСС и их сочетаний), вклад коморбидной патологии (см. табл. 1), а также за счет крайне неблагоприятных генетически детерминированных вариантов ремоделирования миокарда (например, с дилатационной фазой ГКМП (n = 3), ГКМП с обструкцией ЛЖ на срединном уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы (n = 3)).

Основные Эхо-КГ-параметры и особенности клинического течения, характеризующие пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет, приведены в табл. 1.

По результатам анализа клинического течения ГКМП, из 153 пациентов в возрасте ≥ 18 лет у 73 (47,7 %) человек за время наблюдения был определено малосимптомное течение ГКМП, без путей прогрессирования заболевания. Один путь прогрессирования ГКМП был выявлен у 54 (35,3 %) человек, два пути — у 22 (14,4 %) и три пути — у 4 человек соответственно (2,6 %) (табл. 2).

Анализ частоты летальных исходов и трансплантации сердца в группе ГКМП в возрасте ≥ 18 лет показал значимые различия в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания.

У пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет при наличии одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания смертность за 11 лет составила 41,3 % (n = 33), что значительно превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (без путей прогрессирования) — 9,6 % (n = 7) (p < 0,001) (рис. 1). Трансплантация сердца за указанный период успешно проведена 3 пациентам с наличием одного и двух путей прогрессирования ГКМП (ХСН III–IV ФК (NYHA), ХСН III–IV ФК (NYHA) + ФП, ХСН III–IV ФК (NYHA) + ВСС). При этом у пациентов с тремя путями прогрессирования заболевания смертность составила 100 % (n = 4) (табл. 2).

На рис. 2 показано, что у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет наличие одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания значимо чаще сочетается с ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ < 49 %), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) (ОШ = 0,168, 95 % ДИ = 0,068–0,412; p < 0,001).

Проведен анализ генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *RTX3* у пациентов с ГКМП и контрольной группе без сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2

Анализ клинического течения ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ≥ 18 лет ($n=153$)

Table 2

Analysis of the clinical course of HCM and the outcomes of the disease in patients ≥ 18 years old ($n=153$)

Путь прогрессирования	Клинический вариант развития	n (%)	Исходы	n (%)
Без путей прогрессирования	1-й клинический вариант развития ГКМП (малосимптомное течение)	73 (47,7)	Живы	66 (90,4)
			Умерли	7 (9,6)
Один путь прогрессирования	2-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (НУНА))	35 (22,9)	Живы	18 (51,4)
			Умерли	16 (45,7)
			Трансплантация сердца	1 (2,9)
	3-й клинический вариант развития ГКМП (постоянная или персистирующая ФП)	17 (11,1)	Живы	13 (76,4)
			Умерли	4 (23,5)
Два пути прогрессирования	4-й клинический вариант развития ГКМП (ВСС)	2 (1,3)	Живы	2 (100)
	5-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (НУНА) + ФП)	16 (10,5)	Живы	12 (75)
			Умерли	3 (18,75)
			Трансплантация сердца	1 (6,25)
	6-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (НУНА) + ВСС)	6 (3,9)	Живы	1 (16,7)
			Умерли	4 (66,6)
			Трансплантация сердца	1 (16,7)
Три пути прогрессирования	7-й клинический вариант (ФП + ВСС)	0		
	8-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (НУНА) + ФП ВСС)	4 (2,6)	Живы	0
			Умерли	4 (100)

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Общая информация об изучаемых генетических вариантах гена пентраксина-3 (*PTX3*) приведена в табл. 3.

Значимых различий в распределении генотипов и аллелей данных полиморфных вариантов у пациентов с ГКМП и в контрольной группе получено не было (табл. 4).

Был выполнен анализ генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет ($n = 153$) в зависимости от клинических данных.

Алель G полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* определялся достоверно чаще у пациентов с ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ $< 49\%$), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) (A:G; ОШ = 0,521; 95 % ДИ = 0,301 – 0,902; $p < 0,019$). Была также выявлена тенденция к различию распределения генотипов полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с типом ХСН у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет ($p < 0,068$). Показано, что генотип GG данного полиморфного варианта встречался чаще при наличии ХСН со средней и сниженной ФВ ($< 49\%$). Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет в зависимости от типа ХСН не показало значимых различий. Результаты приведены в табл. 5.

У пациентов с ГКМП и СД II типа (возраст — 63 [58; 75] года) статистически значимо преобладали

генотипы AG и GG, по сравнению с генотипом AA полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* ($p < 0,008$). Распределение аллелей A:G полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП и СД II типа составило 30,6:69,4 % и значимо отличалось от пациентов с ГКМП без сахарного диабета — 46,3:53,7 % (A:G; ОШ = 1,952; 95 % ДИ = 1,076 – 3,542; $p < 0,026$). Значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в зависимости от наличия СД II типа получено не было (табл. 6).

Ген *PTX3* кодирует длинный пентраксин-3 — протеин, являющийся компонентом гуморального звена врожденного иммунитета, оказывающий влияние на ангиогенез и ремоделирование сосудистой стенки, вовлеченный в воспалительный ответ, предположительно, выполняющий кардио- и атеропротективные функции [3, 4, 9].

Процессы воспаления, оксидативного стресса и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса играют ключевую роль в патофизиологии сердечной недостаточности. Вклад *PTX3* в ремоделирование сердца при перегрузке давлением продемонстрирован на экспериментальных биомоделях: knock-out и трансгенных мышцах со сверхэкспрессией *PTX3*. Крупные рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые CORONA и GISSI-HF, а также последующие исследования подтверждают, что уровень *PTX3* плазмы —

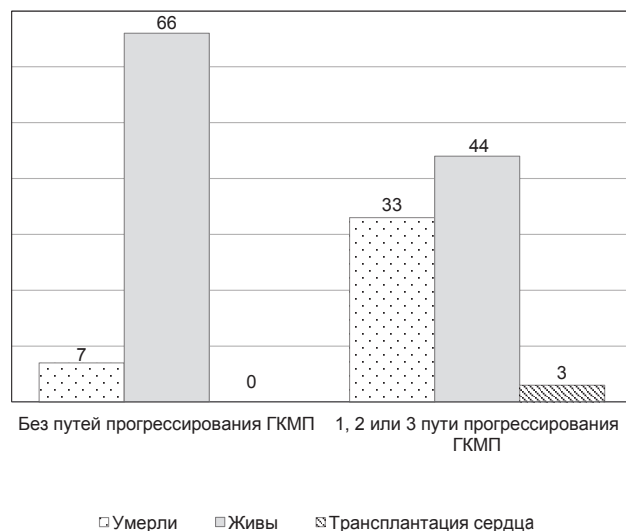


Рис. 1. Частота летальных исходов в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания в группе пациентов с ГМКП в возрасте ≥ 18 лет ($n = 153$)

Fig. 1. The mortality rate depending on pathways of disease progression in the group of patients with HCM ≥ 18 years old ($n = 153$)

долгосрочный независимый предиктор прогноза у больных ХСН [5, 6].

ГМКП фактически является универсальной моделью ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) [7]. При этом пациенты с ГМКП и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ представляют собой крайне специфическую группу и составляют около 5 % в общей структуре ГМКП [10, 11].

Исследования, посвященные возможным ассоциациям генетических вариантов *PTX3* с особенностями клинического течения и прогнозом ГМКП, на сегодняшний день отсутствуют.

По результатам генетического анализа, распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГМКП в возрасте ≥ 18 лет не показало значимых различий с группой контроля без сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в группе пациентов с ГМКП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$) в возрасте ≥ 18 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости аллеля G и тенденция к преобладанию генотипа GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3*, по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$).

К концу периода наблюдения ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$) наблюдалась у 38 больных, составляющих 24,8 % от общего числа пациентов с ГМКП, что расходится с официальной медицинской статистикой [10, 11]. Данное противоречие можно объяснить преобладанием старшей возрастной категории в исследуемой группе (возраст — 58 [46; 66] лет).

Снижение ФВ ЛЖ у данных пациентов с ГМКП было обусловлено развитием путей прогрессирования заболевания (ХСН III–IV ФК (NYHA), ФП, ВСС и их сочетаний), а также вкладом коморбидной

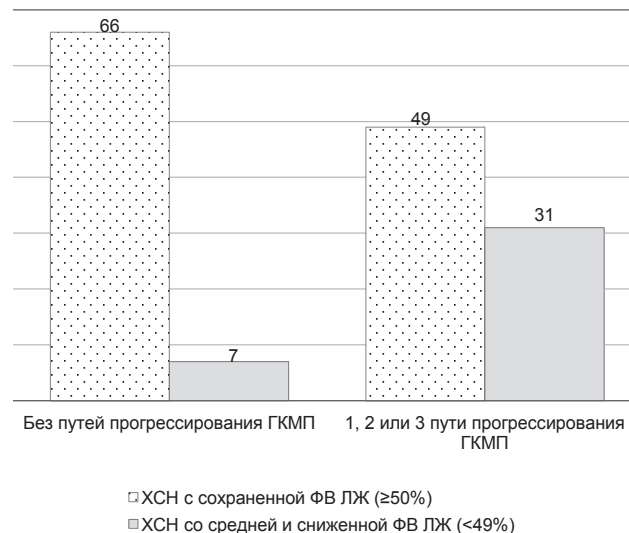


Рис. 2. Тип ХСН в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания в группе пациентов с ГМКП в возрасте ≥ 18 лет ($n = 153$)

Fig. 2. The type of CHF depending on pathways of disease progression in the group of patients with HCM ≥ 18 years old ($n = 153$)

патологии (АГ, ИБС, постинфарктный кардиосклероз). Важнейшая роль воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС подтверждена генетическими исследованиями, определившими гены-кандидаты и провоспалительные локусы [12]. Также доказано, что аномалии, характеризующие ГМКП, при наличии у больного сопутствующей ИБС, имеют синергический эффект в индукции ишемии миокарда. По данным отечественных авторов [13, 14], встречаемость данной сочетанной патологии в старшей возрастной группе возрастает до 10–20 %.

Кроме того, в настоящем исследовании у 3 пациентов с ГМКП и систолической дисфункцией ЛЖ (1,96 %) определялась дилатационная фаза ГМКП. Данная крайне неблагоприятная фенотипическая трансформация миокарда встречается у примерно 2–3 % больных ГМКП, что согласуется с полученными нами результатами [10]. Также у 3 пациентов (1,96 %) была диагностирована срединножелудочковая обструктивная ГМКП, осложнившаяся развитием апикальной аневризмы. Частота возникновения этого генетически детерминированного варианта ремоделирования миокарда также составляет примерно 2–3 % от всех случаев ГМКП [15, 16].

Согласно полученным данным, симптомное течение у больных ГМКП в возрасте ≥ 18 лет с наличием одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания значимо чаще сочеталось с ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ($< 49\%$) и характеризовалось высокой смертностью. При этом пациенты с ГМКП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) достоверно реже демонстрировали развитие путей прогрессирования заболевания.

Данные международной литературы [10, 11] подтверждают, что сочетание ГМКП с систоличе-

Таблица 3

Характеристика генетических вариантов гена *PTX3*

Table 3

Characteristics of genetic variants of the *PTX3* gene

SNP	Позиция	Местоположение	Минорный аллель	GMAF
rs2305619	chr3:157437072	Интрон 1	A	0,4509
rs3816527	chr3:157437525	Экзон 2	C	0,3067

Примечание: GMAF — частота минорного аллеля; SNP — однонуклеотидный полиморфизм.

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет и контрольной группе

Table 4

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM ≥ 18 years old and the control group

Генотипы и аллели	Группа ГКМП (n = 153), % (n)	Группа контроля (n = 200), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	19,6 (30)	25,0 (50)	p<0,554
AG	47,1 (72)	46,0 (92)	
GG	33,3 (51)	29,0 (58)	
A	43,1 (132)	48,0 (192)	p<0,282
G	56,9 (174)	52,0 (208)	
rs3816527 гена PTX3			
AA	42,5 (65)	39,0 (78)	p<0,136
AC	45,8 (70)	40,0 (80)	
CC	11,8 (18)	21,0 (42)	
C	34,6 (106)	41,0 (164)	p<0,148
A	65,4 (200)	59,0 (236)	

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет в зависимости от типа ХСН

Table 5

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM ≥ 18 years old depending on the type of CHF

Генотипы и аллели	Группа ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (n = 115), % (n)	Группа ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) (n = 38), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	22,6 (26)	10,5 (4)	p<0,068
AG	48,7 (56)	42,1 (16)	
GG	28,7 (33)	47,4 (18)	
A	47,0 (108)	31,6 (24)	p<0,019
G	53,0 (122)	68,4 (52)	
rs3816527 гена PTX3			
CC	11,3 (13)	13,2 (5)	p<0,120
AC	50,4 (58)	31,6 (12)	
AA	38,3 (44)	55,3 (21)	
C	36,5 (84)	28,9 (22)	p<0,229
A	63,5 (146)	71,1 (54)	

Таблица 6

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в зависимости от наличия СД II типа

Table 6

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

Генотипы и аллели	Группа ГКМП без СД (n = 122), % (n)	Группа ГКМП с СД II типа (n = 31), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	24,6 (30)	0 (0)	p<0,008
AG	43,4 (53)	61,3 (19)	
GG	32,0 (39)	38,7 (12)	
A	46,3 (113)	30,6 (19)	p<0,026
G	53,7 (131)	69,4 (43)	
rs3816527 гена PTX3			
CC	13,9 (17)	3,2 (1)	p<0,204
AC	45,9 (56)	45,2 (14)	
AA	40,2 (49)	51,6 (16)	
C	36,9 (90)	25,8 (16)	p<0,102
A	63,1 (154)	74,2 (46)	

ской дисфункцией ЛЖ ассоциировано с высоким риском ВСС и терминальной ХСН. В нашем предыдущем исследовании [17] также показано, что симптомное течение ГКМП (один и более путей прогрессирования заболевания) у лиц, как мужского, так и женского пола, характеризуется значимо большей частотой летальных исходов, по сравнению с малосимптомным течением (без путей прогрессирования на фоне медикаментозной терапии).

В настоящей работе мы также продемонстрировали ассоциацию аллеля G и генотипов AG и GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с наличием СД II типа у пациентов с ГКМП (возраст — 63 [58; 75] года). Результаты исследования, посвященного генетическим вариантам *PTX3* при СД II типа в китайской популяции, были опубликованы Н. Zhu, W. Yu et al. в 2017 г. [18]. Несмотря на то, что генетический анализ распределения генотипов и аллелей различных полиморфизмов гена *PTX3* не выявил значимых различий от группы контроля без СД II типа, авторы показали, что GG генотип полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* ассоциирован с повышенным риском развития диабетической нефропатии у китайцев с СД II типа.

Данное исследование — первое, посвященное ассоциации генетических вариантов *PTX3* с клиническими особенностями течения и прогнозом ГКМП. При этом оно имеет ряд ограничений из-за небольшого числа обследуемых пациентов и отсутствия у них данных об измерении уровня *PTX3* в плазме.

ВЫВОДЫ

1. Симптомное течение у больных ГКМП в возрастной группе ≥ 18 лет с наличием одного и более путей прогрессирования заболевания характеризуется неблагоприятным прогнозом.

2. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет не показало значимых различий от группы контроля.

3. Аллель G полиморфного варианта rs2305619 ассоциирован с наличием ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет.

4. Ассоциации аллеля G и генотипов AG и GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с наличием СД II типа наблюдаются у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе.

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.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Молекулярно-генетические предикторы и морфофункциональные фенотипы сердеч-

ной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза», № государственной регистрации АААА-А18-118070690073 – 2.

Financing

The study was preformed within the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: «Molecular and genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in various cardiomyopathies» state registration № АААА-А18-118070690073 – 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iyngkaran P., Liew D., Neil C. et al. Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. *Clinical Medicine Insights // Cardiology*. – 2018. – Vol. 12. – P. 1179546818809358. Doi: 10.1177/1179546818809358
2. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. E137–E161. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
3. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E. et al. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer // *Physiological reviews*. – 2018. – Vol. 98, № 2. P. 623–639. Doi: 10.1152/physrev.00016.2017.
4. Du Clos T. W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation // *ISRN Inflammation*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 379040. Doi: 10.1155/2013/379040.
5. Latini R., Gullestad L., Masson S. et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 9. – P. 992–999. Doi: 10.1093/eurjhf/hfs092.
6. Liu H., Guo X., Yao K. et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 817615. Doi: 10.1155/2015/817615.
7. Authors/Task Force members, Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 39. – P. 2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
8. Rowin E. J., Maron M. S., Chan R. H. et al. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 120, № 12. – P. 2256–2264. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.048.
9. Naito A., Tanabe N., Jujo T. et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. E113086. Doi: 10.1371/journal.pone.0113086.
10. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy // B. J. Maron, E. J. Rowin, J. E. Udelson, M. S. Maron // *JACC Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 353–363. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.011.
11. Fujino N., Konno T., Hayashi K. et al. Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy // *Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 160–165. Doi: 10.1002/clc.22082.
12. Hartiala J., Schwartzman W. S., Gabbay J. et al. The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // *Current atheroscle-*

rosis reports. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 6. Doi: 10.1007/s11883-017-0641-6.

13. Полякова А. А., Семернин Е. Н., Стрельцова А. А. и др. Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19, № 6. – С. 502–505. Doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.

14. Ковалевская Е. А., Крылова Н. С., Потешкина Н. Г. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца: проблема сочетания патологий // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 1S. – С. 31–35. Doi: 10.18087/cardio.2386.

15. Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M. et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 15. – P. 1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.

16. Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Apical Variant Hypertrophic Cardiomyopathy // *Congenital Heart Disease*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242

17. Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Бежанишвили Т. Г. и др. Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 478–488. Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488.

18. Zhu H., Yu W., Xie Y. et al. Association of Pentraxin 3 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Diabetic Nephropathy // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 428–436. Doi: 10.12659/msm.902783.

REFERENCES

1. Iyngkaran P., Liew D., Neil C., Driscoll A., Marwick T. H., Hare D. L. Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. *Clinical Medicine Insights // Cardiology*. 2018;(12):1179546818809358. Doi: 10.1177/1179546818809358.
2. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation*. 2017;136(6):E137–E161. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
3. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer // *Physiological reviews*. 2018;98(2):623–639. Doi: 10.1152/physrev.00016.2017
4. Du Clos T. W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation // *ISRN Inflammation*. 2013;(2013):379040. Doi: 10.1155/2013/379040.
5. Latini R., Gullestad L., Masson S. et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials // *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(9):992–999. Doi: 10.1093/eurjhf/hfs092.
6. Liu H., Guo X., Yao K., Wang C., Chen G., Gao W., Yuan J., Yu W., Ge J. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure // *BioMed research international*. 2015;(2015):817615. Doi: 10.1155/2015/817615.
7. Authors/Task Force members, Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the

Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

8. Rowin E. J., Maron M. S., Chan R. H., Hausvater A., Wang W., Rastegar H., Maron B. J. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(12):2256–2264. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.048.

9. Naito A., Tanabe N., Jujo T., Shigeta A., Siguira T., Sakao S., Ishida K., Tatsumi K. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism // *PLoS One*. 2014;9(11):E113086. Doi: 10.1371/journal.pone.0113086.

10. Maron B. J., Rowin E. J., Udelson J. E., Maron M. S. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC Heart Failure*. 2018;6(5):353–363. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.011

11. Fujino N., Konno T., Hayashi K., Hodatsu A., Fujita T., Tsuda T., Nagata Y., Kawashiri M. A., Ino H., Yamagishi M. Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy // *Clinical Cardiology*. 2013;36(3):160–165. Doi: 10.1002/clc.22082.

12. Hartiala J., Schwartzman W. S., Gabbay J., Ghazalpour A., Bennett B. J., Allayee H. The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(2):6. Doi: 10.1007/s11883-017-0641-6.

13. Poliakova A. A., Semernin E. N., Streltsova A. A., Kostareva A. A., Gudkova A. Y. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly people // *Arterial'naya Gipertenziya = Ar-*

terial Hypertension. 2013;19(6):502–505. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.

14. Kovalevskaya E. A., Krylova N. S., Poteshkina N. G. Hypertrophic cardiomyopathy and ischemic heart disease: the problem of pathology combination // *Kardiologiya*. 2018;58(1S):31–35. (In Russ.). Doi: 10.18087/cardio.2386.

15. Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M., Hauser T. H., Manning W. J., Haas T. S., Lesser J. R., Udelson J. E., Ackerman M. J., Maron B. J. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2008;118(15):1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.

16. Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R., Gersh B. J., Ackerman M. J. Genotype-Phenotype Correlations in Apical Variant Hypertrophic Cardiomyopathy // *Congenital Heart Disease*. 2015;10(3):E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242.

17. Streltsova A. A., Gudkova A. Y., Bezhanishvili T. G., Kozyreva A. A., Muravyev A. S., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Pyko S. A., Khmel'nitskaja K. A., Sitnikova M. Y., Kostareva A. A. Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):478–488. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488.

18. Zhu H., Yu W., Xie Y., Zhang H., Bi Y., Zhu D. Association of Pentraxin 3 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Diabetic Nephropathy // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;(23):428–436. Doi: 10.12659/msm.902783.

Информация об авторах

Стрельцова Анна Алексеевна, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики с ультразвуковыми методами исследования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Гудкова Александра Яковлевна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0156-8821; **Пыко Светлана Анатольевна**, кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6625-3770; **Семернин Евгений Николаевич**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8447-6919; **Костарева Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Information about authors

Streltsova Anna A., Ultrasound Specialist of the Department of Functional Diagnostics with Ultrasound Research Methods, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Gudkova Aleksandra Ya.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of the Institute of Cardiovascular Diseases, Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0156-8821; **Pyko Svetlana A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radio Engineering Systems, Saint Petersburg Electrotechnical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6625-3770; **Semernin Evgenii N.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Research Department of Infiltrative Heart Diseases of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8447-6919; **Kostareva Anna A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9349-6257.



© СС А. А. Баландин, И. А. Баландина, Л. М. Железнов, 2021
УДК 611.714.1-055.2: 611.813.9+611.814.1]-073.756.8
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-33-37

А. А. Баландин^{1*}, И. А. Баландина¹, Л. М. Железнов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров, Россия

ПАРАМЕТРЫ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА И ТАЛАМУСОВ У ЖЕНЩИН-МЕЗОЦЕФАЛОВ ВТОРОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Поступила в редакцию 14.02.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Введение. Одним из важнейших с морфофункциональной точки зрения отделов головного мозга является мозолистое тело и таламус. На сегодня очевидна проблема отсутствия четких морфометрических характеристик этих отделов мозга у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста.

Цель исследования — установить морфометрические характеристики мозолистого тела и таламусов у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста с использованием метода магнитно-резонансной томографии.

Методы и материалы. Проведен анализ результатов морфометрического исследования мозолистого тела и таламуса 37 женщин, в возрасте от 36 до 54 лет, с использованием метода магнитно-резонансной томографии. Определяли длину и высоту мозолистого тела, толщину колена, толщину валика, глубины его залегания (переднюю, верхнюю и заднюю). Устанавливали поперечный, продольный и вертикальный размеры таламусов.

Результаты. Морфометрическая характеристика мозолистого тела характеризуется преобладанием толщины колена над толщиной валика ($p < 0,01$). Параметр задней глубины залегания мозолистого тела преобладает над параметрами верхней и передней глубин его залегания ($p < 0,01$). При сравнении показателей верхней глубины и передней глубины залегания мозолистого тела прослеживается тенденция к превалированию показателя верхней глубины ($p > 0,05$). Закономерность морфометрической характеристики таламусов заключается в тенденции к преобладанию всех показателей в левом полушарии ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты сравнительного анализа морфологических характеристик мозолистого тела у человека в пожилом и старческом возрасте дополняют знания по возрастной анатомии и будут полезны в клинической практике врачей лучевой диагностики и кабинетов магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: мозолистое тело, каллозометрия, таламус, магнитно-резонансная томография, мезоцефалы, второй период зрелого возраста

Для цитирования: Баландин А. А., Баландина И. А., Железнов Л. М. Параметры мозолистого тела и таламусов у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста по данным магнитно-резонансной томографии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(2):33–37. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-33-37.

* **Автор для связи:** Анатолий Александрович Баландин, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: balandinnauka@mail.ru.

Anatolii A. Balandin^{1*}, Irina A. Balandina¹, Lev M. Zheleznov²

¹ Perm State Medical University, Perm, Russia

² Kirov State Medical University, Kirov, Russia

PARAMETERS OF THE CORPUS CALLOSUM AND THALAMUSES IN MESOCEPHALIC WOMEN OF THE SECOND PERIOD OF MATURE AGE ACCORDING TO MRI DATA

Received 14.02.2021; accepted 09.08.2021

Summary

Introduction. One of the most important parts of the brain from a morphofunctional point of view is the corpus callosum and the thalamus. Today, the problem of the lack of clear morphometric characteristics of these parts of the brain in mesocephalic women of the second period of mature age is obvious.

The objective of the study was to establish the morphometric characteristics of the corpus callosum and thalamuses in mesocephalic women of the second period of mature age using the method of magnetic resonance imaging.

Methods and materials. The results of morphometric examination of the corpus callosum and thalamuses of 37 women aged 36 to 54 years using magnetic resonance imaging were analyzed. We determined the length and height of the corpus callosum, knee thickness, cushion thickness, its depth (anterior, upper and posterior). The transverse, longitudinal, and vertical dimensions of the thalamuses were determined.

Results. The morphometric characteristics of the corpus callosum is characterized by the predominance of the knee thickness over the thickness of the cushion ($p < 0.01$). The parameter of the posterior depth of the corpus callosum prevails over the parameters of the upper and anterior depths of its occurrence ($p < 0.01$). When comparing the parameters of the upper depth and the anterior depth of the corpus callosum, there is a tendency for the upper depth indicator to prevail ($p > 0.05$). The regularity of the morphometric characteristics of the thalamuses is the tendency to the predominance of all parameters in the left hemisphere ($p > 0.05$).

Conclusions. The results of the comparative analysis of the morphological characteristics of the corpus callosum in the elderly and senile age supplement the knowledge of age-related anatomy and will be useful in the clinical practice of doctors of radiation diagnostics and magnetic resonance imaging offices.

Keywords: corpus callosum, callosometry, magnetic resonance imaging, mesocephalic, the second period of mature age

For citation: Balandin A. A., Balandina I. A., Zheleznov L. M. Parameters of the corpus callosum and thalamuses in mesocephalic women of the second period of mature age according to MRI data. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):33–37. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-33-37.

* **Corresponding author:** Anatolii Aleksandrovich Balandin, Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia. E-mail: balandinnauka@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность концепции персонифицированной медицины в современном мире неуклонно возрастает. По представлениям специалистов, персонифицированный подход к пациенту способен существенно повысить качество диагностики, лечения заболеваний и дальнейшей реабилитации пациентов [1].

Персонифицированная медицина подразумевает учет особенностей конкретного человека: его пол, массу тела, тип телосложения, а главное — возрастные особенности. В литературе можно увидеть немало число исследований, посвященных изучению специфики ранних и поздних возрастных периодов постнатального онтогенеза человека, однако крайне скудное внимание уделено второму периоду зрелого возраста [2–4].

Одним из важнейших с морфофункциональной точки зрения отделов головного мозга является мозолистое тело и таламус.

Мозолистое тело — это главная межполушарная спайка, состоящая из волокон белого вещества мозга человека и объединяющая неокортикальные области, задачей которой является обеспечение связей между полушариями большого мозга для синхронизации сенсомоторной информации и качественной работы высших когнитивных функций мозга [5, 6].

Таламус — парный орган промежуточного мозга, расположенный возле третьего желудочка, под мозолистым телом. Обладая огромным числом афферентно-эфферентных связей с другими участками большого мозга, считается главным «связующим узлом». Таламус принимает активное участие в локомоции, является главным анализатором восходящей информации всех видов чувствительности, регулирует циркадные ритмы и обеспечивает работу высшей когнитивной деятельности человека [7–10].

В литературе [11, 12] описаны возрастные проявления старения мозга, включающие в себя,

прежде всего, нарушение координации, снижение когнитивной и двигательной активности, как правило, в пожилом и старческом возрасте. При этом второй период зрелого возраста практически не изучается.

Цель исследования — установить морфометрические характеристики мозолистого тела и таламусов у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста с использованием метода магнитно-резонансной томографии (МРТ).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Работа основана на анализе результатов магнитно-резонансно-томографического исследования 37 женщин, проходивших обследование в отделении лучевой диагностики государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4». Возраст обследуемых варьировал от 36 до 54 лет, средний показатель возраста в выборке составил $(44,82 \pm 1,34)$ года. Использовали следующие критерии включения обследуемых в данное исследование: женский пол, второй период зрелого возраста; анамнез обследуемых без заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, алкогольной и наркотической зависимости; краниотип — мезокраны; преобладание правой руки (правши); отсутствие признаков патологии отделов мозга, выявляемых во время исследования.

Краниометрию проводили по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе в режиме реконструкции 3D. Выборку исследования составили обследуемые с черепами средней формы, с величиной головного указателя от 75,0 до 79,9. Магнитно-резонансно-томографическое исследование выполняли на аппарате 1,5T Brivo 335 (*General Electric — GE Healthcare*, США). Сканирование осуществляли нативно с толщиной среза 5 мм, с после-

Таблица 1

Морфометрические характеристики мозолистого тела во втором периоде зрелого возраста у женщин

Table 1

Morphometric characteristics of the corpus callosum in the second period of mature age in women

Исследуемый параметр мозолистого тела, мм	(M±m)	Max	Min	σ	Cv	Me
Длина	(72,40±1,00)	80,2	63,7	4,99	0,34	72,70
Высота	(21,20±0,15)	22,3	19,7	0,77	0,03	21,20
Толщина колена	(12,80±0,14)	13,7	11,6	0,71	0,04	12,80
Толщина валика	(11,10±0,11)	12,1	10,2	0,55	0,03	10,90
Передняя глубина залегания	(34,89±1,44)	38,1	30,8	2,19	0,14	35,20
Верхняя глубина залегания	(36,89±1,79)	39,1	35,4	1,30	0,05	36,60
Задняя глубина залегания	(42,11±1,19)	42,8	39,1	1,38	0,05	41,60

Таблица 2

Морфометрические характеристики таламусов во втором периоде зрелого возраста у женщин

Table 2

Morphometric characteristics of the thalamuses in the second period of mature age in women

Таламус	(M±m)	Max	Min	σ	Cv	Me
<i>Поперечный размер таламуса, мм</i>						
Правый	(13,90±0,40)	17,4	11,1	2,02	0,29	13,10
Левый	(13,90±0,40)	17,8	11,1	2,02	0,29	13,35
<i>Продольный размер таламуса, мм</i>						
Правый	(19,90±0,30)	22,4	16,8	1,70	0,15	20,00
Левый	(20,60±0,20)	22,5	16,8	1,38	0,09	20,15
<i>Вертикальный размер таламуса, мм</i>						
Правый	(13,90±0,50)	17,8	11,1	2,02	0,29	13,35
Левый	(15,30±0,50)	18,5	12,6	1,82	0,21	15,40

дующими постпроцессорными реконструкциями в режиме T2 с использованием фильтров резкости.

Определяли толщину колена мозолистого тела, которое рассчитывали между его наиболее удаленными точками. Толщиной валика считали расстояние между передней и задней его точками. Длину мозолистого тела рассчитывали от наиболее выступающей точки на передней поверхности до наиболее удаленной точки на задней поверхности. Высоту мозолистого тела определяли как расстояние между прямой, соединяющей точки колена и валика мозолистого тела, и точкой мозолистого тела, наиболее удаленной от данной прямой. Глубины залегания мозолистого тела (переднюю, верхнюю и заднюю) рассчитывали как расстояние от наиболее передней, верхней, задней точки тела до наиболее передней, верхней, задней точки коры мозга соответственно. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием системы программного обеспечения «Statistica V.6.0». Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального и минимального значений, вариационного коэффици-

ента, медианы. Достоверность различий средних значений оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали равный 0,05, при этом определяли доверительный интервал, $p < 0,01$, свидетельствующий о различиях между относительными частотами значений признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов каллозометрии показал, что длина мозолистого тела более чем в 3 раза превышает его высоту. Параметр толщины его колена статистически значимо превалирует над параметром толщины валика ($t = 9,55$; $p < 0,01$). Между показателями верхней и передней глубин залегания мозолистого тела статистически значимого различия не выявлено, однако прослеживается тенденция к превалированию значения верхней глубины ($t = 0,87$; $p > 0,05$). Показатель задней глубины залегания статистически достоверно преобладает над показателями верхней и передней глубин залегания ($t = 3,14$; $p < 0,01$) (табл. 1).

Мы сравнили результаты нашего исследования с данными каллозометрии, проведенной ранее учеными среди обследуемых лиц — жителей Ближнего Востока различного пола и возраста. Следует отметить, что установленные нами параметры мозолистого тела переключаются с данными их исследования [13], но глубины залегания мозолистого тела авторами [13] изучены не были.

Морфометрическое исследование таламусов показало тенденцию к преобладанию поперечного, продольного и вертикального размеров в левом полушарии ($p > 0,05$) (табл. 2).

Данные морфометрические характеристики находят свое отражение в ранее проведенном исследовании 63 военнослужащих, где ученые также обращают внимание на наличие межполушарной асимметрии с преобладанием размеров в левом полушарии. Кроме того, исследователями [14] было отмечено, что при одинаковых изменениях в правом и левом таламусе более выраженное проявление симптоматики при посттравматическом стрессовом расстройстве у пациентов было именно при изменениях в левом таламусе. Такой вывод косвенно подтверждает функциональное участие таламуса в обеспечении локомоции и сложнокоординированных движений у человека, например, мелкой моторики.

В ранних исследованиях, как российских, так и зарубежных ученых [15–17], проведенных на других отделах мозга с использованием методов прижизненной визуализации, получены данные об их возрастных параметрах. Наши данные дополняют эту картину.

Полученные результаты могут послужить критерием возрастной морфологической нормы для второго периода зрелого возраста женщины при помощи прижизненного метода визуализации тканей.

ВЫВОДЫ

1. Морфометрическая характеристика мозолистого тела у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста характеризуется преобладанием толщины колена над толщиной валика ($p < 0,01$).

2. Параметр задней глубины залегания мозолистого тела у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста преобладает над параметрами верхней и передней глубины его залегания ($p < 0,01$).

3. При сравнении показателей верхней глубины и передней глубины залегания мозолистого тела у женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста прослеживается тенденция к преобладанию показателя верхней глубины ($p > 0,05$).

4. Закономерность морфометрической характеристики таламусов женщин-мезоцефалов второго периода зрелого возраста заключается в тенденции к преобладанию всех показателей в левом полушарии ($p > 0,05$).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии 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. Исследование разрешено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 10 от 22 ноября 2017 г.).

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. The study was approved by the Ethics Committee of Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 10 of November 22, 2017).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17.
2. Попов А. Н., Анисимова Е. А., Анисимов Д. И. и др. Морфометрические характеристики костей предплечья субъектов детского, подросткового и юношеского возраста. // Саратов. науч.-мед. журн. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 249–254.
3. Агафонов А. И., Зулькарнаев Т. Р., Поварго Е. А. и др. Особенности физического развития школьников и студентов, занимающихся физкультурой и спортом // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – Т. 3, № 324. – С. 4–9.
4. Teodora Stoica, Lindsay Kathleen Knight, Farah Naaz. Cortical morphometry and structural connectivity relate to executive function and estradiol level in healthy adolescents // Brain Behav. – 2019. – Vol. 9, № 12. – P. E01413. Doi: 10.1002/brb3.1413.
5. Fang Liu, Shikao Cao, Jiaoran Liu et al. Ultrasound measurement of the corpus callosum and neural development of premature infants // Neural. Regen. Res. – 2013. – Vol. 8, № 26. – P. 2432–2440. Doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.26.004.
6. Jason Bennett Neal, Christopher G. Filippi, Richard Mayeux. Morphometric variability of neuroimaging features in Children with Agenesis of the Corpus Callosum // BMC Neurol. – 2015. – Vol. 15. – P. 116. Doi: 10.1186/s12883-015-0382-5.
7. Zakaria Ouhas, Hugo Fleming, Anna S. Mitchell. Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus // Frontiers in Neuroscience. – 2018. – Vol. 12, № 33. Doi: 10.3389/fnins.2018.00033.
8. Gent T. C., Bassetti C., Adamantidis A. R. Sleep-wake control and the thalamus // Current Opinion in Neurobiology. – 2018. – Vol. 52, № 32. – P. 188–197. Doi: 10.1016/j.conb.2018.08.002.
9. Wijesinghe R., Protti D. A., Camp A. J. Vestibular Interactions in the Thalamus // Front Neural Circuits. – 2015. – Vol. 2, № 9. – P. 79. Doi: 10.3389/fncir.2015.00079.
10. McCormick D. A., McGinley M. J., Salkoff D. B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus // Curr. Opin. Neurobiol. – 2015. – № 31. – P. 133–140. Doi: 10.1016/j.conb.2014.10.003.

11. Meng-Heng Yang., Zai-Fu Yao., Shulan Hsieh. Multimodal neuroimaging analysis reveals age-associated common and discrete cognitive control constructs // *Hum Brain Mapp.* – 2019. – Vol. 40, № 9. – P. 2639–2661. Doi: 10.1002/hbm.24550.

12. Naoshi Shimoda., Jongho Lee., Mitsuhiro Kodama et al. Quantitative evaluation of age-related decline in control of preprogrammed movement // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0188657. Doi: 10.1371/journal.pone.0188657.

13. Mohammed Z. Allouh, Mohammed M. Al Barbarawi, Heba A. Ali. et al. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum According to Age and Sex in Middle Eastern Arabs: Racial Comparisons and Clinical Correlations to Autism Spectrum Disorder // *Front. Syst. Neurosci.* – 2020. Doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.

14. Alexandra L. Clark, Scott F. Sorg, Kelsey Holiday. et al. Fatigue is Associated with Global and Regional Thalamic Morphometry in Veterans with History of Mild Traumatic Brain Injury // *J. Head Trauma Rehabil.* – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 382–392. Doi: 10.1097/HTR.0000000000000377.

15. Бирюков А. Н., Медведева Ю. И., Хазов П. Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии // *Вестн. СПб. мед. академии последипломного образования.* – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 56–63.

16. Соловьев С. В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии С. В. Соловьев // *Вестн. рентгенологии и радиологии.* – 2006 – № 1. – С. 19–22.

17. Robert Langner, Edna C. Cieslik., Simone D. Behrwind. et al. Aging and response conflict solution: Behavioural and functional connectivity changes // *Brain. Struct. Funct.* – 2015. – Vol. 220, № 3. – P. 1739–1757. Doi: 10.1007/s00429-014-0758-0.

REFERENCES

1. Pal'cev M. Personalized Medicine // *Nauka v Rossii.* 2011;(1):12–17. (In Russ.).

2. Popov A. N., Anisimova E. A., Anisimov D. I., Popryga D. V., Kesov L. A., Kesov A. L. Morphometric characteristics of the forearm bones of subjects of child, adolescent and adolescent age // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2015;11(3):249–254. (In Russ.).

3. Agafonov A. I., Zul'karnaev T. R., Povargo E. A., Stepanov E. G., Ahmetshina R. A., Husainov A. E. Features of physical development of schoolchildren and students engaged in physical education and sports // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2020;3(324):4–9. (In Russ.).

4. Teodora Stoica., Lindsay Kathleen Knight., Farah Naaz., Melina Ramic., Brendan E. Depue. Cortical morphometry and structural connectivity relate to executive function and estradiol level in healthy adolescents // *Brain. Behav.* 2019;9(12):E01413. Doi: 10.1002/brb3.1413.

5. Fang Liu., Shikao Cao., Jiaoran Liu., Zhifang Du., Zhimei Guo., Changjun Ren. Ultrasound measurement of

the corpus callosum and neural development of premature infants // *Neural. Regen. Res.* 2013;8(26):2432–2440. Doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.26.004.

6. Jason Bennett Neal, Christopher G. Filippi, Richard Mayeux. Morphometric variability of neuroimaging features in Children with Agenesis of the Corpus Callosum // *BMC Neurol.* 2015;(15):116. Doi: 10.1186/s12883-015-0382-5.

7. Zakaria Ouhaz., Hugo Fleming., Anna S. Mitchell. Cognitive Functions and Neurodevelopmental Disorders Involving the Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus // *Frontiers in Neuroscience.* 2018;12(33). Doi: 10.3389/fnins.2018.00033.

8. Gent T. C., Bassetti C., Adamantidis A. R. Sleep-wake control and the thalamus // *Current Opinion in Neurobiology.* 2018;52(32):188–197. Doi: 10.1016/j.conb.2018.08.002.

9. Wijesinghe R., Protti D. A., Camp A. J. Vestibular Interactions in the Thalamus // *Front Neural Circuits.* 2015; 2(9):79. Doi: 10.3389/fncir.2015.00079.

10. McCormick D. A., McGinley M. J., Salkoff D. B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus // *Curr Opin Neurobiol.* 2015;(31):133–140. Doi: 10.1016/j.conb.2014.10.003.

11. Meng-Heng Yang., Zai-Fu Yao., Shulan Hsieh. Multimodal neuroimaging analysis reveals age-associated common and discrete cognitive control constructs // *Hum. Brain. Mapp.* 2019;40(9):2639–2661. Doi: 10.1002/hbm.24550.

12. Naoshi Shimoda., Jongho Lee., Mitsuhiro Kodama., Shinji Kakei., Yoshihisa Masakado. Quantitative evaluation of age-related decline in control of preprogrammed movement // *PLoS One.* 2017;12(11):E0188657. Doi: 10.1371/journal.pone.0188657.

13. Allouh M. Z., Al Barbarawi M. M., Ali H. A., Mustafa A. G., Alomari S. O. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum According to Age and Sex in Middle Eastern Arabs: Racial Comparisons and Clinical Correlations to Autism Spectrum Disorder // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. Doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.

14. Clark A. L., Sorg S. F., Holiday K., Bigler E. D., Bangen K. J., Evangelista N. D., Bondi M. W., Schiehser D. M., Delano-Wood L. Fatigue is Associated with Global and Regional Thalamic Morphometry in Veterans with History of Mild Traumatic Brain Injury // *J Head Trauma Rehabil.* 2019; 33(6):382–392. Doi: 10.1097/HTR.0000000000000377.

15. Biryukov A. N., Medvedeva Yu. I., Hazov P. D. Age and gender aspects of MRI-callosometry // *Bulletin of the St. Petersburg medical academy of postgraduate education.* 2011;3(4):56–63. (In Russ.).

16. Solov'yov S. V. Dimensions of the human cerebellum according to MR tomography // *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2006;(1):19–22. (In Russ.).

17. Langner R., Cieslik E. C., Behrwind S. D., Roski Ch., Caspers S., Amunts K., Eickhoff S. B. Aging and response conflict solution: Behavioural and functional connectivity changes // *Brain. Struct. Funct.* 2015;220(3):1739–1757. Doi: 10.1007/s00429-014-0758-0.

Информация об авторах

Баландин Анатолий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера (г. Пермь, Россия), ORCID: 0000-0002-3152-8380; **Баландина Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера (г. Пермь, Россия), ORCID: 0000-0002-4856-9066; **Железнов Лев Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, ректор, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Россия), ORCID: 0000-0001-8195-099.

Information about authors

Balandin Anatolii A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University (Perm, Russia), ORCID: 0000-0002-3152-8380; **Balandina Irina A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University (Perm, Russia), ORCID: 0000-0002-4856-9066; **Zheleznov Lev M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Rector, Kirov State Medical University (Kirov, Russia), ORCID: 0000-0001-8195-099.



© СС Э. М. Ахметзянова, И. А. Трегубенко, 2021
УДК 616.895.8-06 : 616.22-008.5]-07 : 81 + 615.851.13
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-38-44

Э. М. Ахметзянова*, И. А. Трегубенко

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

ПСИХОЛИНГВИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УСТНОЙ И ПИСЬМЕННОЙ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (на примере автобиографических текстов)

Поступила в редакцию 22.03.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Введение. Нарушения речи — один из диагностических критериев психической патологии, прописанных в МКБ и DSM, но лингвистический компонент исследован мало, поэтому тематика исследования актуальна. Использование текстового анализа позволяет применить психолингвистический подход к объективизации нарушений мышления.

Цель — выявление психолингвистических особенностей устной и письменной речи у пациентов с шизофренией.

Методы и материалы. Выборка — 74 человека: пациенты, страдающие шизофренией, расстройством личности, а также условно здоровые лица. Методы: экспертных оценок, клинико-психологический, экспериментально-психологический (исследование мышления, воспоминаний), психолингвистический метод, методы математической статистики.

Результаты. Устная речь пациентов с шизофренией сложнее по структуре и объемнее, чем письменная, а письменная речь чрезмерно «фактологичная», с низкой коммуникативной направленностью. В письменной и устной речи пациентов с шизофренией выделяется три типа текстов, взаимосвязанных с нарушениями мышления. В отличие от текстов пациентов с расстройством личности и условно здоровых лиц, тексты пациентов с шизофренией меньше по объему, более простые по структуре, больше описывают факты, а не чувства и мысли.

Заключение. Существуют различия по формально-лингвистическим признакам между текстами пациентов с шизофренией, расстройством личности и условно здоровыми лицами. Такие характеристики речи пациентов, страдающих шизофренией, как множество безличных предложений, описывающих качество объекта, сложно организованная речь, акцент на описании эмоций и себя с использованием местоимения «Я», позволяют предполагать наличие у пациента нарушений мышления: искажение процесса обобщения с актуализацией латентных и формальных признаков предметов, нарушение целенаправленности мышления, разноплановость мыслительной деятельности.

Ключевые слова: шизофрения, речь, нарушения мышления, психолингвистика, автобиографическая память, психодиагностика шизофрении

Для цитирования: Ахметзянова Э. М., Трегубенко И. А. Психолингвистический анализ устной и письменной речи у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (на примере автобиографических текстов). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2021;28(2):38 — 44. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-38-44.

* **Автор для связи:** Элина Маратовна Ахметзянова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: fotaroaeko4897@gmail.com.

Elina M. Akhmetzyanova*, Iliya A. Tregubenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PSYCHOLINGUISTIC ANALYSIS OF ORAL AND WRITTEN SPEECH IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIC SPECTRUM DISORDERS (on the example of autobiographical texts)

Received 22.03.2021; accepted 09.08.2021

Summary

Introduction. There are speech disorders as one of the psychopathology diagnostics criteria in ICD and DSM. However, the linguistic component is not enough studied, so the study topic is actual. The use of text analysis allows to apply psycholinguistics approach to the objectification of thinking disorders.

The **objective** of the study was aimed to detect psycholinguistics features of oral and written speech in patients with schizophrenia.

Methods and materials. Participants were 29 schizophrenia patients, 20 patients with personality disorder and 25 healthy participants. Methods: expert assessment, anamnestic assessment, experimental-psychological (tests of thinking, collect memories), linguistic analysis, statistical analysis.

Results. Oral speech of patients with schizophrenia is complex and volume, the writing speech is «factual», lexically varied and low communicative. In oral and writing speech of patients with schizophrenia, there are three text types correlated with thinking disorders. Texts of patients with schizophrenia are less volume, simpler in structure, describe more facts than thoughts and feelings, unlike patients with personality disorder and healthy participants.

Conclusion. Texts of patients with schizophrenia, personality disorder and healthy participants are different in formal linguistics characteristics. Such characteristics of the speech of patients suffering from schizophrenia as a lot of impersonal sentences describing object attribute, complexly organized speech, emphasis on describing emotions and oneself using the pronoun «I» allow to suppose that the patient has thinking disorders: thinking distortion by formal and latent ways of object attributions, thinking purposefulness disorder, thinking «versatility».

Keywords: schizophrenia, speech, thinking disorders, psycholinguistic, autobiographical memory, psychodiagnostics of schizophrenia

For citation: Akhmetzyanova E. M., Tregubenko I. A. Psycholinguistic analysis of oral and written speech in patients with schizophrenic spectrum disorders (on the example of autobiographical texts). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):38–44. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-38-44.

* **Corresponding author:** Elina M. Akhmetzyanova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: fotaroaeko4897@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения речи у пациентов при диагностике заболеваний — один из критериев, выделенный и в МКБ, и в DSM, но их описание часто носит субъективный характер [1, 2]. Как известно, именно в речи наиболее отчетливо проявляются такие нарушения мышления, как разорванность, бессвязность, резонерство, которые информативны при диагностике расстройств шизофренического спектра (РШС) [1, 3–14]. Однако достаточно мало исследований, в которых для диагностики психической патологии используются объективные лингвистические критерии [1–6, 15, 16].

Использование биографических текстов для исследования продиктовано мнением, что особенности автобиографической памяти соответствуют особенностям клинической картины психических заболеваний [17]. Исследований, посвященных анализу автобиографической памяти у пациентов с шизофренией, достаточно мало [17–19], хотя, по Ю. Ф. Полякову [20], нарушение актуализации прошлого опыта, относящейся к функциям автобиографической памяти, — одно из ведущих нарушений при шизофрении [21].

Цель — выявление психолингвистических особенностей устной и письменной речи у пациентов с шизофренией.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Общая выборка испытуемых составила 74 человека и была разделена на три группы (табл. 1):

1) экспериментальная группа (ЭГ) — 29 пациентов, страдающих шизофренией (F20 по МКБ-10), в возрасте от 22 до 49 лет;

2) группа сравнения (ГС) — 20 пациентов, страдающих смешанным расстройством личности (F61 по МКБ-10), в возрасте от 18 до 56 лет;

3) контрольная группа (КГ) — условно здоровые лица в возрасте от 20 до 59 лет.

Большинство испытуемых имели среднее специальное или высшее образование.

Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный врачом-психиатром диагноз (F20 или F61), возраст более 18 лет, отсутствие когнитивного дефицита и эмоционально-волевого дефекта (для ЭГ).

Критерии включения здоровых лиц в исследование: отсутствие подтвержденного врачом-психиатром диагноза, возраст более 18 лет.

При работе с испытуемыми использовали методы:

1) экспертных оценок (постановка диагноза врачом-психиатром, заключение психолога по результатам экспериментально-психологического исследования (ЭПИ));

2) клинико-психологический (наблюдение, беседа, анализ истории болезни);

3) экспериментально-психологический:

— исследование ранних воспоминаний (письменный текст);

— исследование ярких воспоминаний (устный текст);

— методики исследования мышления («Исключение лишнего» (невербальный вариант), «Сравнение понятий»);

4) психолингвистический метод:

— лингвостатистический анализ.

Для статистической обработки были проведены анализы (программа «Statistica 8»): сравнительный (U-критерий Манна — Уитни, сравнение текстов пациентов с РШС с текстами групп ГС и КГ; T-критерий Уилкоксона, сравнение устных и письменных текстов ЭГ; точный критерий Фишера, сравнение содержательных характеристик речи у ЭГ и КГ), корреляционный (гамма-корреляция, выявление взаимосвязей типов текстов пациентов с РШС с нарушениями мышления), факторный (выделение типов текстов ЭГ).

Таблица 1

Характеристика выборки

Table 1

Sample characteristics

Показатель		Экспериментальная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Число испытуемых, n		29	20	25
Диагноз		F20	F61	Условно здоровые
Пол	мужской	14	5	10
	женский	15	15	15
Возраст, лет	диапазон	[22;49]	[20;59]	[18;56]
	среднее значение	(35±7,84)	(29,7±13,6)	(28,9±10,86)

Таблица 2

Сравнительная характеристика письменных и устных текстов у пациентов с РШС

Table 2

Comparative characteristic of writing and oral texts in patients with schizophrenic spectrum disorder

Показатель	Медиана, письменная речь	Медиана, устная речь	T	Z	p-уровень
Общий объем текста	12,00	63,00	13,00	4,42	0,00001
Сочинительная связь	0,00	1,00	10,00	2,84	0,005
Подчинительная связь	0,00	0,00	4,50	2,53	0,01
Смешанные предложения	0,00	1,00	8,50	2,93	0,003
Индекс словарного разнообразия	71,43	48,94	40,00	3,84	0,0002
Внутренние предикаты	0,00	3,95	64,00	2,46	0,01
Имя существительное	33,33	18,18	51,00	3,60	0,0003
Наречия	0,00	4,26	45,50	3,15	0,002
Местоимения 3-го лица единственного числа	0,00	0,00	3,00	2,67	0,008
Индекс эмболии (стереотипность речи)	0,00	8,57	6,00	4,21	0,00003
Предлоги	16,67	9,09	66,00	3,12	0,002
Числительные	10,26	1,89	22,00	3,90	0,0001

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Различия между письменной и устной речью пациентов с РШС (по T-критерию Уилкоксона). Результаты приведены в табл. 2 ($p \leq 0,01$).

Устная речь пациентов с шизофренией, в отличие от письменной, сложнее по структуре, шире и больше по объему, демонстрирует непосредственное участие пациента в деятельности, что, с психологической точки зрения, говорит о направленности такой речи на коммуникацию. Однако устная речь малосодержательна — в ней множество лишних слов, повторений и междометий. Письменная речь более краткая, отличается формальным характером из-за преобладания существительных и числительных, характеризуется описательностью. По числу внутренних предикатов (слова-сказуемые, отражающие внутреннее состояние: «переживаю», «думал», «чувствую» и т. д.) можно предположить, что письменная речь в большей степени отражает нарушения идентичности личности.

2. Определение типов текстов лиц с РШС (факторный анализ). С помощью процедуры факторного анализа все тексты (как письменные, так и устные) лиц с РШС были разделены на три типа.

Типы письменных текстов. Первый тип «Действие — качество»: пациент рассказывает либо прошлую ситуацию из окружающего мира посредством описания совершенных самостоятельно субъектом речи действий, либо описания признаков, качеств объекта или субъекта. Преобладают безличные предложения.

Второй тип «Содержательность — актуальные переживания». Пациент, с одной стороны, говорит разнообразно, использует множество слов с разными значениями, с другой — рассказывает преимущественно о переживаемых эмоциях.

Третий тип «Речь о себе — описание факта»: пациент либо рассказывает о себе, либо описывает факты, не имеющие к нему отношения.

Также были выделены три типа устных текстов. Первый тип «Внешний — внутренний мир»: пациент описывает какое-то внешнее событие или

рассказывает о своих эмоциях, переживаниях, мыслях.

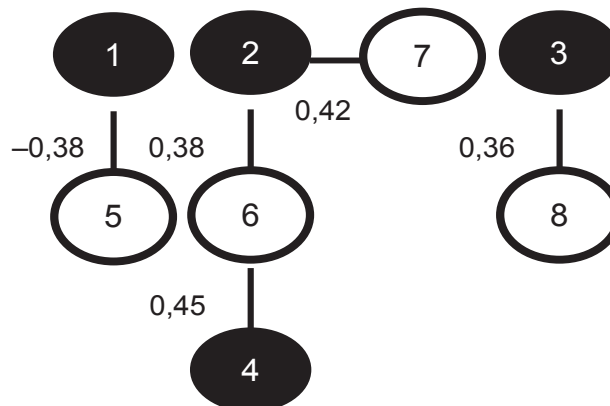
Второй тип «Сложное описание настоящего исторического»: пациент рассказывает о событии в прошлом так, как будто это происходит сейчас, используя сложные речевые обороты.

Третий тип «Речь о себе — однообразие речи»: пациент либо описывает что-то относящееся к нему лично, либо говорит однообразно с множеством повторений, лишних слов, без упоминания «Я».

3. *Взаимосвязь типов текстов и нарушений мышления (корреляционный анализ).* В результате проведения процедуры корреляционного анализа данных было получено несколько взаимосвязей на уровне статистической значимости $p < 0,05$ (рисунок).

Тип письменного текста «Действие — качество» отрицательно коррелировал с искажением процесса обобщения по типу актуализации формальных и «латентных» признаков ($r = -0,38$): чем больше безличных предложений с качественным описанием, тем больше выявлялось искажений процесса обобщения. Тип письменного текста «Содержательность — актуальные переживания» положительно взаимосвязан с искажением процесса обобщения с актуализацией «латентных» признаков ($r = 0,38$) и с нарушением целенаправленности мыслительной деятельности ($r = 0,42$): сосредоточенность на описании эмоций в письменных текстах пациентов сопровождалась нарушением целенаправленности мышления и актуализацией «латентных» признаков. Тип устного текста «Сложное описание настоящего исторического» положительно взаимосвязан с искажением процесса обобщения с актуализацией «латентных» признаков ($r = 0,45$): чем сложнее по структуре устная речь, чем больше в ней глаголов в настоящем времени, тем чаще встречались подобные искажения. Тип письменного текста «Речь о себе — описание факта» положительно коррелировал с разноплановостью в мыслительной деятельности ($r = 0,36$): чем чаще в письменной речи пациентов присутствовали рассказы о себе и местоимение «Я», тем выше была вероятность, что в его мышлении будет наблюдаться разноплановость. Вероятно, вследствие эгоцентричности мышления нарушается оценка релевантности стимулов, поэтому для пациента одинаково значимы актуальная реальность и субъективные смыслы, которых может быть множество. Чем таких смыслов больше, тем больше плоскостей, в которых строятся умозаключения пациентов с РШС, и более расплывчатым и нецеленаправленным становится мышление.

4. *Различия между текстами лиц с РШС и нормативными (по U-критерию Манна — Уитни).* Результаты сравнительного исследования устной и письменной речи пациентов с шизофренией и условно здоровых лиц приведены в табл. 3 ($p \leq 0,01$).



Взаимосвязь нарушений мышления и типов устной и письменной речи пациентов с РШС: 1 — тип письменного текста «Действие — качество»; 2 — тип письменного текста «Содержательность — актуальные переживания»; 3 — тип письменного текста «Речь о себе — описание факта»; 4 — тип устного текста «Сложное описание настоящего исторического»; 5 — искажение процесса обобщения по формальному типу; 6 — искажение процесса обобщения по латентному типу; 7 — нарушение целенаправленности мышления; 8 — разноплановость мышления

The relationship of thinking disorders and types of oral and writing speech in patients with schizophrenic spectrum disorder: 1 — writing text type «Action — quality»; 2 — writing text type «Meaningfulness — current feelings»; 3 — writing text type «Speech about myself — description of fact»; 4 — oral text type «Complex description of historical present»; 5 — «formal type of generalisation process's disorder»; 6 — «latent type of generalisation process' disorder»; 7 — thinking purposefulness disorder; 8 — thinking «versatility»

Тексты ЭГ небольшие по объему, простые по структуре, формальные, в них преобладают существительные и числительные, что, с психологической точки зрения, говорит о низкой коммуникативной направленности. Пациенты ЭГ чаще описывают автобиографические события в прошлом времени, в отличие от них, условно здоровые лица более эмоционально переживают события прошлого здесь и сейчас. На это, вероятно, влияет снижение процесса абстрагирования мышления — пациенты не абстрагируются от инструкции, отсылающей к прошлому, поэтому используют прошедшее время. КГ достаточно способна к отвлечению, поэтому может повторно проживать эти события.

У пациентов КГ значительно больше, чем у пациентов с РШС, внутренних предикатов, поэтому условно здоровые лица лучше описывают свои мысли и переживания. Вероятно, это один из наиболее информативных лингвистических критериев, отличающих речь пациентов с шизофренией от речи условно здоровых.

Способность описывать свое внутреннее состояние — одна из функций личностной идентичности. Возможно, внутренние предикаты в устной и письменной речи могут выступить объективным лингвистическим показателем нарушения/сохранности идентичности личности.

5. *Различия между письменными текстами пациентов с РШС и расстройством личности (РЛ) (по U-критерию Манна — Уитни).* Результаты

Таблица 3

Различия между текстами лиц с РШС и условной нормой

Table 3

Differences between the texts of persons with schizophrenic spectrum disorder and healthy participants

Показатель	Медиана РШС	Медиана норма	Z	p-уровень
<i>Письменные тексты</i>				
Общий объем текста	12,00	66,00	– 4,61	0,000004
Сочинительный тип связи	0,00	1,00	– 3,30	0,001
Подчинительный тип связи	0,00	1,00	– 2,94	0,003
Простые предложения	1,00	3,00	– 3,89	0,0001
Внутренние предикаты	0,00	6,45	– 3,85	0,0001
Глаголы в настоящем времени	0,00	2,73	– 3,64	0,0003
Имя существительное	33,33	25,56	3,08	0,002
Наречия	0,00	4,69	– 3,46	0,0005
Предлоги	16,67	10,29	2,79	0,005
Числительные	10,26	3,85	2,66	0,008
<i>Устные тексты</i>				
Общий объем текста	63,00	132,00	– 3,67	0,0002
Смешанный тип связи	1,00	2,00	– 3,02	0,003
Простые предложения	1,00	2,00	– 2,80	0,005
Внутренние предикаты	3,95	7,41	– 3,53	0,0004
Союзы	4,66	5,68	– 2,60	0,009

Таблица 4

Различия в письменных текстах ЭГ и ГС

Table 4

Differences between the writing texts of comparison group and experimental group

Показатель	Медиана РШС	Медиана РЛ	Z	p-уровень
Общий объем текста	12,00	17,50	– 2,18	0,03
Сочинительная связь	0,00	0,50	– 2,03	0,04
Внутренние предикаты	0,00	6,16	– 2,22	0,03
Глаголы в настоящем времени	0,00	6,99	– 3,10	0,002
Наречия	0,00	2,87	– 2,03	0,04
Местоимения 1-го лица единственного числа	0,00	9,09	– 2,28	0,02
Слова категории «Социальное взаимодействие»	0,00	4,38	– 2,48	0,01
Числительные	10,26	5,66	2,14	0,03

сравнительного анализа групп пациентов с шизофренией и пациентов с РЛ отражены в табл. 4 ($p < 0,05$).

Тексты пациентов с РЛ содержат множество слов с разным смысловым значением. Пациенты с РЛ более подробно описывают мысли и переживания, используют местоимение «Я», активно включаются в социальную ситуацию. Тексты пациентов с РШС социально отчужденные, они чаще описывают факты, а не мысли и переживания.

ВЫВОДЫ

1. Устная речь пациентов с РШС сложнее, шире и объемнее, чем письменная, но более стереотип-

ная, с множеством лишних, повторяющихся слов. Письменная речь описывает преимущественно факты, обладает низкой коммуникативной направленностью.

2. Полученные в результате факторного анализа 3-го типа письменной речи пациентов с РШС отражают склонность к «безличному» повествованию, в котором описываются факты с пассивной позиции рассказчика. Полученные три типа устной речи представляют собой сложные по структуре, стереотипные описания либо переживаний пациентов, либо действий людей, окружающих пациентов.

3. В отличие от пациентов с расстройством личности и условно здоровых лиц, тексты паци-

ентов с шизофренией характеризуются большей простотой, формальностью и меньшим объемом. Пациенты с шизофренией реже описывают социальное взаимодействие, внутренние переживания и мысли.

4. По таким параметрам речи, как увеличение безличных предложений с описанием качеств объекта, сложно структурированная речь, сосредоточенность на описании эмоций и себя с использованием местоимения «Я», можно предполагать наличие у пациента следующих нарушений мышления: искажение процесса обобщения с актуализацией латентных и формальных признаков предметов, нарушение целенаправленности мышления, разнотипность мыслительной деятельности.

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. Зислин И. Онтогенез бредового нарратива // Независимый психиатр. журн. – 2017. – Т. 2. – С. 63–73.
2. Карякина М. В. Нарушения речи у больных шизофренией // Соц. и клин. психиатрия. – 2017. – Т. 4. – С. 93–100.
3. Паиковский В. Э., Пиотровская В. Р. Психиатрическая лингвистика. – 4-е изд. – М.: ЛЕНАНД, 2015. – С. 168.
4. Микиртумов Б. Е. Лексика психопатологии. – СПб.: Речь, 2004. – С. 200.
5. Случевский Ф. И. Избранные труды: статьи, опубликованные с 1964 по 1993 год. – СПб.: Содружество. 2011.
6. Chaika E. O. Understanding Psychotic Speech: Beyond Freud and Chomsky. – Springfield I. L., 1990. – P. 339.
7. Crow T. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech // Brit. J. Psychiat. – 2008. – Vol. 173, № 4. – P. 303–309.
8. Condray R. The Language System in Schizophrenia: Effects of Capacity and Linguistic Structure // Schizophrenia bulletin. – 2002. – Vol. 28. – P. 475–490.
9. Liddle P. F. Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia // Br. J. Psychiatr. – 2002. – Vol. 181. – P. 326–330.
10. Marini A. The language of schizophrenia: an analysis of micro and macrolinguistic abilities and their neuropsychological correlates // Schizophr. Res. – 2008. – Vol. 105, № 1–3. – P. 144–155.

11. Ketteler D. High order linguistic features such as ambiguity processing as relevant diagnostic markers for schizophrenia // Schizophr. Res. Tr. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–7.

12. Moro A. Detecting syntactic and semantic anomalies in schizophrenia // Neuropsychol. – 2015. – Vol. 79 (Pt. A). – P. 147–157.

13. Hinzen W. The linguistics of schizophrenia: thought disturbance as language pathology across positive symptoms // Front. Psychol. – 2015. – Vol. 6, № 971. – P. 1–17.

14. de Boer J. N. Language in schizophrenia: relation with diagnosis, symptomatology and white matter tracts // Schizophr. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 1–10. URL: www.nature.com (дата обращения: 03.04.20).

15. Журавлев И. В. Семантико-психологические механизмы отчуждения при синдроме психического автоматизма: автореф. дис. ... канд. психол. наук / МГУ им. М. В. Ломоносова. – М., 2003.

16. Ениколопов С. Н. Лингвистические характеристики текстов психически больных и здоровых людей // Психолог. исслед. – 2018. – Т. 11, № 61. URL: psystudy.ru (дата обращения: 06.02.2019).

17. Кучерова Е. К., Рунчев Г. Е. Особенности автобиографической памяти у больных параноидной шизофренией // Клин. и мед. психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. С. 19. URL: http://www.medpsy.ru/climp/2018_1_19/article03.php (дата обращения: 12.02.2020).

18. Lysaker J., Lysaker P. Being Interrupted: The Self and Schizophrenia // J. Spec. Philosop. – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 21.

19. van der Watt G. Early memories: Clinical relevance and significance // Austral. Psychiat. – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 34–38.

20. Василевская К. Н., Кабардов М. К., Нуркова В. В. Индивидуально-типологические особенности автобиографической памяти // Психолог. исследования: электрон. науч. журн. – 2011. – Т. 2. – С. 16. URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 04.04.2020).

21. Поляков Ю. Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. – М.: Медицина, 1974. – С. 168.

REFERENCES

1. Zislin I. Ontogenesis of Delusional Narrative // Independent Psychiatric Journal. 2017;(2):63–73. (In Russ.).
2. Karyakina M. V. Speech disorders in schizophrenia patients // Social and Clinical Psychiatry. 2017;(4):93–100. (In Russ.).
3. Pashkovskiy V. E., Piotrovskaya V. R. Psikhiatricheskaya lingvistika [Psychiatric linguistic]. 4th ed. Moscow, LENAND, 2015:168. (In Russ.).
4. Mikirtumov B. E. Leksika psikhopatologii [Psychopathology vocabulary]. SPb., Rech', 2004: 200. (In Russ.).
5. Sluchevskiy F. I. Izbrannyye trudy: stat'i, opublikovannyye s 1964 po 1993 god [Selected works: articles published from 1964 to 1993]. SPb., Sodruzhestvo, 2011. (In Russ.).
6. Chaika E. O. Understanding Psychotic Speech: Beyond Freud and Chomsky. Springfield I. L., 1990:339.
7. Crow T. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech // Brit. J. Psychiat. 2008;173(4):303–309.
8. Condray R. The Language System in Schizophrenia: Effects of Capacity and Linguistic Structure // Schizophrenia bulletin. 2002;(28):475–90.
9. Liddle P. F. Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia // Br. J. Psychiatr. 2002;(181):326–330.

10. Marini A. The language of schizophrenia: an analysis of micro and macrolinguistic abilities and their neuropsychological correlates // *Schizophr. Res.* 2008;105(1–3):144–155.
11. Ketteler D. High order linguistic features such as ambiguity processing as relevant diagnostic markers for schizophrenia // *Schizophr. Res. Tr.* 2012;(2012):1–7.
12. Moro A. Detecting syntactic and semantic anomalies in schizophrenia // *Neuropsychol.* 2015;79(A):147–157.
13. Hinzen W. The linguistics of schizophrenia: thought disturbance as language pathology across positive symptoms // *Front. Psychol.* 2015;6(971):1–17.
14. de Boer J. N. Language in schizophrenia: relation with diagnosis, symptomatology and white matter tracts // *Schizophr.* 2020;6(1):1–10. Available at: www.nature.com (accessed: 03.04.20).
15. Zhuravlev I. V. Semiotiko-psikhologicheskiye mekhanizmy otchuzhdeniya pri sindrome psikhicheskogo avtomatizma [Semiotic-psychology mechanism of alienation for psychic automatism syndrome]: abs. th. for com. Cand. Sci (Psych.) / MSU M. V. Lomonosova. Moscow, 2003. (In Russ.).
16. Enikolopov S. N. Lingvisticheskiye kharakteristiki tekstov psikhicheskikh bol'nykh i zdorovykh lyudey [Linguistic characteristics of mental patients' and healthy participants texts] // *Psikhologicheskiye issledovaniya* [Psychological studies]. 2018;11(61). Available at: psystudy.ru (accessed: 06.02.2019).
17. Kucheroва E. K., Rupchev G. E. G. A. Osobennosti avtobiograficheskoy pamyati u bol'nykh paranoidnoy shizofreniyey [Autobiographical memory features in paranoid schizophrenia patients] [electronic resource] // *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obucheniye, praktika* [Clinical and medical psychology: researches, learning, practice]. 2018;6(1):19. Available at: http://www.medpsy.ru/climp/2018_1_19/article03.php (accessed: 12.02.2020).
18. Lysaker J., Lysaker P. Being Interrupted: The Self and Schizophrenia // *J. Spec. Philosop.* 2005;19(1):21.
19. van der Watt G. Early memories: Clinical relevance and significance // *Austral. Psychiat.* 2016;24(1):34–38.
20. Vasilevskaya K. N., Kabardov M. K., Nurkova V. V. Individual'no-tipologicheskiye osobennosti avtobiograficheskoy pamyati [individual typological features of autobiographical memory] [electronic resource] // *Psikhologicheskiye issledovaniya* [Psychological studies]. 2011;2(16). Available at: <http://psystudy.ru> (accessed: 04.04.2020).
21. Polyakov Yu.F. Pathology of Cognition in Schizophrenia. Moscow, Medicina, 1974:168. (In Russ.).

Информация об авторах

Ахметзянова Элина Маратовна, клинический психолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6646-2396; **Трегубенко Илья Александрович**, кандидат психологических наук, доцент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8836-5084.

Information about authors

Akhmetzyanova Elina M., Clinical Psychologist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6646-2396; **Tregubenko Iliya A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8836-5084.



© СС Коллектив авторов, 2021
УДК 616.831.94 : 616.133.33-009.862
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51

Е. А. Гаврилова^{1*}, В. А. Отт¹, А. А. Яковлев^{1,2}, С. А. Яковлев³, А. Г. Смочилин¹

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 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

ГИГАНТСКИЕ РАСШИРЕННЫЕ ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОСТРАНСТВА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Поступила в редакцию 02.02.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Дифференцировать гигантские периваскулярные пространства достаточно сложно по причине редкой встречаемости данного явления и многочисленного дифференциального ряда. Нужно исключить такие заболевания, как кистозные неоплазмы, паразитарные кисты, лакунарные инсульты. Знание и умение распознавать патогномичные радиологические особенности позволят предотвратить излишние исследования и быстрее поставить правильный диагноз. В статье представлен клинический случай, представляющий собой редкий и сложный для диагностики вариант расширенных периваскулярных пространств.

Ключевые слова: гигантские периваскулярные пространства, пространства Вирхова — Робина, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография

Для цитирования: Гаврилова Е. А., Отт В. А., Яковлев А. А., Яковлев С. А., Смочилин А. Г. Гигантские расширенные периваскулярные пространства: обзор литературы и описание клинического случая. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(2):45–51. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51.

* **Автор для связи:** Евгения Андреевна Гаврилова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: evgeniyagav@yandex.ru.

Evgeniya A. Gavrilova^{1*}, Valeriya A. Ott¹, Alexey A. Yakovlev^{1,2}, Sergey A. Yakovlev³, Andrey G. Smochilin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

³ City multidisciplinary hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

GIANT EXPANDED PERIVASCULAR SPACES: LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Received 02.02.2021; accepted 09.08.2021

Summary

The differentiation of giant perivascular spaces is the complicated task due to its rare occurrence and multiple differential series. Cystic neoplasms, parasitic cysts, and lacunar strokes are need to be excluded. Knowing and ability to recognize pathognomonic radiological features can help to prevent excessive diagnostics and make the correct diagnose quickly. The article presents a clinical case of a rare and difficulty diagnosing variant of giant perivascular spaces.

Keywords: giant perivascular spaces, Virchow — Robin spaces, magnetic resonance imaging, positron emission computed tomography

For citation: Gavrilova E. A., Ott V. A., Yakovlev A. A., Yakovlev S. A., Smochilin A. G. Giant expanded perivascular spaces: literature review and description of a clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):45–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-45-51.

* **Corresponding author:** Evgeniya A. Gavrilova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: evgeniyagav@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Периваскулярные пространства (ПВП), также называемые пространствами Вирхова — Робина, представляют собой каналы, заполненные интерстициальной жидкостью. ПВП окружают стенки сосудов на протяжении всего их следования из субарахноидального пространства через паренхиму головного мозга [1]. Они играют роль в лимфатическом дренаже и иммунологической функции центральной нервной системы.

При нейровизуализации методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) обычно ПВП выглядят как небольшие овальные или линейные очаги размером 2 — 5 мм, изоинтенсивные по отношению к спинно-мозговой жидкости, без увеличения контрастности или ограничения диффузии [2, 3].

Иногда ПВП могут сильно увеличиваться, вызывая масс-эффект и принимать причудливые конфигурации, которые могут быть ошибочно приняты за другие опасные заболевания [4].

Расширенные периваскулярные пространства (РПП) впервые были описаны Дюран — Фарделем в 1843 г. Они представляют собой регулярные полости, всегда содержащие артерию. Механизм, лежащий в основе расширения ПВП, остается пока не известным. По данному вопросу было выдвинуто несколько теорий: сегментарный некротический ангиит или иное состояние, вызывающее повышение проницаемости сосудистой стенки; расширение периваскулярных пространств вследствие нарушения дренажного пути интерстициальной жидкости; спиральное удлинение сосудов и атрофия вещества головного мозга, приводящие к образованию обширной сети пространств, заполненных экстрацеллюлярной жидкостью; постепенная утечка интерстициальной жидкости в пиальное пространство вокруг метаартериол вследствие фенестрации паренхимы головного мозга, а также фиброз и обструкция ПВП по ходу сосудов в совокупности с увеличенным сопротивлением потоку [1].

РПП в зависимости от локализации принято разделять на три типа. Первый тип РПП часто визуализируется на МР-изображениях, они локализуются вдоль хода лентикюстриарных артерий, входящих в базальные ганглии через переднюю перфорированную субстанцию.

Второй тип РПП может локализоваться по ходу определенных частей медуллярных артерий, которые входят в кору головного мозга на наружной поверхности и идут в белое вещество.

Третий тип РПП локализуется в среднем мозге. В нижней части среднего мозга ПВП в понтомезэнцефалическом соединении окружают пенетрирующие ветви колликулярной и добавочной колликулярной артерий (артерии четверохолмия).

С точки зрения дифференциальной диагностики, РПП следует отличать от следующих заболеваний: арахноидальные кисты, лакунарные инсуль-

ты, перивентрикулярная лейкомаляция с кистами, рассеянный склероз, кистозные опухоли, муккополисахаридоз, нейроцистицеркоз, нейроэпителиальные кисты, криптококкоз [5].

Клиническая картина РПП чаще всего представлена головными болями. Среди других признаков выделяют головокружение, когнитивные нарушения, судорожный синдром, синкопальные состояния, нарушение равновесия и концентрации [4].

В случаях бессимптомного течения РПП рекомендуется динамическое наблюдение. При выраженном расширении, вызывающем симптомы обструктивной гидроцефалии, показано хирургическое вмешательство [4]. Существует несколько вариантов хирургического вмешательства: вентрикулоперитонеальное или цистоперитонеальное шунтирование, нейроэндоскопическая декомпрессия с цистеоцистернотомией или вентрикулоцистостомией [6]. Эндоскопическое хирургическое вмешательство предпочтительнее открытого, поскольку оно относительно безопасно, не требует экзогенного шунта и позволяет при необходимости получить биопсию ткани [7].

В статье описан редкий случай опухолевидных периваскулярных пространств пациентки с жалобами на периодически возникающую слабость в левых конечностях, скованность пальцев левой кисти, приступообразные головные боли.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 47 лет, считает себя больной в течение 4 лет, когда впервые возникло чувство онемения языка, нёба, левых конечностей, продолжительностью до 3 суток, сопровождаемое головными болями в правой половине головы. Обратилась к врачу в поликлинику по месту жительства, где был выставлен диагноз «Остеохондроз шейного отдела позвоночника», назначено симптоматическое лечение. На протяжении 4 лет заболевание протекало без существенной динамики, периодически возникали выраженные головные боли (продолжительностью до 3 недель), успешно купируемые анальгетиками.

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (БЦА) (от 05.06.2018 г.), на экстракраниальном уровне атеросклеротических бляшек, интравазальных стенозов в БЦА не выявлено. Сонные артерии проходимы, плавная деформация обеих внутренних сонных артерий, в подключичных артериях кровотоков магистральный, изменений просвета нет. На экстракраниальном уровне позвоночные артерии нормального диаметра, без интравазальных стенозов, ход не нарушен, прямолинейный. Значимых нарушений венозного оттока на момент исследования не выявлено.

По данным МРТ головного мозга (от 03.08.2018 г.), МР-картина множественных сгруппированных кист в проекции базальных ядер справа от 0,2 до 0,9 см, округлой формы, с тонкими ровными

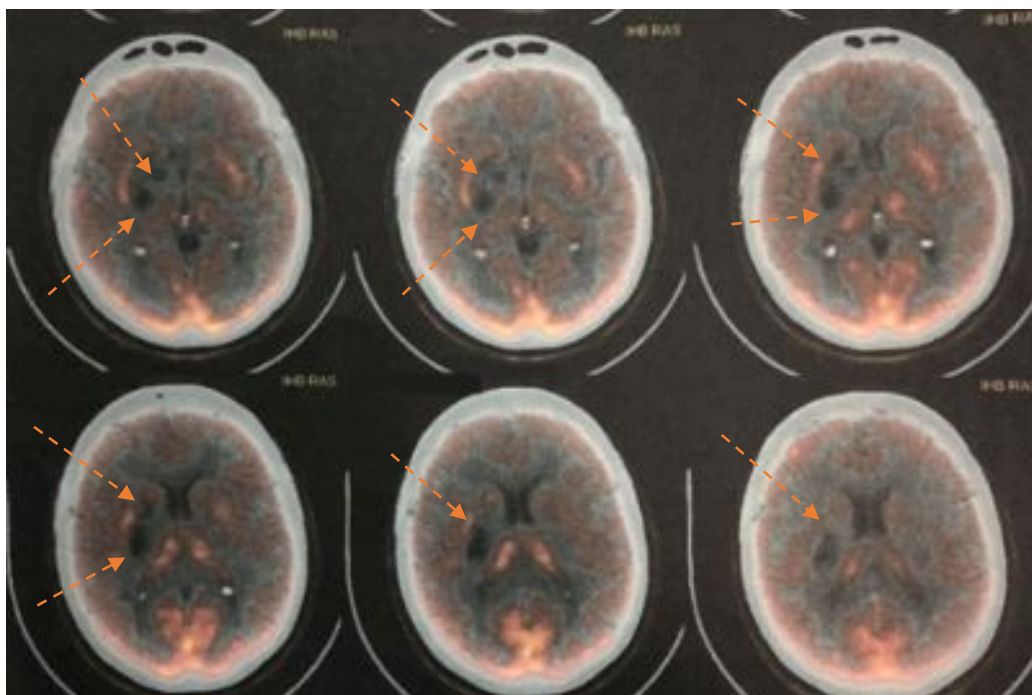


Рис. 1. ПЭТ/КТ-изображения. Стрелками отмечен аметаболический очаг размерами 29×17×24 мм, обусловленный мультикистозным компонентом

Fig. 1. PET/CT images. The arrows indicate a metabolic focus with dimensions of 29×17×24 mm, due to a multicystic component

контурами, гомогенным содержимым, размеры зоны изменений — 1,9×3,1×2,3 см в проекции базальных ядер справа. Единичные локальные расширения субарахноидального пространства лобных областей (вариант наружной гидроцефалии). Минимальные воспалительные изменения верхнечелюстных пазух.

С 09.08 по 17.08.2018 г. проходила курс стационарного лечения в сосудистом центре с диагнозом «Органическое поражение головного мозга (кисты в области подкорковых ядер справа) неуточненной этиологии с проходящей левосторонней гемипарезией». В ходе госпитализации выполнены люмбальная пункция — ликвор без клинически значимых отклонений, паразитологическое исследование: клещевые инфекции (Ig M, G к вирусу клещевого энцефалита — отрицательно), Ig M к HSV I и II типа — отрицательно, Ig G к HSV I и II типа обнаружено в титре 1:1600, Ig G к антигенам аскарид — отрицательно, Ig G к антигенам описторхозов — отрицательно, Ig G (токсокароз) — отрицательно. Иммуноферментный анализ (ИФА) Ig M, G на сифилис — отрицательно, антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) — отрицательно, HBS Ag — отрицательно, антитела к HCV — отрицательно. Клиническое исследование кала: яйца глист — не обнаружено.

По данным МРТ головного мозга с динамическим контрастированием (14.09.2018 г.), МР-картина дополнительного образования гипофиза (с учетом структурных характеристик и типа накопления контрастного вещества, соответствует

микроаденоме гипофиза). МР-картина множественных сгруппированных кист в проекции базальных ядер справа от 0,2 до 0,8×1,1 см, округлой и овальной формы, с четкими ровными контурами, однородным содержимым, общие размеры зоны изменений на видимом протяжении — около 2,2×2,1×2,3 см, без перифокальной инфильтрации и масс-эффекта в проекции базальных ядер справа. Мелкая пристеночная киста клиновидной пазухи.

По данным МРТ головного мозга (от 27.02.2019 г.), МР-картина локальных кистозных РПП в проекции базальных ядер справа от 0,2 до 0×1,2×1,3 см, протяженность — 1,8×3,3×2,8 см в проекции базальных ядер справа. МР-картина дополнительного образования гипофиза (с учетом предоставленного описания исследования от 09.2018 г.) может соответствовать микроаденоме.

Консультирована нейрохирургом, рекомендовано наблюдение, контроль нейровизуализации.

12.04.2019 г. пациентка отметила ухудшение состояния в виде внезапного резкого головокружения, сопровождающегося многократной рвотой, через некоторое время развилась слабость в левых конечностях. Вызвана скорая помощь. Доставлена в региональный сосудистый центр с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

Находилась на лечении в период с 13.04 по 30.04.19 г. Неврологический статус представлен легкой сглаженностью левой носогубной складки, легкой дизартрией, левосторонним гемипарезом, более выраженным в ноге, с повышением мышечного тонуса; повышением глубоких рефлексов

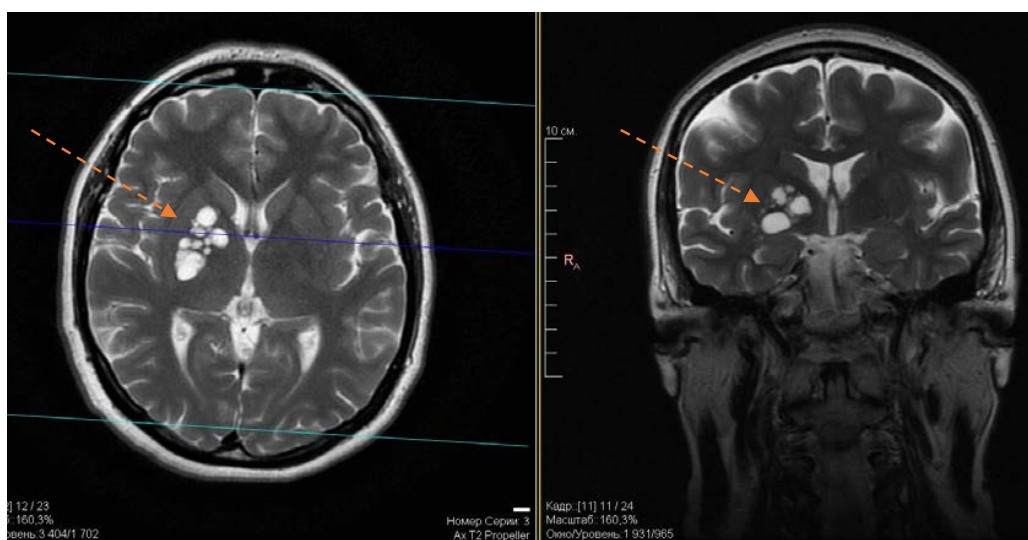


Рис. 2. На аксиальном и корональном T2-ВИ MR-изображениях стрелками отмечены многочисленные различных размеров кистовидные структуры с четкими контурами, с ликворными характеристиками MR-сигнала от содержимого, без признаков масс-эффекта и перифокального отека в проекции базальных структур справа

Fig. 2. On the axial and coronal T2-VI MR images, arrows indicate numerous cystic structures of various sizes with clear contours, with liquor characteristics of the MR signal from the content, without signs of mass effect and perifocal edema in the projection of basal structures on the right

в левых конечностях, левосторонней гемипарезией, дисметрией в левых конечностях. В ходе госпитализации были исключены сосудистые причины. Выписана с рекомендациями выполнения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с метионином, для исключения объемного процесса, выполнения анализа крови на антитела к цистицерку для исключения паразитарного поражения.

ИФА крови на антитела к цистицеркам свиного цепня, Ig G — отрицательно.

По данным ПЭТ/КТ головного мозга (от 06.05.2019 г.), в правых передних подкорковых ядрах определяется аметаболический очаг размерами 29×17×24 мм, обусловленный мультикистозным компонентом (рис. 1). ПЭТ-признаков опухолевого генеза изменений правых передних подкорковых ядер не получено. ПЭТ-картина в совокупности с результатом МРТ не противоречит представлению о локальном РПП в правых подкорковых ядрах, размерами 29×17×24 мм, представленным мультикистозным компонентом.

В связи с сохранением жалоб пациентка планово госпитализирована в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии СПбГМУ им. И. П. Павлова. На момент поступления предъявляла жалобы на периодическую слабость в левых конечностях, скованность пальцев левой кисти, головные боли в правой половине головы.

Неврологический статус на момент поступления: сознание ясное. Ориентирована верно. Психотические нарушения не выявлены. Эмоциональные и интеллектуально-мнестические нарушения не выявлены. Черепные нервы: обоняние не нарушено. Гемипарез не выявлен. Зрачки правильной

формы, среднего диаметра, D = S. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) живая, симметричная. Движения глазных яблок в полном объеме. Диплопию отрицает. Убедительных данных за наличие нарушений чувствительности на лице не получено. Сила жевательных мышц — 5 баллов. Лицо без грубой асимметрии. Слух не изменен. Вкус не нарушен. Речь не нарушена. Дисфагии, дисфонии, назолалии нет. Язык по средней линии. Uvula по средней линии. Мягкое небо подвижно, глоточные рефлексы живые. Знаки орального автоматизма отсутствуют. Двигательная система: левосторонний центральный гемипарез до 4б в ноге, 4,5б в руке. Мышечный тонус повышен по спастическому типу в левых конечностях.

Экстрапирамидная система: на момент осмотра нарушений не выявлено.

Чувствительность: снижение поверхностной чувствительности на наружной поверхности левого бедра. Глубокие рефлексы S>D, оживлены.

Координация: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. В усложненной позе Ромберга неустойчива с отклонением назад. Пробу Ожеховского выполняет уверенно. Пробу Стюарта — Холмса выполняет уверенно. Пробу с молоточком выполняет уверенно. Проба на асинергию Бабинского отрицательная. Менингеальные симптомы: на момент осмотра менингеальные знаки не выявлены.

Статика и динамика позвоночника: нарушение статики и динамики позвоночника в шейном отделе позвоночника. Симптомы натяжения отрицательные. Локальные мышечно-тонические нарушения в шейном отделе позвоночника.

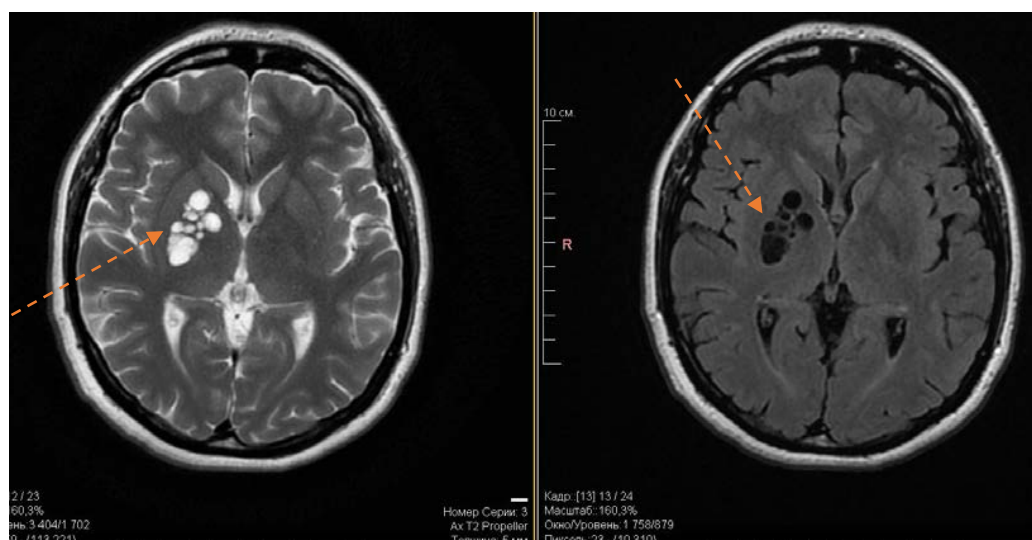


Рис. 3. На аксиальных МР-изображениях в режиме FLAIR стрелками отмечены периваскулярные пространства в виде гипоинтенсивных областей без гиперинтенсивности прилегающего вещества

Fig. 3. On axial MR images in the FLAIR mode, the arrows indicate perivascular spaces in the form of hypointensive regions without hyperintensity of the adjacent substance

Выполнена МРТ головного мозга: МР-картина характерна для кистовидно-расширенных ПВП в проекции базальных структур справа (рис. 2; 3). Расширение наружных ликворных пространств. По сравнению с представленными данными МРТ от 19.04.2019 г., без отчетливой динамики.

В течение госпитализации проведен курс нейрометаболической, симптоматической терапии, лечебной физкультуры, физиотерапии. Проводилась дифференциальная диагностика с паразитологическими заболеваниями. Исследования на эхинококкоз, трихинеллез, цистицеркоз не дали положительных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференцировать РПП следует с лакунарными инсультами, паразитарными кистами, кистозными новообразованиями, нейроэпителиальными и арахноидальными кистами, мукополисахаридом [8]. В нашем случае пациентке были проведены диагностические мероприятия: ПЭТ/КТ головного мозга, МРТ головного мозга, лабораторные исследования, позволяющие исключить ряд заболеваний.

Для исключения инфекционной и паразитарной природы изменений в веществе головного мозга пациентке были выполнены исследования: Ig M, G к вирусу клещевого энцефалита — отрицательно, Ig M к HSV I и II типа — отрицательно, Ig G к HSV I и II типа обнаружено в титре 1:1600, Ig G к антигенам аскарид — отрицательно, Ig G к антигенам описторхозов — отрицательно, Ig G токсокароз — отрицательно. ИФА Ig M, G на сифилис — отрицательно, антитела к ВИЧ — отрицательно, HBS Ag — отрицательно, антитела к HCV — отрицательно. Клиническое исследование кала: яиц глист — не

обнаружено. Иммуноферментный анализ крови на антитела к цистицеркам свиного цепня, Ig G — отрицательно. Люмбальная пункция — ликвор без клинически значимых отклонений.

Для исключения кистозного новообразования выполнена ПЭТ/КТ головного мозга: ПЭТ-признаков опухолевого генеза изменений правых передних подкорковых ядер не получено.

Визуализационными критериями для постановки диагноза РПП считались интенсивность сигнала внутри образования, совпадающая с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) на всех последовательностях, отсутствие накопления контрастного вещества и отсутствие нарушений интенсивности сигнала в прилегающей паренхиме мозга [1].

Лакунарный инсульт в остром периоде, в отличие от РПП, проявляется как небольшая гиперинтенсивная область на T2- и FLAIR-ВИ и гипоинтенсивная на T1-ВИ [5].

При проведении дифференциальной диагностики с паразитологическими исследованиями следует учитывать ряд ключевых клинических аспектов. При нейроцистицеркозе, в начальной везикулярной фазе, кистозное образование изоинтенсивно ЦСЖ на всех МР-последовательностях напоминает расширенное ПВП. Однако расположенный эксцентрично сколекс внутри кисты может быть гиперинтенсивным по отношению к ЦСЖ [1].

Криптококковая инфекция поражает центральную нервную систему людей с иммунодефицитными состояниями, в основном ВИЧ-положительных. Поскольку инфекция может распространяться по пространствам Вирхова — Робина, последние могут расширяться из-за мукоидного и желатинозного содержимого капсулы криптококка. Среди визуализационных находок первичное значение

имеет менингит. Часто развивается гидроцефалия как результат острого менингеального экссудата вследствие менингеальных адгезий. Точечные гиперинтенсивные области часто выявляются в базальных ганглиях, таламусе, среднем мозге на T2-ВИ-, FLAIR-изображениях, что позволяет их отличить от нормальных ПВП [1].

При РПП следует проводить дифференциальную диагностику с различными видами кист. Кистозные опухоли часто имеют солидный компонент, могут накапливать контрастное вещество, иметь вокруг себя зону отека, а также иметь содержимое, которое отличается по интенсивности сигнала от ЦСЖ, что можно увидеть на FLAIR-изображениях [1].

Арахноидальные кисты — интраарахноидальное скопление ЦСЖ, которое не сообщается с вентрикулярной системой. Наиболее частыми локализациями являются средняя черепная ямка, периселлярные цистерны и субарахноидальное пространство. МР-характеристики сходны с РПП, однако отличаются своей локализацией [1].

Нейроэпителиальные кисты могут затрагивать боковые или четвертый желудочки, с которыми они не сообщаются (интравентрикулярные кисты). Также они могут локализоваться в полушариях головного мозга, таламусе, среднем мозге, в черве мозжечка и в медиальной части височной доли, а также рядом с хориоидальной щелью. МРТ-исследование подтверждает наличие интенсивности сигнала, схожей с ЦСЖ, на всех МР-последовательностях и позволяет исключить отек прилегающей паренхимы мозга, мягкотканного новообразования и глиоза вокруг кисты. Не наблюдается накопления контрастного вещества. Дифференциация РПП и нейроэпителиальных кист с высокой точностью может быть сделана только при патологоанатомическом исследовании [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гигантские опухолевидные ПВП представляют собой структуры, заполненные интерстициальной жидкостью, которые сопровождают артерии и артериолы, когда они проникают в мозг. Быстрое распознавание патогномичных радиологических особенностей предотвращает ненужные исследования, такие как биопсия или хирургическая резекция. Типичное расположение вдоль проникающих кровеносных сосудов, отсутствие контрастирования полости, отсутствие кальцинатов являются особенностями гигантских расширенных периваскулярных пространств.

В связи с этим можно прийти к выводу, что врачи должны быть осведомлены о типичных характеристиках изображения гигантских ПВП, поскольку могут предотвратить нежелательные инвазивные нейрохирургические манипуляции или частые повторные проведения процедур нейровизуализации. В случаях выраженного расширения ПВП

прогноз заболевания, как правило, благоприятный и зависит от своевременного хирургического лечения.

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. Radio Graphics. — 2007. — № 27. — P. 1071–1086.
2. Giant perivascular spaces: utility of MR in differentiation from other cystic lesions of the brain / M. Ahmad, S. Narayanasamy, M. Siddiqui, I. Ahmad // JBR-BTR. — 2014. — Vol. 97, № 6. — P. 364–365. Doi: 10.5334/jbr-btr.123.
3. Ashim Kumar Lahiri, Penelope Louise. Slaney Tumefactive perivascular spaces: a rare incidental finding. URL: <https://pn.bmj.com/content/17/3/229> (дата обращения: 18.03.2021).
4. Salzman K. L., Osborn A. G., House P. et al. Giant tumefactive perivascular spaces // AJNR — Am. J. Neuroradiol. 2005. — Vol. 26, № 2. — P. 298–305. PMID: 15709127.
5. Reith W., Haußmann A. Bedeutung der Virchow-Robin-Räume // Radiologe. — 2018. — № 58. — P. 142–147. Doi: 10.1007/s00117-017-0354-4.
6. Smith K. A., Lavin P., Chamoun R. Neuroendoscopic treatment of symptomatic giant Virchow – Robin spaces // Surg. Neurol. Int. — 2015. — № 6. — P. 120.
7. House P., Salzman K. L., Osborn A. G. et al. Surgical considerations regarding giant dilations of the perivascular spaces // J. Neurosurg. — 2004. — № 100. — P. 820–824. Doi: 10.3171/jns.2004.100.5.0820.
8. Sankararaman S., Velayuthan S., Ambekar S. et al. Giant tumefactive perivascular spaces: A further case // J. Pediatr. Neurosci. — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. 108–110. Doi: 10.4103/1817-1745.117837.

REFERENCES

1. Radio Graphics. 2007;(27):1071–1086.
2. Ahmad M., Narayanasamy S., Siddiqui M., Ahmad I. Giant perivascular spaces: utility of MR in differentiation from other cystic lesions of the brain // JBR-BTR. 2014;97(6):364–365. Doi: 10.5334/jbr-btr.123.
3. Ashim Kumar Lahiri, Penelope Louise. Slaney Tumefactive perivascular spaces: a rare incidental finding. Available at: <https://pn.bmj.com/content/17/3/229> (accessed: 18.03.2021).
4. Salzman K. L., Osborn A. G., House P. et al. Giant tumefactive perivascular spaces // AJNR — Am. J. Neuroradiol. 2005;26(2):298–305. PMID: 15709127.

5. Reith W., Haußmann A. Bedeutung der Virchow-Robin-Räume // *Radiologe*. 2018;(58):142–147. Doi: 10.1007/s00117-017-0354-4.
6. Smith K. A., Lavin P., Chamoun R. Neuroendoscopic treatment of symptomatic giant Virchow – Robin spaces // *Surg Neurol Int*. 2015;(6):120.
7. House P., Salzman K. L., Osborn A. G., MacDonald J. D., Jensen R. L., Couldwell W. T. et al. Surgical considerations regarding giant dilations of the perivascular spaces // *J Neurosurg* 2004;100:820–824. Doi: 10.3171/jns.2004.100.5.0820.
8. Sankararaman S., Velayuthan S., Ambekar S., Gonzalez-Toledo E. Giant tumefactive perivascular spaces: A further case // *J Pediatr Neurosci*. 2013;8(2):108–110. Doi: 10.4103/1817-1745.117837.

Информация об авторах

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: 0000-0001-5021-7177; **Отт Валерия Алексеевна**, клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0033-9544; **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; **Яковлев Сергей Александрович**, врач-рентгенолог кабинета магнитно-резонансной томографии, Городская многопрофильная больница № 2 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2597-0340; **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.

Information about the authors

Gavrilova Evgeniya A., Neurologist and Acupuncturist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Postgraduate Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Ott Valeriya A.**, Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0033-9544; **Yakovlev Alexey A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Higher Qualification, Neurologist, Doctor in Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Assistant of the Department of Physical Therapy and Sports Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Yakovlev Sergey A.**, Radiologist of the Magnetic Resonance Imaging Department, City multidisciplinary hospital № 2 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2597-0340; **Smochilin Andrey G.**, Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Postgraduate Student and Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

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 сокращения). 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 РУНЭБ: 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. А., 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, предоставляемой 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 подрисункочной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисункочные 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 подрисовочную 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 stated 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 18.11.2021 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7,5. Тираж 1000 экз. № 174/21.
РИЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
© УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2021