

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 11
№ 1, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка фиброза печени
методом транзиентной эластометрии
у пациентов с циррозом печени
после элиминации вируса гепатита С

ОБЗОР

Биорезорбируемые
коллагеновые материалы
в хирургии: 50 лет успеха

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Перипартальная
кардиомиопатия:
клиническое наблюдение

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнaru — канд. мед. наук, доц., проректор по научной работе и общественным связям Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научный редактор

М.Ю. Надинская — канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева — канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

• **Е. Айкава** — канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **В.Б. Аникин** — канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **Г.Б. Белякович** — д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **О.Б. Блюсс** — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Э. Грандоне** — д-р мед. наук, проф. госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **А.А. Заикин** — канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.М. Казарян** — д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Д.Б. Мунблит** — канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **С. Петанидис** — канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** — д-р мед. наук, проф. госпиталь Cristo Re (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** — д-р мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиштунов** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** — д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейробиологического центра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В.В. Фомин** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической

работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

• **Ю.Н. Беленков** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006528098 • **Л.А. Бокерия** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, президент НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 • **А.Н. Герасимов** — д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 • **С.В. Готье** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 • **С.В. Грачев** — д-р мед. наук, акад. РАН, проф., каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 • **И.И. Дедов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **В.Т. Ивашкин** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **П.Ф. Литвицкий** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 • **А.Д. Макарадзе** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д.А. Напалков** — д-р мед. наук, проф., каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** — д-р мед. наук, проф., каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфьянов** — д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **В.А. Хачатрян** — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **А.Ф. Черноусов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **В.И. Чиссов** — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 • **А.С. Шершевер** — д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 31.08.2020

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2020

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» — 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, Нижегородская обл., Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60×90 1/8

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL



Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru — MD, PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Research & Public Relations of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 1575889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

• **Elena Aikawa** — MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Vladimir B. Anikin** — MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Goran B. Bjelaković** — MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Oleg B. Blyuss** — PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Elvira Grandone** — MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Alexey A. Zaikin** — PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Airazat M. Kazaryan** — MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Daniel B. Munblit** — MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Savvas Petanidis** — PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** — MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** — MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** — MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Victor V. Fomin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900

Editorial Board

• **Yuriy N. Belenkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Hospital Therapy Department №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006528098 • **Leo A. Bockeria** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 • **Andrey N. Gerasimov** — PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 • **Sergey V. Gautier** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantation and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 • **Sergey V. Grachev** — MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 • **Ivan I. Dedov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **Vladimir T. Ivashkin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Peter F. Litvitskiy** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 • **Alexander D. Makatsariya** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** — MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **William A. Khachatryan** — MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **Alexander F. Chernousov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Burdenko Faculty Surgery Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **Valeriy I. Chissov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 • **Alexander S. Shershever** — MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 31.08.2020

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2020

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database. The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog — 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Format 60×90 %. Off set print. Print run 1000 copies.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ
НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ
НА КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩУЮ
И ПРОТИВОСПАЕЧНУЮ АКТИВНОСТЬ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Д.С. Солдатова, А.И. Бегзин, Т.Н. Кудрявцева

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ МК-801, ГЛЮТАМАТА
И ГЛИЦИНА ЧЕРЕЗ МОДУЛЯЦИЮ
N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ КРЫСЫ
*Н.С. Говорухина, С.Б. Бoleвич, В. Яковлевич,
Б.И. Тачева, С.С. Бoleвич, А.С. Орлова, М.А. Фокина,
А.Б. Салтыков, Е.М. Морозова, Н.В. Самбунова,
М.Н. Вуколова, Е.Б. Тезиков*

ОЦЕНКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ МЕТОДОМ
ТРАНЗИЕНТНОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЭЛИМИНАЦИИ
ВИРУСА ГЕПАТИТА С
*Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина,
Т.П. Розина, Е.Л. Танащук, С.В. Моисеев*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ
У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ В УСЛОВИЯХ
РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
*В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Л.В. Васильева,
Ю.П. Гринцевич, Ю.Н. Родионова*

РАССТРОЙСТВО ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ
О.В. Воробьева, В.В. Фатеева

ОБЗОР

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ КОЛЛАГЕНОВЫЕ
МАТЕРИАЛЫ В ХИРУРГИИ: 50 ЛЕТ УСПЕХА
*А.Л. Файзуллин, А.Б. Шехтер, Л.П. Истратов,
Е.В. Истратова, Т.Г. Руденко, А.Е. Гуллер, Р.К. Абойянт,
П.С. Тимашев, Д.В. Бутнару*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Ю.В. Ильина, Т.А. Федорова, Н.В. Лоциц, В.В. Ванхин

ORIGINAL ARTICLES

4 STUDY OF THE EFFECT OF THE CONCENTRATION
OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE
ON HEMOSTATIC AND ANTI-ADHESIVE ACTIVITY
DURING LIVER OPERATIONS IN AN EXPERIMENT
*Darya S. Soldatova, Aleksandr I. Bezhin,
Tatyana N. Kudryavtseva*

15 THE INFLUENCE OF MK-801, GLUTAMATE AND
GLYCINE VIA THE MODULATION OF N-METHYL-D-
ASPARTATE RECEPTORS ON ISOLATED RAT HEART
*Natalia S. Govorushkina, Sergey B. Bolevich,
Vladimir Jakovlevich, Bella I. Tachieva, Stefani S. Bolevich,
Aleksandra S. Orlova, Marina A. Fokina,
Alexander B. Saltykov, Elena M. Morozova, Natalia V.
Samburova, Marina N. Vukolova, Evgenii B. Tezikov*

26 LIVER FIBROSIS ASSESSMENT BY TRANSIENT
ELASTOGRAPHY IN PATIENTS WITH LIVER
CIRRHOSIS AFTER HEPATITIS C VIRUS
ERADICATION
*Ekaterina A. Nabatchikova, Dzhamal T. Abdurakhmanov,
Elena N. Nikulkina, Teona P. Rozina, Elena L. Tanaschuk,
Sergey V. Moiseev*

38 ADHERENCE TO STATIN THERAPY IN PATIENTS
WITH HIGH AND VERY HIGH CARDIOVASCULAR
RISK IN REAL CLINICAL PRACTICE
*Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina, Lubov V. Vasil'eva,
Yulia P. Grintsevich, Yulia N. Rodionova*

49 DEPRESSIVE DISORDER AND QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH CEREBRAL MICROANGIOPATHY
Olga V. Vorob'eva, Victoria V. Fateeva

REVIEW

59 BIORESORBABLE COLLAGEN MATERIALS
IN SURGERY: 50 YEARS OF SUCCESS
*Alexey L. Fayzullin, Anatoly B. Shekhter, Leonid P. Istranov,
Elena V. Istranova, Tatyana G. Rudenko, Anna E. Guller,
Ruben K. Aboyants, Petr S. Timashev, Denis V. Butnaru*

CLINICAL CASE

71 PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY (CLINICAL CASE)
*Yulia V. Ilina, Tatiana A. Fedorova, Natalia V. Loshchits,
Vera V. Vanhin*



Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте

Д.С. Солдатова^{1,*}, А.И. Бежин¹, Т.Н. Кудрявцева²

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

² ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»
ул. Радищева, д. 33, г. Курск, 305000, Россия

Аннотация

Операции на печени сопряжены с риском кровотечения и развитием спаечной болезни. Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) образует эластичный набухающий гель и «решетку», которая задерживает форменные элементы крови.

Цель. Определить концентрацию Na-КМЦ, обладающую максимальным гемостатическим и противоспаечным эффектом, при операциях на печени в эксперименте.

Материалы и методы. В опыте *in vitro* изучен коагулирующий эффект Na-КМЦ (от 0,5 до 9%). В эксперименте *in vivo* на 167 крысах-самцах линии Wistar массой 185–250 г оценивали время остановки кровотечения и величину кровопотери; противоспаечную активность в модели операции на печени путем отсечения края органа стандартным способом: глубина и ширина раны 1 см, высота — 3 мм.

Результаты. В эксперименте *in vitro* минимальный коагулирующий эффект получен у 3% Na-КМЦ. В эксперименте *in vivo* максимальным эффектом на уменьшение времени остановки кровотечения (–46% по сравнению с контролем, $p < 0,01$) и величину кровопотери (–27% по сравнению с контролем, $p < 0,01$) оказывал 6% Na-КМЦ. Далее по степени убывания эффекта времени остановки кровотечения следовали: 5% Na-КМЦ (–40%), 4% Na-КМЦ (–37%), 3% Na-КМЦ (–29%), 7% Na-КМЦ (–27%), 8% Na-КМЦ (–11%). Для величины кровопотери наблюдалась сходная закономерность убывания эффекта: 5% Na-КМЦ (–21%), 4% Na-КМЦ (–14%), 7% Na-КМЦ (–12%), 3% Na-КМЦ (–11%), 8% Na-КМЦ (–5%). При сравнении всех исследованных концентраций геля Na-КМЦ с группой контроля по времени кровотечения и величине кровопотери различия статистически значимы: $p < 0,01$. Максимальная противоспаечная активность отмечена для 6% Na-КМЦ на 7-е и 14-е сутки после операции: спаечный процесс оценен в 0,497 [0,000–0,497] и 0,962 [0,000–1,301] балла vs. 2,457 [2,118–2,457] и 4,071 [3,758–4,602] балла в контрольной группе ($p < 0,01$).

Заключение. Максимальным гемостатическим и противоспаечным эффектом обладает 6% Na-КМЦ.

Ключевые слова: натрий-карбоксиметилцеллюлоза, местные кровоостанавливающие средства, экспериментальная модель кровотечения печени на крысах, время остановки кровотечения, величина кровопотери, противоспаечная активность

Рубрики MeSH:

ХИРУРГИЯ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ

АДГЕЗИИ ТКАНЕЙ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

АДГЕЗИИ ТКАНЕЙ — ЭТИОЛОГИЯ

НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА — ПРИЕМ И ДОЗИРОВКА

НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для цитирования: Солдатова Д.С., Бежин А.И., Кудрявцева Т.Н. Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Солдатова Дарья Сергеевна, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

Тел.: +7 (920) 735-10-44

E-mail: dascha22118@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 13.04.2020

Статья принята к печати: 16.07.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Study of the effect of the concentration of sodium carboxymethylcellulose on hemostatic and anti-adhesive activity during liver operations in an experiment

Darya S. Soldatova^{1,*}, Aleksandr I. Bezhin¹, Tatyana N. Kudryavtseva²

¹ *Kursk State Medical University, Ministry of health of Russia*

3, K. Marx str., Kursk, 305041, Russia

² *Kursk State University*

33, Radishcheva str., Kursk, 305000, Russia

Abstract

Liver surgeries are associated with the risk of bleeding and the development of adhesive disease. Sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) forms an elastic swelling gel and a "lattice" that holds the blood cells.

The aim: determine the concentration of Na-CMC, which has the maximum hemostatic and anti-adhesive effect, during liver surgeries in the experiment.

Materials and methods. The coagulating effect of Na-CMC (from 0.5% to 9%) was studied *in vitro*. *In vivo* experiment on 167 male Wistar rats weighing 185–250 g studied the bleeding time and the amount of blood loss, anti-adhesive activity in the model of liver surgery by cutting off the edge of the organ in the standard way: the depth and width of the wound is 1 cm; the height is 3 mm.

Results. *In vitro* the minimum coagulating effect was obtained in 3% of Na-CMC. *In vivo* the maximum effect on reducing the bleeding time (–46% compared to the control, $p < 0.01$) and the amount of blood loss (–27% compared to the control, $p < 0.01$) had 6% Na-CMC. Then, according to the degree of decrease in the bleeding time, there were: 5% Na-CMC (–40%), 4% Na-CMC (–37%), 3% Na-CMC (–29%), 7% Na-CMC (–27%), 8% Na-CMC (–11%). For the amount of blood loss, a similar pattern of decreasing effect was observed: 5% Na-CMC (–21%), 4% Na-CMC (–14%), 7% Na-CMC (–12%), 3% Na-CMC (–11%), 8% Na-CMC (–5%). When comparing all the studied concentrations of Na-CMC gel with the control group in terms of bleeding time and blood loss, the differences are statistically significant: $p < 0.01$. Maximum anti-adhesive activity was observed for 6% Na-CMC on days 7 and 14 after surgery: the adhesive process was estimated at 0.497 [0.000–0.497] and 0.962 [0.000–1.301] points vs. 2.457 [2.118–2.457] and 4.071 [3.758–4.602] points in the control group ($p < 0.01$).

Conclusion. The maximum hemostatic and anti-adhesive effect has 6% Na-CMC.

Keywords: sodium carboxy-methylcellulose, local hemostatic agent, experimental model of liver bleeding in rats, time to stop the bleeding, amount of blood loss, anti-adhesive activity

MeSH terms:

SURGERY

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

PREVENTION & CONTROL

TISSUE ADHESIONS — DRUG THERAPY

TISSUE ADHESIONS — ETIOLOGY

CARBOXYMETHYLCELLULOSE SODIUM — ADMINISTRATION & DOSAGE

CARBOXYMETHYLCELLULOSE SODIUM — THERAPEUTIC USE

For citation: Soldatova D.S., Bezhin A.I., Kudryavtseva T.N. Study of the effect of the concentration of sodium carboxymethylcellulose on hemostatic and anti-adhesive activity during liver operations in an experiment. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(1): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14>

CONTACT INFORMATION:

Darya S. Soldatova, assistant professor, Department of operative surgery and topographic anatomy named after A.D. Myasnikov, Kursk State Medical University, Ministry of health of Russia

Address: 3, Karl Marx str., Kursk, 305041, Russia

Tel.: +7 (920) 735-10-44

E-mail: dascha22118@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 13.04.2020

The article approved for publication: 16.07.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

КМЦ — карбоксиметилцеллюлоза

Na-КМЦ — натрий-карбоксиметилцеллюлоза

КЗ — коэффициент значимости

Практически все операции на печени сопряжены с риском диффузного, плохо контролируемого кровотечения [1–5] и его отдаленных последствий, одним из которых является спаечная болезнь на фоне гемобилиарного перитонита [6, 7]. Повреждение даже одного листка брюшины может спровоцировать капиллярное кровотечение с образованием фибрина в качестве склеивающего фактора [8]. Ситуация усугубляется дальнейшим развитием васкуляризованной соединительной ткани в составе фибриновой стяжки и недостаточной активностью системы фибринолиза.

По этой причине одной из важнейших исследовательских задач является разработка методов и средств эффективного гемостаза, способных предупредить возникновение возможных осложнений, включая спаечный процесс.

В качестве противоспаечного средства рядом авторов предлагается 4% водный гель натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), разрешенный к применению под торговой маркой «Мезогель» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) [9]. Этот препарат успешно применяется для профилактики спаечной болезни в абдоминальной хирургии [10].

Основой «Мезогеля» служит Na-КМЦ, которая представляет собой полимерную структуру с общей формулой $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_2\text{COONa})_x]_n$, где $x = 0,02\text{--}1,50$. Достоинствами этого препарата являются отсутствие раздражающего и сенсibiliзирующего действия, сравнительно низкая бактериоэмкость и достаточно высокая осмотическая активность [11]. Na-КМЦ образует эластичные набухающие гели, объемы которых могут в десятки раз превосходить

собственный объем полимера. Нити полимера располагаются параллельно друг другу, расстояние между ними пропорционально концентрации геля: чем она выше, тем последнее меньше, также расположенные более перпендикулярно гидроксильные группы способствуют образованию «решетки», которая задерживает форменные элементы крови, в том числе тромбоциты, образуя матрицу для формирования сгустка крови. С другой стороны, жидкая часть крови — плазма — абсорбируется, способствуя набуханию геля. Этот эффект зависит от степени замещения, полимеризации и степени нейтрализации карбоксильных групп [12–14]. Концентрация геля влияет на способность Na-КМЦ абсорбировать и удерживать воду. Эти данные натолкнули нас на мысль об усилении кровоостанавливающего эффекта препарата за счет увеличения концентрации геля.

Целью нашего исследования стало определение концентрации Na-КМЦ, обладающей максимальным гемостатическим эффектом, а также сохраняющей противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (КГМУ), протокол № 2/2013.

В работе использовали растворы (0,5–2%) и гели (3%, от 5 до 9%) Na-КМЦ (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) с массовой долей 0,5–9%, которые готовили на бидистилляте воды, пропущенной предварительно через катионит КУ 1 для снижения степени

ионного обмена. Помимо этого, использовали противоспаечный, рассасывающийся 4% гель Na-КМЦ («Мезогель», ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург). Нативную кровь получали с письменного согласия 10 доноров-добровольцев мужского пола в возрасте 20 лет без соматических заболеваний согласно ГОСТ Р 52623.0-2006 «Технология выполнения простых медицинских услуг». Осуществляли забор венозной крови по 5 мл.

Эксперимент *in vitro*

Для определения коагулирующего эффекта *in vitro* в лабораторные стаканы объемом 25 мл, диаметром 5 см, к 3 мл раствора или геля с концентрацией 0,5; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6, 7, 8 и 9% добавляли по 0,5 мл нативной крови. Кровь помещали на поверхность геля и не перемешивали. Время экспозиции составляло 1 минуту. Для верификации образования кровяного сгустка к данной смеси добавляли 5 мл дистиллированной воды и использовали методику аппаратного механического перемешивания с тангенциальным движением. Затем для объективной оценки наличия коагулирующего эффекта делались цифровые фотографии смесей исследуемого геля и нативной крови на аппарате Olympus E-410 Kit, (Olympus Corporation, Южная Корея). Фотографии загружались в программу CorelDRAW Graphics Suite X6 16.1.0.843 (2012) (Corel Corporation, Канада). Проводили выделение границ кровяного сгустка до и после разведения водой, с последующим подсчетом их площадей в см², дальнейшим сравнением и статистической обработкой полученных данных. Если площадь сгустка после разведения водой становилась равна площади дна градуированного стакана ($19,634 \text{ см}^2$, $P = \frac{1}{4} \pi d^2$), фиксировалось отсутствие коагулирующего эффекта. Если площадь сгустка после разведения водой увеличивалась, но не достигала всей предоставленной площади ($19,634 \text{ см}^2$), отмечали коагулирующий эффект. Если площадь кровяного сгустка статистически значимо не менялась после разведения геля водой, фиксировали значимый коагулирующий эффект.

Эксперимент *in vivo*

Оценка кровоостанавливающего эффекта *in vivo* выполнена на лабораторных животных — 167 крысах-самцах линии Wistar массой 185–250 г. Животные находились в виварии с соблюдением стандартных условий пребывания и режима кормления. Эксперименты проведены в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными»; ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами»; «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» РД-АПК 3.10.07.02-09 и с рекомендациями Международного комитета по науке

о лабораторных животных, поддержанными ВОЗ, директивой Европейского парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей»; Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986).

В остром опыте под масочным изофлурановым наркозом крысам выполняли срединную лапаротомию. Под левую долю печени подкладывали марлевую салфетку с заведомо известной массой и ограничивали пропитывание последней жидкостью, продуцируемой брюшиной, с помощью полиэтиленовой пленки. Затем моделировали рану печени путем отсечения края органа стандартным способом, прикладывая трафарет в виде угольника, длина ребер которого была равна 1 см; высота раны составляла 3 мм. Такой характер операционной раны выбран для повреждения не только поверхностных капилляров, но и крупных кровеносных сосудов и долевых желчных протоков, находящихся в толще паренхимы органа, с целью моделирования массивного кровотечения и желчеистечения.

После этого на кровоточащую область раны наносили исследуемые материалы: 1 мл геля Na-КМЦ концентраций, отобранных по результатам эксперимента *in vitro* (3, 4, 5, 6, 7 и 8%), в пропорции 1:2 (площадь раневой поверхности к объему апплицируемого геля). В каждой из 6 опытных групп для изученных концентраций Na-КМЦ было по 20 животных. В группе контроля ($n = 20$) моделировалась рана печени аналогично опытным группам, кровоостанавливающие средства не применялись.

После моделирования раны включали секундомер и останавливали его после полного прекращения кровотечения, которое определялось как отсутствие выделения крови или истечения ее из-под опытных образцов геля Na-КМЦ. Регистрировали время остановки кровотечения и величину кровопотери, которую определяли как разницу веса марлевой салфетки до эксперимента и после его окончания (пропитывания кровью).

В хроническом эксперименте определяли противовоспалительную активность наиболее эффективного образца геля Na-КМЦ. Для этого у 27 крыс произведено моделирование раны печени без ее последующего ушивания, с аппликацией кровоостанавливающих средств, как описано выше. Из каждой группы: контрольной, без применения опытных образцов геля Na-КМЦ ($n = 9$) и двух опытных, с применением геля Na-КМЦ 4% («Мезогель») ($n = 9$) и Na-КМЦ 6% ($n = 9$) выводили из эксперимента по 3 животных путем подачи в кувез углекислого газа на 3, 7 и 14-е сутки.

Выраженность спаечного процесса оценивали с помощью метода семантического дифференциала, разработанного на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии КГМУ в 2004 г.

Липатовым В.А. [15], который по данным литературы выделил значимые виды спаек, типы их распространения, наличие деформации внутренних органов сращениями и разработал иерархическую структуру оценки образования спаек. Далее Липатовым В.А. было проведено анкетирование экспертов (врачей-хирургов), в котором предлагалось выстроить в логической последовательности три группы факторов согласно возрастанию значимости в формировании спаечного процесса. На основе результатов обработки анкет с помощью методов ранжирования и факторного анализа определены коэффициенты значимости (КЗ) для различных показателей внутрибрюшных спаек.

В нашем исследовании внутрибрюшинные спайки оценивали в баллах от 0 до 5 с последующим умножением на КЗ: распространенность спаечного процесса (КЗ = 0,455), деформация органов, вовлеченных в процесс образования спаек (КЗ = 0,338), выраженность различных видов спаек, таких как салниковые (КЗ = 0,015), плоскостные (КЗ = 0,066), перепончатые (КЗ = 0,046), тракционные (КЗ = 0,45), шнуровидные (КЗ = 0,031). Комплексная оценка выраженности спаечного процесса получается из сложения оценок всех единичных качеств в каждом конкретном случае.

Статистический анализ

Полученные данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего, для хронического эксперимента данные представлены как медиана и межквартильный размах (Me, 25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез использован критерий Манна — Уитни. Для изучения связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент *in vitro*

При добавлении к Na-КМЦ различных концентраций 0,5 мл крови наблюдалось образование сгустка, что свидетельствовало о коагуляции крови. Однако при дальнейшем добавлении к гелю воды в объеме, достаточном для превращения геля в раствор, происходил один из трех вариантов изменения сгустка: он растворялся, его площадь значительно не менялась или увеличивалась (табл.). Это свидетельствовало о наличии истинного коагулирующего эффекта не у всех концентраций Na-КМЦ.

Для 0,5, 1,5 и 2% растворов Na-КМЦ площадь, окрашенная кровью, значительно увеличивалась после добавления воды и занимала всю площадь дна стакана. Это свидетельствовало об образовании псевдосгустка (рис. 1А, Б).

При добавлении дистиллированной воды к 3 и 4% гелю Na-КМЦ площадь сгустка статистически значимо увеличилась, при этом полного растворения не наступило (рис. 1В, Г). Добавление воды к 5 и 6% гелю Na-КМЦ практически не изменяло площадь сгустка. (рис. 1Д, Е).

После добавления дистиллированной воды к 7% гелю Na-КМЦ площадь сгустка увеличилась в 2,7 раза ($p \leq 0,01$). При добавлении крови к 8 и 9% образцам, представляющим собой густой желеобразный концентрат, не имеющий желеобразной формы, который с трудом распределялся по дну градуированного стакана, кровь растекалась на поверхности. После добавления воды происходило то же самое. Различия площади сгустка были значимыми ($p \leq 0,01$), что свидетельствовало об отсутствии гемостатических свойств.

Таблица. Средние значения площади геля Na-КМЦ, окрашенной кровью, и кровяного сгустка в см² в зависимости от его концентрации

Table. Average values of the area of the Na-CMC gel stained with blood and the blood clot in cm², depending on its concentration

Концентрация геля Na-КМЦ	Количество образцов (n)	Площадь до разбавления водой (см ²)	Площадь после разбавления водой (см ²)	Значение p	Интерпретация
0,5%	10	3,669 ± 0,170	19,634*	≤0,01	Псевдосгусток
1,5%	10	3,383 ± 0,120	19,634*	≤0,01	Псевдосгусток
2%	10	2,844 ± 0,104	19,634*	≤0,01	Псевдосгусток
3%	10	2,63 ± 0,092	8,725 ± 0,079	≤0,01	Сгусток
4%	10	2,35 ± 0,062	4,395 ± 0,067	≤0,01	Сгусток
5%	10	1,945 ± 0,073	2,031 ± 0,026	>0,05	Сгусток
6%	10	1,442 ± 0,063	1,526 ± 0,039	>0,05	Сгусток
7%	10	2,379 ± 0,079	6,482 ± 0,052	≤0,01	Псевдосгусток
8%	10	2,838 ± 0,101	14,574 ± 0,058	≤0,01	Псевдосгусток
9%	10	3,323 ± 0,070	19,634*	≤0,01	Псевдосгусток

Примечание. * Площадь геля равна площади дна градуированного стакана диаметром 5 см (19,634 см²). При разбавлении псевдосгустка водой он растекается, и его площадь становится равной площади дна стакана.

Note. *The area of the gel is equal to the area of the bottom of a graduated glass with a diameter of 5 cm (19.634 cm²). When the pseudo-clot is diluted with water, it spreads and its area becomes equal to the area of the bottom of the glass.

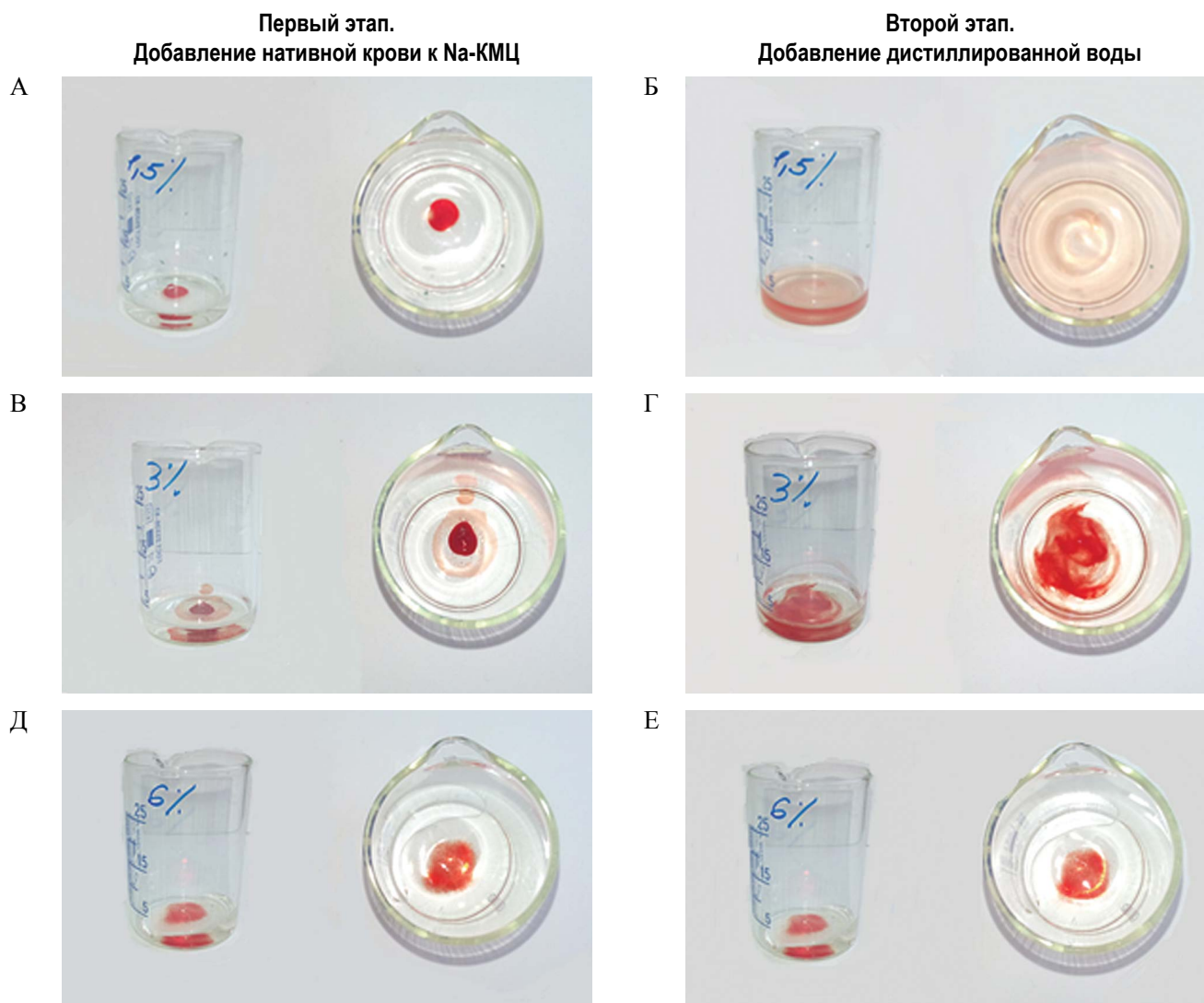


РИС. 1. Результаты добавления нативной крови к Na-КМЦ различной концентрации и последующего добавления дистиллированной воды.

Первый этап: результат добавления нативной крови к Na-КМЦ в концентрации 1,5% (А), 3% (В) и 6% (Д). Второй этап: добавление воды к комплексу гель — нативная кровь: (Б) — псевдосгусток (кровь растворилась), (Г) и (Е) — истинный сгусток (образовался нерастворимый сгусток).

FIG. 1. Results of adding native blood to The Na-CMC of different concentrations and the subsequent addition of distilled water. First stage: the result of adding native blood to Na-CMC in concentrations of 1.5% (A), 3% (B) and 6% (D). Second stage: adding water to the gel — native blood complex: (B) — pseudo-clot (blood dissolved), (Г) and (E) — true clot (non-soluble clot formed).

Острый эксперимент *in vivo*

Анализ времени остановки кровотечения показал, что все изучаемые образцы статистически значимо снижали данную величину относительно контрольной группы (рис. 2). Наиболее выраженный эффект отмечен у Na-КМЦ 6%, который уменьшал время кровотечения на 46%; далее по степени убывания эффекта следовали: Na-КМЦ 5% — уменьшал время кровотечения на 40%, Na-КМЦ 4% — на 37%, Na-КМЦ 3% — на 29%, Na-КМЦ 7% — на 27% и Na-КМЦ 8% — на 11%.

Величина кровопотери снижалась в изученных образцах сходным образом (рис. 3): наибольший эффект отмечен у Na-КМЦ 6%, для которого сниже-

ние кровопотери относительно группы контроля составило 27%; далее по степени убывания эффекта: Na-КМЦ 5% — уменьшение кровопотери на 21%, Na-КМЦ 4% — на 14%, Na-КМЦ 7% — на 12%, Na-КМЦ 3% — на 11% и Na-КМЦ 8% — на 5%. При сравнении всех исследованных концентраций геля Na-КМЦ с группой контроля по времени кровотечения и величине кровопотери различия статистически значимы: $p < 0,01$.

Отмечалась сильная обратная линейная связь между концентрациями от 3 до 6% Na-КМЦ и указанными величинами: коэффициент корреляции Пирсона для времени кровотечения составил $-0,952$ ($p \leq 0,01$), для объема кровопотери — $0,956$ ($p < 0,01$).

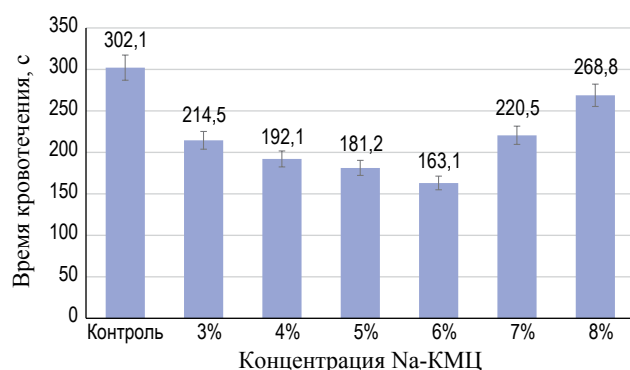


РИС. 2. Средние значения времени остановки кровотечения в группе контроля и для изученных концентраций Na-КМЦ.
FIG. 2. Average values of bleeding time in the control group and for the studied Na-CMC concentrations.

Хронический эксперимент *in vivo*

Анализ данных хронического эксперимента показал, что при вскрытии животных, выведенных из эксперимента на 3-и сутки, спаечный процесс в контрольной группе оценен в 1,898 [1,433–2,237] балла; выявлены сальниковые и плоскостные спайки, подходящие к краю послеоперационной раны, ограниченные областью манипуляции, без видимой деформации внутренних органов. В двух группах исследования опытных образцов Na-КМЦ: 4% («Мезогель») и 6% концентраций спаечный процесс полностью отсутствовал — не выявлено спаек, край послеоперационной раны был покрыт нежным налетом фибрина, отсутствовали изменения соседних органов и выпот в брюшной полости.

У животных контрольной группы, выведенных из эксперимента на 7-е сутки, спаечный процесс оценен в 2,457 [2,118–2,457] балла. В группах применения Na-КМЦ 4% («Мезогель») и 6% на 7-е сутки спаечный процесс оценен в 0 [0,000–0,497] и 0,497 [0,000–0,497] балла соответственно (разница при попарном сравнении с контролем статистически значима, $p < 0,01$); выявлены единичные сальниковые спайки, подходящие к краю послеоперационной раны, не деформировавшие последний, без вовлечения в процесс синтопичных органов.

При вскрытии животных, выведенных из эксперимента на 14-е сутки, спаечный процесс в исследуемых группах оценен для Na-КМЦ 4% («Мезогель») в 0,960 [0,000–0,962] балла; Na-КМЦ 6% — 0,962 [0,000–1,301] балла. Увеличение данного показателя связано с увеличением частоты выявления спаек, однако их характер — сальниковые — и отсутствие деформации внутренних органов остались прежними. Спаечный процесс в контрольной группе значимо прогрессировал, он составил 4,071 [3,758–4,602] балла. Изменился как характер выявленных спаек: преобладали тракционные, шнуровидные спайки, также присутствовали сальниковые и плоскостные, так и распро-

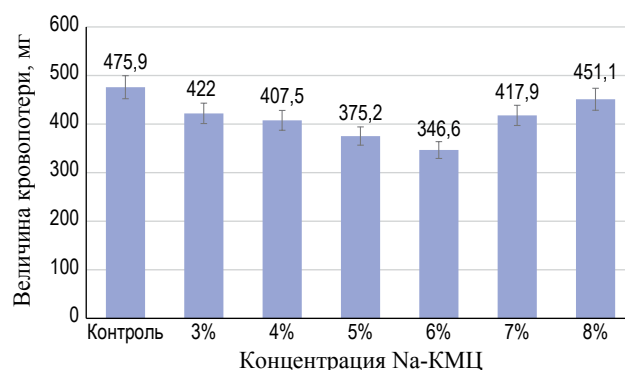


РИС. 3. Средние значения величины кровопотери в группе контроля и для изученных концентраций Na-КМЦ.
FIG. 3. Average values of blood loss in the control group and for the studied Na-CMC concentrations.

страненность спаечного процесса, последний занимал всю брюшную полость. Была выражена деформация внутренних органов, вовлеченных в спаечный процесс: краев послеоперационной раны печени, желудка, отмечали сужение просвета кишечника. Выявлено статистически значимое различие между контролем и каждой из исследуемых групп ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте *in vitro* растворы Na-КМЦ концентраций 0,5; 1,5 и 2% не обладали коагулирующим эффектом; он появлялся у гелей начиная с 3% концентрации и достигал максимума к 6%. Это объясняется тем, что расстояние между фибриллами полимера становится меньше, также возрастает сила поляризации поперечных гидроксильных групп. С одной стороны, это способствует формированию решетки, на которой задерживаются форменные элементы, и наступлению условий для формирования кровяного сгустка, с другой стороны — усиливается процесс полимеризации, который усиливает набухание геля за счет абсорбции жидкой части крови — плазмы — полимером.

В ходе острого опыта мы наблюдали четкую U-образную связь между концентрацией Na-КМЦ и изучаемыми величинами: временем кровотечения и величиной кровопотери. Это подтвердило ранее заявленный механизм гемостатического эффекта в опыте *in vitro* и выявленную закономерность: увеличение эффекта от концентрации Na-КМЦ 3% до 6% и дальнейшее его уменьшение с 7–8%. Его спад можно также объяснить тем, что условия эксперимента, которые максимально приближены к условиям настоящей операции у человека, не способствуют увеличению гемостатических свойств образцов Na-КМЦ 7–8% по сравнению с опытом *in vitro*, так как время растворения (набухания) геля практически равно времени остановки кровотечения без применения гемостатиков. В условиях настоящей операции

на печени у человека выдерживать такую экспозицию не предоставляется возможным и является даже опасным.

Температурный режим также не способствует более быстрому растворению образцов. Он был увеличен, по сравнению с опытом *in vitro*, для приближения к условиям реальной операции. Температура тела здорового животного (крысы) 38,5–39,5 °С; температура тела пациента, как здорового, так и с гипертермией, лежит в диапазоне 36,6–41 °С, а гель непосредственно контактирует с поверхностью резецированного края печени. Согласно данным Йулдошова Ш.А. [16], увеличение температуры не приводит к увеличению скорости растворения (набухания) гелей Na-КМЦ. Данные образцы являются непригодными для применения в рамках практической медицины.

Как видно из эксперимента, время кровотечения сокращалось более выражено, чем величина кровопотери. Например, для геля 6% Na-КМЦ эти показатели составили 46 и 27% соответственно. Это можно объяснить условиями эксперимента, когда, в отличие от искусственных моделей, из поврежденного сосудистого русла вытекает разный объем крови за единицу времени. Это обусловлено включением каскада системы гемостаза после нанесения операционной раны, причем как сосудисто-тромбоцитарного (местного), так и коагуляционного (системного), так как характер раны моделирует процесс как паренхиматозного, так и кровотечения из крупных долевых сосудов печени. Вначале (момент нанесения раны) будет истекать максимальный объем крови, затем при подключении факторов гемостаза (сокращения стенок сосудов, образования тромбоцитарной пробки, что способствует остановке кровотечения из мелких капилляров) объем крови уменьшится. Параллельно с этим начинает работать система коагуляционного гемостаза, отвечающая за остановку кровотечения в крупных сосудах: начало необратимой агрегации тромбоцитов и запуск образования фибрина на поверхности тромбоцитов, приводящие к образованию тромба, под действием тромбина плазмы на фибриноген, что еще больше сокращает величину кровопотери. Однако если повреждены крупные сосуды и не произведены меры по остановке кровотечения, тромб может оторваться, и объем излившейся крови вновь увеличится [17]. Это, в свою очередь, влияет в каждую конкретную секунду на объем кровопотери. Именно поэтому мы не наблюдали пропорциональной зависимости в уменьшении времени и величины кровопотери. Также гель Na-КМЦ представляет собой местный гемостатик, и он не оказывает системного действия и не регулирует скорость гемостаза на каждом этапе.

Данные хронического эксперимента показали, что противоспаечная активность геля 6% Na-КМЦ не уступает барьерной функции «Мезогеля», в ходе опыта не выявлено значимых различий между группа-

ми. Однако относительно контрольной группы данные препараты являются высокоэффективными ($p < 0,01$).

При анализе результатов аналогичных исследований мы пришли к выводу, что по противоспаечной активности 6% гель Na-КМЦ значительно превосходит такие препараты, как губка гемостатическая «Белкозин» (г. Луга); гемостатические средства, содержащие окисленную регенерированную целлюлозу Surgicel и Surgicel Nu-knit (производство Johnson & Johnson, США). По данным Майстренко А.Н. [18], при их применении коэффициент выраженности спаечного процесса составил $3,168 \pm 0,16$, $2,171 \pm 0,32$ и $2,424 \pm 0,17$ балла соответственно. Вместе с этим, гемостатические свойства 6% геля Na-КМЦ были ниже, чем у гемостатической губки «Белкозин» (г. Луга), «Зеленая дубрава» (г. Москва), губки гемостатической с транексамовой кислотой 9% и гемоблоком (производство «Зеленая дубрава», г. Москва): эти препараты снижали время остановки кровотечения и величину кровопотери по сравнению с контролем более чем на 51% [19].

В работе Давыденко В.В. [20] установлено укорочение времени остановки кровотечения при травме печени на 30% для нового гемостатического средства на основе хитозана «Гемофлекс Про» (ООО «Инмед», РФ), на 40% — для гемостатической пластины на основе прокоагулянтов животного и человеческого происхождения «TachoComb» (Nycomed Austria GmbH, Австрия), на 55% для препарата «Surgicel Nu-knit» (Johnson & Johnson, США), на 60% — для «Celox™ Gauze Hemostat» — гемостатического средства на основе хитозана (MedTrade Products Ltd, Великобритания). В нашем исследовании 6% гель Na-КМЦ уступал в эффективности последним двум образцам: время остановки кровотечения относительно контроля сокращалось на 46%.

В цитированном выше исследовании не выявлено прямой взаимосвязи между временем остановки кровотечения и величиной кровопотери, более выражено сокращался второй показатель. Уменьшение величины кровопотери относительно контрольной группы при использовании «Surgicel Nu-knit» и «Celox™ Gauze Hemostat» происходило на 88%, «TachoComb» — на 82%, «Гемофлекс Про» — на 51%, что существенно выше, чем при использовании 6% геля Na-КМЦ в нашем исследовании. Такие различия можно объяснить разницей в степени пористости структуры применяемых образцов, что могло существенно повлиять на объем абсорбируемой крови самими гемостатическими средствами, изученными в работе Давыденко В.В. [20]

Что касается противоспаечной активности, при вскрытии животных на 7-е сутки с использованием всех образцов выявлены: «небольшое количество рыхлых спаек в зоне аппликации гемостатического средства; а на 30-е сутки — выраженные плотные спайки в зоне аппликации гемостатического

средства, данный вид спаяк выявлен и в контрольной группе» [20]. В данном случае 6%-ный гель Na-КМЦ значительно снижает развитие спаечного процесса в брюшной полости в отличие от оппонентов.

В исследовании Мельниковой Н.И. [21] по изучению эффективности нового средства «Гамастат» на основе неорганических солей (полный состав не раскрывается) и «Вискостата» — гемостатического геля с 25%-ным содержанием хлорида алюминия (Ultradent, США) выявлено уменьшение показателя времени остановки кровотечения на 80 и 84% соответственно, однако в тексте статьи есть существенное примечание: «в единичных случаях «Гамастат» наносили повторно, при этом окончательный гемостаз наступал через 6–8 минут». Это время значительно превосходило время остановки кровотечения в контрольной группе ($1712,5 \pm 242,4$ с). «В случаях когда остановка кровотечения была неполной и из-под краев пленки просачивалась кровь, «Вискостат» наносили повторно. При этом окончательный гемостаз наступал через 10–11 минут» [21]. В ходе всего эксперимента гемостаз в исследуемых группах Na-КМЦ был всегда окончательным и не превышал время в контрольной группе.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.С. Солдатова внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст статьи и иллюстрации, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. А.И. Бежин и Т.Н. Кудрявцева внесли существенный вклад в разработку концепции статьи и написали значительную часть текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Курдяев И.Г., Умеров А.Х., Гришин А.В. и др. Способ местного гемостаза при поверхностном повреждении паренхиматозных органов живота: экспериментально-клиническое исследование. Медицина катастроф. 2017; 100(4): 51–4.
- 2 Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Воронцов К.Е., Безалтыных А.А. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с травматическими повреждениями печени. Перспективы науки и образования 2018; 1(31): 245–50.
- 3 Спиридонов А.А. Опыт применения отечественного гемостатического препарата при травме печени у детей. Практическая медицина. 2017; 4(105): 78–80.
- 4 Buci S., Torba M., Gjata A., et al. The rate of success of the conservative management of liver trauma in a developing country. World J Emerg Surg. 2017; 12: 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0135-4> PMID: 28596799
- 5 Cocolini F., Catena F., Moore E.E., et al. WSES classification and guidelines for liver trauma. World J Emerg Surg. 2016; 10(11): 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0105-2> PMID: 27766112

Величина кровопотери уменьшалась при применении «Вискостата» на 25% и «Гамастата» — на 47% процентов относительно контрольной группы. 6% Na-КМЦ не уступает своему гелевому аналогу и является более эффективным, уменьшение показателя происходило на 27%. Оценка спаечного процесса авторами не производилась.

В дальнейшем для совершенствования наиболее эффективного образца — геля Na-КМЦ 6% — возможно произвести увеличение гомеостатических свойств за счет дополнительных механизмов, например введения усиливающей компоненты, с целью конкурентоспособности данного материала и применения его в абдоминальной хирургии при операциях на печени в качестве комбинированного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровоостанавливающий эффект геля Na-КМЦ не имеет прямой зависимости от концентрации, увеличение показателя отмечается в диапазоне 3–6%, затем наступает регресс и полное отсутствие данного эффекта у препаратов с концентрацией от 7 до 9%. Максимальным гемостатическим и противоспаечным эффектом обладает гель Na-КМЦ 6%.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Darya S. Soldatova, made the major contribution to the concept of the article, wrote the text of the article, designed the figure, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Aleksandr I. Bezgin, Tatyana N. Kudryavtseva made the major contribution to the concept of the article and wrote the significant part of the text.

- 1 Kurdyayev I.G., Umerov A.Kh., Grishin A.V., et al. Sposob mestnogo gemostaza pri poverkhnostnom povrezhdenii parenkhimatoznykh organov zhivota: ehksperimental'no-klinicheskoe issledovanie. [Method of local hemostasis for superficial damage of parenchymal organs of the abdomen: experimental and clinical study]. Disaster Medicine. 2017; 100(4): 51–4 (In Russian).
- 2 Parkhisenko Yu.A., Vorontsov A.K., Vorontsov K.E., Bezaltynnykh A.A. Analiz rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya patsientov s travmaticheskimi povrezhdeniyami pecheni. [Analysis of the results of surgical treatment of patients with traumatic liver injuries]. Perspectives of science and education. 2018; 1(31): 245–50 (In Russian).
- 3 Spiridonov A.A. Opyt primeneniya otechestvennogo gemostaticheskogo preparata pri travme pecheni u detei. [Experience of using a domestic hemostatic drug for liver injury in children]. Practical medicine. 2017; 4(105): 78–80 (In Russian).
- 4 Buci S., Torba M., Gjata A., et al. The rate of success of the conservative management of liver trauma in a developing country. World J Emerg Surg. 2017; 12: 24. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0135-4> PMID: 28596799
- 5 Cocolini F., Catena F., Moore E.E., et al. WSES classification and guidelines for liver trauma. World J Emerg Surg. 2016; 10(11): 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0105-2> PMID: 27766112

- 6 Аюшинова Н.И., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е. и др. Спаечная болезнь — нерешенная проблема абдоминальной хирургии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 15(2): 5–8.
- 7 Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А. и др. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. Пермский медицинский журнал. 2017; 34(2): 87–93.
- 8 Attard Jo-Anne P., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can. J. Surg. 2007; 50(4): 291–300. PMID: 17897517
- 9 Вербицкий Д.А., Жуковский В.А., Немилев В.Е. и др. Способ получения геля на основе карбоксиметилцеллюлозы. Патент. Российская Федерация № 2 352 584. 2007. Заявл. 09.06.2007; опубл. 20.04.2009. Бюл. № 11. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (дата обращения: 12.03.2020).
- 10 Лазаренко В.А., Суковатых Б.С., Бежин А.И. и др. Первый опыт применения противоспаечного рассасывающегося полимерного средства «Мезогель» при остром аппендиците. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011; 1: 51–5.
- 11 Кленкова И.И. Структура и реакционная способность целлюлозы. Л.: Наука, 1976. 367 с.
- 12 Чернова В.В., Котышов М.С., Лаздин Р.Ю. и др. Изучение реологических свойств растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2020. 20(2): 163–9. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
- 13 Воробьева В.М., Макарова О.Г. Изучение физико-химических и технологических свойств различных марок кроскармелозы (NA-KMЦ). Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013; 4(147): 219–25.
- 14 Tkacheva N.I., Morozov S.V., Grigor'ev I.A., et al. Modification of cellulose as a promising direction in the design of new materials. Polymer science. Ser. B. 2013; 55(7–8): 409–29. <https://doi.org/10.1134/S1560090413070063> PMID: 95854641
- 15 Звягин И.Н., Фролова О.Г., Липатов В.А. и др. Влияние лекарственных препаратов, депонированных в средстве «мезогель», на его противоспаечную активность в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2018;6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28325> (дата обращения: 20.03.2020).
- 16 Ёулдосов Ш.А., Шукуров А.И., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Получение растворов карбоксиметилцеллюлозы методом замораживания-оттаивания. Universum: химия и биология, 2016; 5(23): 4.
- 17 Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001; 85(6): 958–65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615947> PMID: 11434702
- 6 Ayushinova N.I., Grigor'ev E.G., Chepurnykh E.E., et al. Spaechnaya bolezнь — nereshennaya problema abdominal'noi khirurgii [Adhesive disease is an unsolved problem of abdominal surgery] The Siberian Medical Journal 2018; 15(2): 5–8 (In Russian).
- 7 Samartsev V.A., Kuznetsova M.V., Gavrilov V.A., et al. Protivospaechnye bar'ery v abdominal'noi khirurgii: sovremennoe sostoyanie problem [Anti-adhesive barriers in abdominal surgery: current state of the problem] Perm medical journal. 2017; 34(2): 87–93 (In Russian).
- 8 Attard Jo-Anne P., MacLean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can. J. Surg. 2007; 50(4): 291–300. PMID: 17897517
- 9 Verbitskii D.A., Zhukovskii V.A., Nemilov V.E., et al. Sposob polucheniya gelya na osnove karboksimitiltcellulozy. [Method for obtaining a gel based on carboxymethylcellulose]. Patent of the Russian Federation no. 2 352 584. 2007. Declared. 09.06.2007; publ. 20.04.2009. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (accessed: 12.03.2020) (In Russian).
- 10 Lazarenko V.A., Sukovatykh B.S., Bezhin A.I., et al. Pervyi opyt primeneniya protivospaechnogo rassasyvayushchegosya polimernogo sredstva «Mezogel'» pri ostrom appenditsite. [The first experience of using an anti-adhesive, absorbable polymer agent]. Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”. 2011; 1: 51–5 (In Russian)
- 11 Klenkova I.I. Struktura i reakcionnaya sposobnost' cellyulozy [Structure and reactivity celluloses Gravis]. Leningrad: Nauka, 1976. 367 p. (In Russian).
- 12 Chernova V.V., Kotyashov M.S., Lazdin R.Yu., et al. Izuchenie reologicheskikh svoistv rastvorov natrievoy soli karboksimitiltcellulozy [Study of Rheological Properties of Sodium Salt Solutions of Carboxymethyl Cellulose]. Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology. 2020. 20(2): 163–9 (In Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
- 13 Vorob'eva V.M., Makarova O.G. Izuchenie fiziko-khimicheskikh i tekhnologicheskikh svoistv razlichnykh marok kroskarmelozy (NA-KMTs). [Study of physical, chemical and technological properties of various brands of croscarmellose (Na-CMC)]. Belgorod state university scientific bulletin 2013; 4(147): 219–25 (In Russian).
- 14 Tkacheva N.I., Morozov S.V., Grigor'ev I.A., et al. Modification of cellulose as a promising direction in the design of new materials. Polymer science. Ser. B. 2013; 55(7–8): 409–29. <https://doi.org/10.1134/S1560090413070063> PMID: 95854641
- 15 Zvyagin I.N., Frolova O.G., Lipatov V.A., et al. Vliyanie lekarstvennykh preparatov, deponirovannykh v sredstve «mezogel'», na ego protivospaechnuyu aktivnost' v ehksperimente. [Experimental study of the effectiveness of the drug protivokrazhnogo “mesogel” deposited forms of cytostatics]. Modern problems of science and education. 2018;6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28325> (accessed: 20.03.2020).
- 16 Iuldoshov Sh.A., Shukurov A.I., Sarymsakov A.A., Rashidova S.Sh. Poluchenie rastvorov karboksi-metiltcellulozy metodom zamorazhivaniya-ottaivaniya. [Obtaining of carboxymethylcellulose solutions by the method of freezing-thawing]. Universum: chemistry and biology. 2016; 5(23): 4 (In Russian).
- 17 Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001; 85(6): 958–65. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615947> PMID: 11434702

- 18 Майстренко А.Н., Бежин А.И., Липатов В.А. и др. Сравнительная оценка гемостатической активности новых аппликационных средств при травмах и операциях на печени и селезенке в эксперименте. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009; 2: 19–26.
- 19 Бежин А.И., Солдатова Д.С., Литвиненко И.В., Горпинич А.Б. Экспериментальное обоснование кровоостанавливающего эффекта 3% геля карбоксиметилцеллюлозы. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018; 4: 72–9. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>
- 20 Давыденко В.В., Власов Т.Д., Доброскок И.Н. и др. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8(2): 186–94. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-194>
- 21 Мельнова Н.И., Жаворонок И.С., Жук И.Н. и др. Применение нового гемостатического средства «Гамастат» при паренхиматозном кровотечении в эксперименте. Военная медицина. 2013; (2): 62–6.
- 18 Maistrenko A.N., Bezhin A.I., Lipatov V.A., et al. Sravnitel'naya otsenka gemostaticheskoi aktivnosti novykh applikatsionnykh sredstv pri travmakh i operatsiyakh na pecheni i selebenke v ehksperimente. [Comparative evaluation of hemostatic activity of application agents for injuries and operations on the liver and spleen in an experiment]. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2009; 2: 19–26 (In Russian).
- 19 Bezhin A.I., Soldatova D.S., Litvinenko I.V., Gorpinich A.B. Ehksperimental'noe obosnovanie krovoostanavlivayushchego ehffekta 3% gelya karboksimetiltseulyozy. [Experimental substantiation of the hemostatic effect of a 3% carboxymethyl cellulose gel]. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2018; 4: 72–9 (In Russian). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/12>
- 20 Davydenko V.V., Vlasov T.D., Dobroskok I.N., et al. Sravnitel'naya ehffektivnost' applikatsionnykh gemostaticheskikh sredstv mestnogo deistviya pri ostanovke ehksperimental'nogo parenkhimatoznogo i arterial'nogo krvotocheniya. [Comparative effectiveness of local application hemostatic agents in stopping experimental parenchymal and arterial bleeding]. Bulletin of experimental and clinical surgery. 2015; 8(2): 186–94 (In Russian). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2015-8-2-186-194>
- 21 Mel'nova N.I., Zhavoronok I.S., Zhuk I.N., et al. Primenenie novogo gemostaticheskogo sredstva "Gamastat" pri parenkhimatoznom krvotochenii v ehksperimente. [The use of a new hemostatic "Gamestat" with parenchymal hemorrhage in the experiment]. Voennaya meditsina. 2013; (2): 62–6 (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Солдатова Дарья Сергеевна*, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А. Д. Мясникова ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9278-2737>

Бежин Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии им. А. Д. Мясникова ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

Кудрявцева Татьяна Николаевна, канд. хим. наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Daria S. Soldatova*, Assistant Professor, Department of operative surgery and topographic anatomy named after A. D. Myasnikov, Kursk State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9278-2737>

Alexander I. Bezhin, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Department of operative surgery and topographic anatomy named after A. D. Myasnikov, Kursk State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3776-9449>

Tatiana N. Kudryavtseva, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Research laboratory of organic synthesis, Kursk State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 612.173.085.217.2.015

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>

Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспартатных рецепторов на изолированное сердце крысы

Н.С. Говорушкина¹, С.Б. Болевич^{2,*}, В. Яковлевич³, Б.И. Тачиева², С.С. Болевич²,
А.С. Орлова², М.А. Фокина², А.Б. Салтыков², Е.М. Морозова², Н.В. Самбунова²,
М.Н. Вуколова², Е.Б. Тезиков²

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ
ул. Маршала Тимошенко, 15, г. Москва, 121359, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³ Факультет медицинских наук Крагуевацкого университета
ул. Светозара Марковича, 69, г. Крагуевац, 34000, Сербия

Аннотация

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к группе ионотропных рецепторов глутамата, которые обнаружены в кардиомиоцитах крысы.

Цель. Изучить влияние неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов — МК-801 отдельно или в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры, коронарный кровоток и биомаркеры окислительного стресса изолированного сердца крысы.

Материалы и методы. 40 крыс линии Wistar albino были разделены на 4 группы по 10 в каждой. Аорту изолированного сердца крысы канюлировали и ретроградно перфузировали раствором Кребса — Хензелейта по Лангендорфу. В группе 1 вводили МК-801 (50 мкмоль/л), в группе 2 — МК-801 и глицин (100 мкмоль/л), в группе 3 — МК-801 и глутамат (100 мкмоль/л), в группе 4 — МК-801, глутамат и глицин. Кардиодинамические параметры регистрировали в последнюю минуту применения веществ (Е) и при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (С). Рассчитывали разницу между точками: С и Е, которую выражали в процентах со стандартным отклонением.

Результаты. В группе 1 отмечено наибольшее снижение максимальной скорости повышения давления в левом желудочке: $(-47,59 \pm 5,65)\%$, систолического и диастолического давления в левом желудочке: $(-45,18 \pm 4,87)\%$ и $(-37,24 \pm 5,15)\%$ соответственно, частоты сердечных сокращений: $(-28,63 \pm 3,00)\%$. Снижение минимальной скорости повышения давления в левом желудочке было наиболее значимым в группе 2: $(-47,43 \pm 5,68)\%$, коронарного кровотока — в группе 3: $(-23,02 \pm 2,49)\%$. Биомаркеры окислительного стресса (нитрит и перекись водорода) наиболее выражено снижались в группе 3: $(-29,24 \pm 2,70)\%$ и $(-23,43 \pm 3,15)\%$ соответственно, супероксидный анион-радикал — в группе 2: $(-55,72 \pm 6,90)\%$, индекс перекисного окисления липидов: $(-35,77 \pm 4,49)\%$ в группе 1.

Заключение. МК-801 по сравнению с его сочетанием с глутаматом и/или глицином вызывает более выраженное снижение кардиодинамических параметров и индекса перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), глутаматные рецепторы, МК-801, окислительный стресс, глутамат, глицин, изолированное сердце

Рубрики MeSH:

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — АНАЛИЗ

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

СЕРДЦЕ — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — АНТАГОНИСТЫ И ИНГИБИТОРЫ

НАТРИЯ ГЛУТАМАТ — ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЛИЦИН — ФАРМАКОЛОГИЯ

КРЫСЫ

ЖИВОТНЫЕ

Для цитирования: Говорушкина Н.С., Болевич С.Б., Яковлевич В., Тачиева Б.И., Болевич С.С., Орлова А.С., Фокина М.А., Салтыков А.Б., Морозова Е.М., Самбунова Н.В., Вуколова М.Н., Тезиков Е.Б. Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспартатных рецепторов на изолированное сердце крысы. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 23.04.2020

Статья принята к печати: 15.07.2020

Дата публикации: 31.08.2020

The influence of MK-801, glutamate and glycine via the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors on isolated rat heart

Natalia S. Govorushkina¹, Sergey B. Bolevich^{2,*}, Vladimir Jakovlevich³, Bella I. Tachieva², Stefani S. Bolevich², Aleksandra S. Orlova², Marina A. Fokina², Alexander B. Saltykov², Elena M. Morozova², Natalia V. Samburova², Marina N. Vukolova², Evgenii B. Tezikov²

¹ Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation
15, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac
69, Svetozar Markovic str., Kragujevac, 34000, Serbia

Abstract

N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors belong to the group of inotropic glutamate receptors, which are found in rat cardiomyocytes.

Aim. To evaluate the influence of a non-competitive antagonist of NMDA-receptors — MK-801, separately or in combination with glutamate and/or glycine, on cardiodynamic parameters, coronary flow and oxidative stress biomarkers in isolated rat heart.

Materials and methods. 40 Wistar albino rats were divided into 4 groups (10 rats per group). Aorta of isolated rat heart was cannulated and perfused retrogradely by Krebs-Henseleit buffer in the Langendorf mode. Group 1 received MK-801 (50 $\mu\text{mol/l}$), group 2 received MK-801 and glycine (100 $\mu\text{mol/l}$), group 3 received MK-801 and glutamate (100 $\mu\text{mol/l}$) and group 4 received MK-801, glutamate and glycine. Parameters of cardiac dynamics and coronary blood flow were registered during the last minute of tested substance infusion (E) and at the point when artery perfusate samples were taken at the end of the control period (C). The difference between two points (C and E) was calculated and expressed in percent with a standard deviation.

Results. Group 1 demonstrated the most prominent decrease of peak left ventricle (LV) pressure increase velocity ($-47.59 \pm 5.65\%$), systolic and diastolic LV pressure: ($-45.18 \pm 4.87\%$) and ($-37.24 \pm 5.15\%$), respectively and cardiac rate: ($-28.63 \pm 3.00\%$). The most significant decrease of minimal LV pressure increase velocity was observed in group 2: ($-47.43 \pm 5.68\%$), decrease of coronary blood flow — in group 3: ($-23.02 \pm 2.49\%$). The most significant decline of oxidative stress biomarkers — nitrite and hydrogen peroxide — was observed in group 3: ($-29.24 \pm 2.70\%$) and ($-23.43 \pm 3.15\%$), respectively; of superoxide anion radical (O_2^-) — in group 2: ($-55.72 \pm 6.90\%$), of lipid peroxidation index — in group 1: ($-35.77 \pm 4.49\%$).

Conclusion. Administration of MK-801 results in a statistically significant decrease of cardiac dynamic parameters and lipid peroxidation index, compared to MK-801 in combination with glutamate and/or glycine.

Keywords: N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors; glutamate receptors; MK-801; oxidative stress; glutamate; glycine; isolated heart

MeSH terms:

RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — ANALYSIS

RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — DRUG EFFECTS

HEART — DRUG EFFECTS

RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — ANTAGONISTS & INHIBITORS

SODIUM GLUTAMATE — PHARMACOLOGY

GLYCINE — PHARMACOLOGY

RATS

ANIMALS

For citation: Govorushkina N.S., Bolevich S.B., Jakovlevich V., Tachieva B.I., Bolevich S.S., Orlova A.S., Fokina M.A., Saltykov A.B., Morozova E.M., Samburova N.V., Vukolova M.N., Tezikov E.B. The influence of MK-801, glutamate and glycine via the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors on isolated rat heart. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>

CONTACT INFORMATION:

Serjey S. Bolevich, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 23.04.2020

The article approved for publication: 15.07.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

dp/dt max — максимальная скорость повышения давления в левом желудочке

dp/dt min — минимальная скорость повышения давления в левом желудочке

eNOS — синтаза оксида азота

GluN1 — субъединица N1 глутаматного рецептора

GluN2 — субъединица N2 глутаматного рецептора

GluN3 — субъединица N3 глутаматного рецептора

NMDA — N-метил-D-аспарат

NO — оксид азота

NO₂ — нитрит

O₂⁻ — супероксидный анион-радикал

ДДЛЖ — диастолическое давление в левом желудочке

ИПОЛ — индекс перекисного окисления липидов

H₂O₂ — перекись водорода

СДЛЖ — систолическое давление в левом желудочке

ЧСС — частота сердечных сокращений

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к группе ионотропных рецепторов глутамата, которые играют роль в возбуждающей синаптической передаче, открывая лиганд-зависимые трансмембранные ионные каналы. Для адекватной функциональности NMDA-рецепторов необходимо, чтобы в их структуре содержались две субъединицы GluN1 и две субъединицы GluN2 или одна субъединица GluN2 и одна субъединица GluN3. Поскольку субъединицы GluN1 и GluN3 связывают глицин, а GluN2 связывает глутамат, для активации рецептора NMDA требуется действие обоих коагонистов — глицина и глутамата [1].

Физиологическая роль NMDA-рецепторов в первую очередь связана с функцией центральной нерв-

ной системы. NMDA-рецепторы, в дополнение к другим ионотропным глутаматным рецепторам (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат и каинат), играют ключевую роль в быстрой регуляции синаптической пластичности, включая долгосрочное потенцирование и длительное ингибирование, которые являются клеточной основой памяти и процессов обучения [2]. Нарушение активности рецепторов NMDA связано с рядом неврологических заболеваний. Ключевым расстройством при болезни Альцгеймера является неадекватная регуляция индуцированной бета-амилоидом активности NMDA-рецепторов. С одной стороны, бета-амилоид индуцирует эндоцитоз и интернализацию синаптических NMDA-рецепторов, а с другой — индуцирует

гиперактивность экстрасинаптических NMDA-рецепторов, предотвращая переход глутамата из внеклеточного пространства, вызывая тем самым нейротоксичность [3].

Несколько десятилетий назад результаты некоторых исследований показали возможность существования NMDA-рецепторов и вне нервных тканей [4]. Существуют данные об их распространенности во многих тканях и органах, и впервые те, которые связаны с сердцем, были обнаружены в кардиомиоцитах крысы [5].

Исследование временного и пространственного распределения в тканях радиоактивно меченных антагонистов NMDA-рецепторов ($[^3\text{H}]$ CGS и $[^3\text{H}]$ МК-801) выявило широкое распространение этих рецепторов в ряде органов, таких как сердце, легкие, почки и желудок [6]. Исследование отдельных субъединиц рецепторов NMDA выявило высокую представленность субъединицы GluN1 в сердце крысы, тогда как те же авторы не обнаружили субъединиц GluN2, и их заключение было сведено к возможному существованию гомоолигомерных рецепторов NMDA, состоящих из субъединиц GluN1 [7].

Изучение отдельных субъединиц рецепторов NMDA показало наличие субъединицы GluN2B в сердце крысы от ранних стадий развития до десятой недели постнатальной жизни, вместе с этим субъединица GluN1 не наблюдалась ни на одной стадии развития [8].

Таким образом, результаты данных исследований противоречивы. Также имеются данные о NMDA-рецепторах в эндотелии кровеносных сосудов в разных частях тела. Введение глутамата и D-серина, которые связываются с глицином, вызывает активацию NMDA-рецепторов, которые активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), что приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) и вазодилатации в мозговых артериях. Этот каскад опосредуется астроцитами, которые накапливают глутамат и D-серин и выделяют их в зависимости от активности нейронов [9].

Субъединицы GluN1 и GluN2A в сонных артериях крыс, а также экспрессия всех субъединиц рецепторов NMDA в эндотелии аорты крысы обнаружены при изучении механизмов негативного влияния гомоцистеина на сердечно-сосудистую систему [10]. В этом же исследовании сообщалось об увеличении экспрессии субъединицы GluN1 под действием гомоцистеина и увеличении пролиферации клеток, а также об уменьшении пролиферации при предшествующем введении соединения МК-801 (дизоциллин малеат) — неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов.

Появляется все больше доказательств значимости NMDA-рецепторов в регуляции электрической активности сердца [11]. Кроме того, все больше исследований посвящено изучению влияния чрезмер-

ной стимуляции этих рецепторов на сердечно-сосудистую систему. Хроническая активация NMDA-рецепторов определенными агонистами вызывает значительные электрофизиологические нарушения и повышает вероятность желудочковых аритмий [12]. Механизм патофизиологических нарушений, вызванных высокими концентрациями гомоцистеина, связан с активацией NMDA-рецепторов [13].

В отличие от других ионотропных глутаматных рецепторов, которые являются преимущественно Na^+ -каналами, активация NMDA-рецепторов позволяет значительному количеству Ca^{2+} проникать и накапливаться в клетке, вызывая окислительный стресс за счет дисбаланса в выработке и элиминации активных форм кислорода, нарушение митохондриальной функции и в результате апоптоз.

Исследования кардиомиоцитов показали, что введение блокатора рецепторов NMDA, МК-801 предотвращает описанный каскад и последующий апоптоз [14].

Предыдущие исследования воздействия МК-801 и глутамата на нейроны гиппокампа крыс показали, что совместное применение этих двух веществ вызывает кратковременное открытие каналов под действием глутамата с последующей блокировкой каналов, вызванной МК-801 [15]. Эти факты, полученные в вышеуказанных исследованиях [14, 15], указывают на важность NMDA-рецепторов в регуляции физиологической активности и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, а также на роль окислительного стресса как одного из посредников данных реакций.

Цель исследования: изучить влияние соединения МК-801 отдельно или в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры, коронарный кровоток и биомаркеры окислительного стресса изолированного сердца крыс, ретроградно перфузируемого по методике Лангендорфа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали изолированные сердца крыс *Wistar albino* соя ($n = 40$), восьмидельного возраста, мужского пола и массой тела 250 ± 30 г.

Животных содержали в стандартных лабораторных условиях (температура воздуха 23 ± 1 °C, относительная влажность воздуха 50%, циклы 12:12 свет:темнота (с началом светлого периода в 7:00 ч) и со свободным доступом к воде и пище (*ad libitum*). В экспериментальной работе соблюдались положения предписанных актов и принципы этики.

Все процедуры исследования проводились в соответствии с Европейской директивой о благополучии лабораторных животных № 86/609 / ЕЕС и принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), одобрены этическим комитетом факультета медицинских наук Крагуевацкого университета, Сербия.

Животных умерщвляли после внутрибрюшинной анестезии комбинацией анестетиков кетамина и ксилазина путем смещения шейных позвонков (Приложение 1 Закона о животных / научных процедурах 1986 г., Великобритания). После этого быстро вскрывалась брюшная полость, диафрагма разрезалась слева направо, грудная полость открывалась вдоль линии молочных желез. Для поддержания относительного гомеостаза сердце сразу после вскрытия грудной клетки омывали физиологическим раствором (+4 °C). После вскрытия грудной клетки в верхней части сердца разрезали перикард: таким образом оно было готово к изоляции. У основания сердца пересекали кровеносные сосуды, орган извлекали из грудной клетки и немедленно помещали в охлажденный физиологический раствор со льдом при температуре (–4...–10) °C, при которой метаболические процессы в миокарде сводятся к минимуму. После этого проводили обработку основания сердца для устранения всех тканей, кроме восходящей аорты, необходимой для проведения ретроградной перфузии сердца, для чего аорта своим концом присоединялась к канюле аппарата Лангендорфа. Затем, после удаления левого предсердия и разрыва митрального клапана, в левый желудочек помещался датчик (преобразователь BS4 73-0184), позволяющий непрерывно регистрировать параметры кардиодинамики, отражающие функцию миокарда: $dp/dt \max$ (максимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), $dp/dt \min$ (минимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), диастолическое давление в левом желудочке (ДДЛЖ, мм рт. ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Кровоток через коронарные кровеносные сосуды выражался в мл/мин и измерялся путем суммирования венозного оттока из коронарных кровеносных сосудов сердца, флуориметрическим методом.

После стабилизации работы сердца, которая подразумевала неизменные значения коронарного кровотока и поддерживаемые примерно на одном уровне значения кардиодинамических параметров во время нескольких последовательных измерений, были созданы условия для тестирования функции изолированного сердца.

Далее через инфузионный насос в коронарный кровоток работающего сердца вводилось изучаемое вещество, разводимое в растворе Кребса — Хенселейта. Проводилось по одному опыту на каждом сердце.

Экспериментальные группы:

- 1) введение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л ($n = 10$);
- 2) совместное применение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л и глицина в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$);
- 3) совместное применение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л и глутамата в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$);

- 4) совместное введение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л, глутамата в дозе 100 мкмоль/л и глицина в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$).

Экспериментальный протокол включал в себя пятиминутное применение указанных веществ с последующим периодом восстановления 10 минут.

Кардиодинамические параметры и биохимические показатели перфузата из коронарных сосудов измеряли:

- в последнюю минуту применения веществ (эффект — E);
- в последнюю минуту периода восстановления (вымывание — W);
- а также при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (контроль — C).

Биохимические параметры определяли по методике, описанной ранее [16]. Спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Specord S-600 Analytik Jena, Германия) изучены биомаркеры окислительного стресса:

- содержание супероксидного анион-радикала (O_2^-) на основе реакции O_2^- с нитросиним тетразолием с образованием нитроформазанового синего, тестируемого при длине волны 550 нм;
- уровень перекиси водорода (H_2O_2) в условиях окисления фенолового красного пероксидом водорода, катализируемого пероксидазой, при длине волны 610 нм;
- концентрация нитрита (NO_2^-) с использованием реактива Грисса, образующего диазосоединение фиолетового цвета с нитритами. После стабилизации цвета при комнатной температуре в течение 5–10 минут определяли концентрации высвобождаемого нитрита при длине волны 550 нм;
- индекс перекисного окисления липидов (ИПОЛ), который рассчитывали на основе спектрофотометрического определения при длине волны в 530 нм одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты.

Концентрацию ИПОЛ рассчитывали на основе следующего уравнения: $\text{нмоль ИПОЛ/мл образца} = \Delta A (Au - Asp) / 1,56 \times 1,25$, где Au — абсорбент образца, Asp — абсорбент контроля, 1,56 и 1,25 — поправочные коэффициенты.

Статистическая обработка данных, полученных после завершения экспериментов, включала три точки: в последнюю минуту применения веществ (эффект — E); в последнюю минуту периода восстановления (вымывание — W), а также при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (контроль — C). Внутри групп рассчитывали разницу между точками: C vs E, E vs W и C vs W, которую выражали в процентах со стандартным отклонением; для сравнения значений между указанными точками использовали критерий Вилкоксона. При проверке нулевых гипотез принят уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние введения соединения МК-801 отдельно и в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры и коронарный кровоток

Введение МК-801 вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода восстановления (вымывания — W) все эти параметры статистически значимо увеличились, при этом значимой разницы между исходными значениями и значениями после периода восстановления не наблюдалось (табл. 1).

Совместное применение МК-801 и глицина вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода вымывания все эти параметры увеличивались, причем только ЧСС была статистически значимо ниже после периода восста-

новления по сравнению с контрольными значениями, в то время как другие параметры не показали статистически значимой разницы между начальными значениями и значениями после периода восстановления (табл. 2).

Одновременное применение МК-801 и глутамата вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода вымывания все эти параметры, за исключением ДДЛЖ, увеличились; статистически значимой разницы между исходными значениями и значениями после периода восстановления не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 3).

Применение МК-801 в сочетании с глутаматом и глицином вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока, за исключением ДДЛЖ. После периода восстановления

Таблица 1. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (C), при введении МК-801 (E) и после периода восстановления (W)

Table 1. Difference in percentages and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-47,59 ± 5,65; $p < 0,05$	+85,46 ± 10,22; $p < 0,05$	-2,79 ± 0,33; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-37,26 ± 2,76; $p < 0,05$	+56,61 ± 4,23; $p < 0,05$	-1,74 ± 0,20; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-45,18 ± 4,87; $p < 0,05$	+63,24 ± 8,75; $p < 0,05$	-10,51 ± 0,87; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-37,24 ± 5,15; $p < 0,05$	+50,41 ± 6,66; $p < 0,05$	-5,61 ± 0,57; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-28,63 ± 3,00; $p < 0,05$	+29,57 ± 2,45; $p < 0,05$	-7,53 ± 0,97; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-20,54 ± 3,54; $p < 0,05$	+22,05 ± 2,64; $p < 0,05$	-3,01 ± 0,42; $p > 0,05$

Таблица 2. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (C), при введении МК-801 и глицина (E) и после периода восстановления (вымывание W)

Table 2. Difference in percentages and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glycine (E) and after a recovery period (washout W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-46,28 ± 5,05; $p < 0,05$	+94,86 ± 10,68; $p < 0,05$	+4,69 ± 0,65; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-47,43 ± 5,68; $p < 0,05$	+98,76 ± 8,09; $p < 0,05$	+4,49 ± 0,30; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-38,1 ± 4,89; $p < 0,05$	+65,92 ± 8,31; $p < 0,05$	+2,7 ± 0,22; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-18,86 ± 2,55; $p < 0,05$	+11,08 ± 1,58; $p < 0,05$	-9,87 ± 0,78; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-24,76 ± 3,07; $p < 0,05$	+25,02 ± 2,70; $p < 0,05$	-5,93 ± 0,35; $p < 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-22,25 ± 3,43; $p < 0,05$	+26,08 ± 2,22; $p < 0,05$	-1,97 ± 0,20; $p > 0,05$

Таблица 3. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (C), при введении МК-801 и глутамата (E) и после периода восстановления (W)

Table 3. Difference in percentage and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glutamate (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-39,88 ± 4,98; $p < 0,05$	+76,49 ± 7,46; $p < 0,05$	+6,11 ± 0,77; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-40,57 ± 6,09; $p < 0,05$	+77,65 ± 8,45; $p < 0,05$	+5,57 ± 0,55; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-31,74 ± 4,34; $p < 0,05$	+47,58 ± 5,76; $p < 0,05$	+0,73 ± 0,08; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-20,45 ± 3,79; $p < 0,05$	+17,14 ± 1,88; $p > 0,05$	-6,82 ± 0,80; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-25,29 ± 2,67; $p < 0,05$	+29,35 ± 3,00; $p < 0,05$	-3,36 ± 0,45; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-23,02 ± 2,49; $p < 0,05$	+23,21 ± 2,89; $p < 0,05$	-5,15 ± 0,67; $p > 0,05$

вышеуказанные параметры статистически увеличивались, кроме ДДЛЖ, причем значения максимальной и минимальной скорости изменения давления ($dp/dt \max$, $dp/dt \min$) в левом желудочке были статистически значимо выше относительно контрольных значений (табл. 4).

Влияние введения МК-801 отдельно и в комбинации с глутаматом и/или глицином на биомаркеры окислительного стресса

Введение МК-801 вызвало статистически значимое снижение ИПОЛ. После периода восстановления значение ИПОЛ статистически значительно уменьшалось, также наблюдалась статистически значимая разница между исходными значениями и значениями после периода восстановления. Значения других параметров окислительного стресса существенно не изменились (табл. 5).

Совместное введение МК-801 и глицина вызвало статистически значимое снижение NO_2^- . После периода восстановления показатели указан-

ного параметра статистически значимо увеличивались до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных результатов. Показатели ИПОЛ, O_2^- и H_2O_2 существенно не изменились (табл. 6).

Одновременное применение МК-801 и глутамата вызвало статистически значимое снижение значений ИПОЛ и H_2O_2 . После периода восстановления эти параметры увеличивались до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных. Значения O_2^- и NO_2^- в ответ на введение МК-801 и глутамата статистически значимо не изменялись (табл. 7).

Введение МК-801 в комбинации с глутаматом и глицином вызвало статистически значимое снижение NO_2^- и статистически значимое увеличение O_2^- . После периода восстановления эти параметры статистически изменились и вернулись к значениям, которые статистически значимо не отличались от исходного уровня, а значения ИПОЛ статистически увеличились. Значения H_2O_2 существенно не изменились (табл. 8).

Таблица 4. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (С), при введении МК-801, глутамата и глицина (Е) и после периода восстановления (W)

Table 4. Difference in percentage and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801, glutamate and glycine (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
$dp/dt \max$, мм рт. ст./с	$-24,65 \pm 2,80$; $p < 0,05$	$+44,17 \pm 5,55$; $p < 0,05$	$+8,64 \pm 0,99$; $p < 0,05$
$dp/dt \min$, мм рт. ст./с	$-23,81 \pm 2,35$; $p < 0,05$	$+41,51 \pm 5,08$; $p < 0,05$	$+7,82 \pm 0,73$; $p < 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	$-19,32 \pm 2,12$; $p < 0,05$	$+26,77 \pm 3,72$; $p < 0,05$	$+2,27 \pm 0,30$; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	$-11,17 \pm 1,79$; $p > 0,05$	$+1,14 \pm 0,15$; $p > 0,05$	$-10,15 \pm 1,43$; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	$-15,33 \pm 1,66$; $p < 0,05$	$+16,03 \pm 1,89$; $p < 0,05$	$-1,76 \pm 0,19$; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	$-18,91 \pm 2,46$; $p < 0,05$	$+25,69 \pm 2,19$; $p < 0,05$	$+1,95 \pm 2,88$; $p > 0,05$

Таблица 5. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 (Е) и после периода восстановления (W)

Table 5. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of MK-801 (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	$-35,77 \pm 4,49$; $p < 0,05$	$-49,01 \pm 5,09$; $p < 0,05$	$-67,25 \pm 7,77$; $p < 0,05$
NO_2^- , нмоль/мин/г веса	$+2,66 \pm 0,35$; $p > 0,05$	$+5,71 \pm 0,68$; $p > 0,05$	$+8,52 \pm 0,76$; $p > 0,05$
O_2^- , нмоль/мин/г веса	$-17,54 \pm 2,07$; $p > 0,05$	$+6,78 \pm 0,66$; $p > 0,05$	$-11,96 \pm 1,56$; $p > 0,05$
H_2O_2 , нмоль/мин/г веса	$-8,31 \pm 0,95$; $p > 0,05$	$+1,42 \pm 0,17$; $p > 0,05$	$-0,70 \pm 0,08$; $p > 0,05$

Таблица 6. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глицина (Е) и после периода восстановления (W)

Table 6. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glycine (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	$+4,1 \pm 0,52$; $p > 0,05$	$-4,76 \pm 0,47$; $p > 0,05$	$-0,86 \pm 0,09$; $p > 0,05$
NO_2^- , нмоль/мин/г веса	$-22,58 \pm 2,95$; $p < 0,05$	$+26,68 \pm 3,48$; $p < 0,05$	$-2,7 \pm 0,23$; $p > 0,05$
O_2^- , нмоль/мин/г веса	$-55,72 \pm 6,90$; $p > 0,05$	$+69,49 \pm 7,37$; $p > 0,05$	$-24,96 \pm 2,88$; $p > 0,05$
H_2O_2 , нмоль/мин/г веса	$+19,93 \pm 2,00$; $p > 0,05$	$+1,47 \pm 0,50$; $p > 0,05$	$+21,69 \pm 2,55$; $p > 0,05$

Таблица 7. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глутамата (Е) и после периода восстановления (W)*Table 7. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glutamate (E) and after the recovery period (W)*

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	-23,65 ± 3,75; $p < 0,05$	+36,66 ± 4,44; $p < 0,05$	+4,34 ± 0,51; $p > 0,05$
NO ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-29,24 ± 2,70; $p > 0,05$	+38,55 ± 4,81; $p > 0,05$	-1,97 ± 0,20; $p > 0,05$
O ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-21,95 ± 2,19; $p > 0,05$	+34,18 ± 3,77; $p > 0,05$	+4,72 ± 0,42; $p > 0,05$
H ₂ O ₂ , нмоль/мин/г веса	-23,43 ± 3,15; $p < 0,05$	+20,96 ± 2,53; $p < 0,05$	-7,38 ± 0,58; $p > 0,05$

Таблица 8. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801, глутамата и глицина (Е) и после периода восстановления (W)*Table 8. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of MK-801, glutamate and glycine (E) and after the recovery period (W)*

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	-21,92 ± 2,57; $p > 0,05$	+43,91 ± 5,77; $p < 0,05$	+12,37 ± 1,49; $p > 0,05$
NO ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-22,13 ± 2,71; $p < 0,05$	+34,07 ± 3,51; $p < 0,05$	+4,4 ± 0,59; $p > 0,05$
O ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	+124,11 ± 15,70; $p < 0,05$	-78,19 ± 7,43; $p < 0,05$	-51,13 ± 6,62; $p > 0,05$
H ₂ O ₂ , нмоль/мин/г веса	-2,78 ± 0,30; $p > 0,05$	+23,13 ± 3,61; $p > 0,05$	+19,71 ± 2,11; $p > 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

Введение соединения МК-801, а также комбинации соединения МК-801 с глутаматом и/или глицином вызывало значительное снижение всех кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода восстановления все эти параметры значительно увеличились, причем значения в контрольных условиях и после периода восстановления существенно не отличались, за исключением параметров $dp/dt \max$ и $dp/dt \min$ в группе, где одновременно применялись МК-801, глутамат и глицин, и ЧСС в группе, где МК-801 и глицин применялись одновременно.

Применение МК-801 с глутаматом и/или глицином привело к значительному снижению ЧСС изолированного сердца крысы во всех группах, причем процентное снижение было меньше всего в группе, где вводились все три тестируемых вещества. После периода восстановления значение ЧСС было значительно ниже, чем контрольное значение только в группе, где одновременно применялись МК-801 и глицин, в то время как значения в других группах существенно не отличались от контрольных значений.

Сочетанное введение МК-801 с глутаматом и/или глицином вызывало значительное уменьшение коронарного кровотока, причем значения коронарного кровотока во всех группах значительно увеличивались после периода восстановления, так что контрольные значения и значения после периода восстановления существенно не различались. Наименьшие процентные изменения наблюдались в группе, где все три изученных вещества вводились одновременно.

Введение МК-801 в данном исследовании вызвало статистически значимое снижение ИПОЛ, причем

снижение данного параметра продолжалось в течение всего периода восстановления.

Одновременный прием МК-801 и глицина вызвал статистически значимое снижение значений NO₂⁻, которые значительно увеличились в течение периода восстановления, без существенной разницы между контрольными значениями и значениями после периода восстановления.

Комбинированное введение МК-801 и глутамата вызвало снижение ИПОЛ и H₂O₂, значения которых значительно увеличились в течение периода восстановления, так что не было статистически значимой разницы между контрольными значениями и значениями после периода восстановления.

Введение МК-801, глутамата и глицина одновременно вызывало снижение NO₂⁻ и повышение O₂⁻. Значения NO₂⁻, O₂⁻ и ИПОЛ увеличивались в течение периода восстановления.

В данном исследовании снижение синтеза NO, отражающееся в снижении продукции NO₂⁻, в группе, получающей МК-801 и глицин, может быть связано со снижением активности фундаментальных изоформ NOS, eNOS и nNOS. McGee и Abdel-Rahman [17], в частности, исследовали влияние стимуляции сосудистых NMDA-рецепторов на продукцию NO в аорте крысы, и результаты этого исследования показали, что активация NMDA-рецепторов путем системного введения NMDA увеличивает активность nNOS изоформы NOS. Учитывая корреляцию между NMDA-рецепторами и nNOS как путем изменения концентрации Ca²⁺, влияющей на активность nNOS, так и через белок PSD-95, можно предположить, что в этом случае имеет место ингибирующий эффект МК-801 на синтез NO.

По результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что активация рецепторов

NMDA и последующее поступление определенного количества кальция в клетки сердца опосредует изменение сердечного выброса под воздействием МК-801. Если учитывать важность кальция для сердечной функции, а также его влияние на выработку активных форм кислорода и азота, то предполагаемый механизм формирования этих изменений, вероятно, подразумевает нарушение гомеостаза кальция, поскольку рецепторы NMDA

значительно более проницаемы для ионов кальция, чем других ионов.

ВЫВОДЫ

Введение соединения МК-801 в качестве блокатора NMDA-рецепторов, по сравнению с его сочетанием с глутаматом и/или глицином, вызывает более выраженное снижение кардиодинамических параметров: $dp/dt \max$, СДЛЖ, ДДЛЖ и ЧСС, а также ИПОЛ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.С. Говорущкина внесла значительный вклад в разработку концепции идеи, проведение исследования и обработку данных, подготовку рукописи. С.Б. Бoleвич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента, а также написание текста статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. В. Яковлевич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента. Б.И. Тачиева, Е.М. Морозова и А.С. Орлова участвовали в проведении исследования. С.С. Бoleвич внесла существенный вклад в редактирование текста статьи, а также осуществляла координирование проекта. М.А. Фокина участвовала в разработке методологии проведения исследования и редактировании текста статьи. Н.В. Самбунова участвовала в обработке данных и редактировании текста статьи. М.Н. Вукколова проводила статистическую обработку результатов исследования. А.Б. Салтыков и Е.Б. Тезиков внесли существенный вклад в подготовку рукописи и ее последующее редактирование.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia S. Govorushkina: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. Sergey B. Bolevich: study concept and design of the experiment, drafting of the manuscript, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Vladimir Jakovlevich: study concept and design of the experiment. Bella I. Tachieva, Elena M. Morozova and Aleksandra S. Orlova: acquisition of data, analysis and interpretation of data. Stefani S. Bolevich: critical revision of the manuscript for important intellectual content and study supervision. Marina A. Fokina: study concept and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Natalia V. Samburova: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. Marina N. Vukolova: statistical analysis, drafting of the manuscript. Alexander B. Saltykov, Evgenii B. Tezikov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3): 405–96. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451> PMID: 20716669
- 2 Martin S.J., Grimwood P.D., Morris R.G. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci.* 2000; 23: 649–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649> PMID: 10845078
- 3 Wang Z.C., Zhao J., Li S. Dysregulation of synaptic and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors induced by amyloid- β . *Neurosci Bull.* 2013; 29(6): 752–60. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1383-2> PMID: 24136243
- 4 Moroni F., Luzzi S., Franchi-Micheli S., Zillett L. The presence of N-methyl-D-aspartate-type receptors for glutamic acid in the guinea pig myenteric plexus. *Neurosci Lett.* 1986; 68(1): 57–62. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90229-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90229-6) PMID: 2873540
- 5 Morhenn V.B., Waleh N.S., Mansbridge J.N., et al. Evidence for an NMDA receptor subunit in human keratinocytes and rat cardiocytes. *Eur J Pharmacol.* 1994; 268(3): 409–14. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90066-3) PMID: 7805765
- 6 Näsström J., Böö E., Ståhlberg M., Berge O.G. Tissue distribution of two NMDA receptor antagonists, [3H]CGS 19755 and [3H]MK-801, after intrathecal injection in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(1): 9–15. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90275-x](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90275-x) PMID: 8430132
- 7 Leung J.C., Travis B.R., Verlander J.W., et al. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(4): 964–71. <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00629.2001> PMID: 12228067
- 8 Seeber S., Becker K., Rau T., et al. Transient expression of NMDA receptor subunit NR2B in the developing rat heart. *J Neurochem.* 2000; 75(6): 2472–7. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0752472.x> PMID: 11080199
- 9 LeMaistre J.L., Sanders S.A., Stobart M.J., et al. Coactivation of NMDA receptors by glutamate and D-serine induces dilation of isolated middle cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(3): 537–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.161> PMID: 22068228
- 10 Chen H., Fitzgerald R., Brown A.T., et al. Identification of a homocysteine receptor in the peripheral endothelium and its role in proliferation. *J Vasc Surg. Venous Lymphat Disord.* 2005; 41(5): 853–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.021> PMID: 15886671
- 11 Bozic M., Valdivielso J.M. The potential of targeting NMDA receptors outside the CNS. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(3): 399–413. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.983900> PMID: 25495517
- 12 Shi S., Liu T., Li Y., et al. Chronic N-methyl-D-aspartate receptor activation induces cardiac electrical remodeling and increases susceptibility to ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.*

- ol. 2014; 37(10): 1367–77. <https://doi.org/10.1111/pace.12430> PMID: 24888504
- 13 Maldonado C., Soni C.V., Todnem N.D., et al. Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8(1): 64–74. <https://doi.org/10.2174/157016110790226552> PMID: 19485933
 - 14 Gao X., Xu X., Pang J., et al. NMDA receptor activation induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Physiol Res.* 2007; 56(5): 559–69. PMID: 16925458
 - 15 Hachem L.D., Mothe A.J., Tator C.H. Glutamate increases in vitro survival and proliferation and attenuates oxidative stress-induced cell death in adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells via non-NMDA ionotropic glutamate receptors. *Stem Cells Dev.* 2016; 25(16): 1223–33. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0389> PMID: 27316370
 - 16 Jakovljevic V., Milic P., Bradic J., et al. Standardized aronia melanocarpa extract as novel supplement against metabolic syndrome: A rat model. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 20; 20(1): 149–67. <https://doi.org/10.3390/ijms20010006> PMID: 30577476
 - 17 McGee M.A., Abdel-Rahman A.A. Enhanced vascular neuronal nitric-oxide synthase-derived nitric-oxide production underlies the pressor response caused by peripheral N-methyl-D-aspartate receptor activation in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342(2): 461–71. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.194464> PMID: 22580349

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Говорущкина Наталья Станиславовна, врач-кардиолог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-9935>

Болевич Сергей Бранкович*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Яковлевич Владимир, д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Тачиева Белла Исаевна, ассистент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0057>

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Орлова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Фокина Марина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7612-6206>

Салтыков Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-6846>

Морозова Елена Михайловна, ассистент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-110X>

Natalia S. Govorushkina, Cardiologist, Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-9935>

Sergey B. Bolevich*, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Vladimir Jakovljevic, MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Bella I. Tachieva, assistant professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0057>

Stefani S. Bolevich, assistant professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Aleksandra S. Orlova, MD, PhD, Associate Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Marina A. Fokina, MD, PhD, Associate Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7612-6206>

Alexander B. Saltykov, MD, PhD, DMSc, Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-6846>

Elena M. Morozova, assistant professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-110X>

Самбу́рова Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

Вуколова Марина Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Тезиков Евгений Борисович, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0517-3448>

Natalia V. Samburova, MD, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

Marina N. Vukolova, MD, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Evgenii B. Tezikov, MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0517-3448>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Оценка фиброза печени методом транзIENTной эластометрии у пациентов с циррозом печени после элиминации вируса гепатита С

Е.А. Набатчикова^{1,*}, Д.Т. Абдурахманов¹, Е.Н. Никулкина¹, Т.П. Розина^{1,2}, Е.Л. Танащук¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Применение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) ассоциировано с уменьшением фиброза у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С (ЦП-ХГС).

Цель исследования. Оценить динамику фиброза печени у пациентов с ЦП-ХГС, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения ПППД.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включены 80 пациентов с ЦП-ХГС (мужчины — 43%, медиана возраста 54). Эластичность печени (ЭП) определяли методом транзIENTной эластометрии до лечения и после достижения УВО. Пациенты, достигшие снижения ЭП $\geq 30\%$ (выраженное улучшение), включены в группу 1, остальные — в группу 2. Оценивали клинические, инструментальные и лабораторные данные. Независимые факторы риска отсутствия снижения ЭП $\geq 30\%$ устанавливали методом бинарной логистической регрессии: рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. В общей группе установлено статистически значимое снижение ЭП с 21,35 [15,2; 27,7] до 13,5 [10,1; 20,0] кПа ($p < 0,001$); медиана снижения составила 5,1 [2,6; 11,0] кПа. У 16 (20%) и 19 (24%) пациентов с исходным F4 отмечен регресс фиброза до стадии F2 и F3 соответственно. В группу 1 включены 36, в группу 2 — 44 пациента. В группе 1 по сравнению с группой 2 количество тромбоцитов увеличилось на 25% vs. 5% ($p = 0,014$), исчезновение или уменьшение размеров ВРВП отмечалось в 72% vs. 35% ($p = 0,035$). Значимых различий в динамике АЛТ, АСТ, альбумина, ПТИ не установлено. Уровень альбумина ≤ 35 г/л до лечения определен как независимый фактор риска отсутствия выраженного улучшения ЭП: ОШ = 6,7 (95% ДИ 1,7–25,9, $p = 0,006$).

Закключение. Достижение УВО сопровождается регрессом фиброза печени до F2-F3 стадии у 44% пациентов. Независимым фактором риска отсутствия выраженного улучшения ЭП является уровень альбумина ≤ 35 г/л до лечения.

Ключевые слова: транзIENTная эластометрия, эластичность ткани печени, цирроз печени, вирус гепатита С, препараты прямого противовирусного действия, устойчивый вирусологический ответ

Рубрики MeSH

ГЕПАТИТ С — ДИАГНОСТИКА

ГЕПАТИТ С — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА — ФАРМАКОЛОГИЯ

ПЕЧЕНЬ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ПЕЧЕНЬ ПАТОЛОГИЯ

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ — ДИАГНОСТИКА

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ — ПАТОЛОГИЯ

УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ — МЕТОДЫ

ЛЕЧЕНИЯ — РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗ

Для цитирования: Набатчикова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Никулкина Е.Н., Розина Т.П., Танащук Е.Л., Моисеев С.В. Оценка фиброза печени методом транзIENTной эластометрии у пациентов с циррозом печени после элиминации вируса гепатита С. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 26–37. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.26-37>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Набатчикова Екатерина Андреевна, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: + 7 (916) 482-19-92

E-mail: e.nabat4ikova@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 10.06.2020

Статья принята к печати: 04.08.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Liver fibrosis assessment by transient elastography in patients with liver cirrhosis after hepatitis C virus eradication

Ekaterina A. Nabatchikova^{1,*}, Dzhamal T. Abdurakhmanov¹, Elena N. Nikulkina¹,
Teona P. Rozina^{1,2}, Elena L. Tanaschuk¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Direct-acting antivirals (DAAs) therapy is associated with fibrosis regression in patients with hepatitis C virus liver cirrhosis.

Aim. To study the dynamic of liver fibrosis in cirrhotic patients with a DAAs-induced sustained virological response (SVR).

Materials and methods. The retrospective cohort study included 80 cirrhotic patients (male — 43%, median age — 54 years). Liver stiffness (LS) was measured by transient elastography before treatment and after SVR. Patients with LS improvement $\geq 30\%$ were included in group 1, other patients — in group 2. Clinical, laboratory and instrumental parameters were assessed. Independent risk factors for the absence of LS improvement $\geq 30\%$ were determined by binary logistic regression with the definition of odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results. LS reduced from 21.35 (15.2; 27.7) to 13.5 [10.1; 20.0] kPa ($p < 0.001$), the median reduction was 5.1 [2.6; 11.0] kPa. Regression of fibrosis from F4 to F2 and F3 stages was observed in 16 (20%) and 19 (24%) of cases, respectively. Overall, 36 patients were included in group 1, 44 patients — in group 2. Platelet counts increased in group 1 compared to group 2 by 24.5% vs 5.2% ($p = 0.014$), a disappearance or reducing the size of esophageal varices were observed in 72% vs. 35% of cases ($p = 0.035$). Significant differences in ALT, AST, albumin, prothrombin time dynamics were not observed. Baseline albumin level ≤ 35 g/l is an independent risk factor for the absence of significant improvement of LS: OR 6.7 (95% CI 1.7–25.9, $p = 0.006$).

Conclusion. SVR leads to fibrosis regression to F2-F3 stages in 44% of patients. Baseline albumin level ≤ 35 g/l is an independent risk factor for the absence of significant improvement of LS.

Keywords: transient elastography, liver stiffness, liver cirrhosis, hepatitis C virus, direct-acting antiviral agents, sustained virologic response

MeSH terms

HEPATITIS C — DIAGNOSIS

HEPATITIS C — DRUG THERAPY

ANTIVIRAL AGENTS — THERAPEUTIC USE

ANTIVIRAL AGENTS — PHARMACOLOGY

LIVER — DRUG EFFECTS

LIVER — PATHOLOGY

LIVER CIRRHOSIS — DIAGNOSIS

LIVER CIRRHOSIS — PATHOLOGY

ULTRASONOGRAPHY — METHODS

TREATMENT — OUTCOME

For citation: Nabatchikova E.A., Abdurakhmanov D.T., Nikulkina E.N., Rozina T.P., Tanaschuk E.L., Moiseev S.V. Liver fibrosis assessment by transient elastography in patients with liver cirrhosis after hepatitis C virus eradication. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 26–37. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.26-37>

CONTACT INFORMATION:

Ekaterina A. Nabatchikova, Postgraduate, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991 Russia

Tel.: + 7 (916) 482-19-92

E-mail: e.nabat4ikova@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 10.06.2020

The article approved for publication: 04.08.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

MELD — The Model for End-Stage Liver Disease (модель терминальной стадии заболевания печени)

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВГС — вирус гепатита С

ВРВП — варикозное расширение вен пищевода

ДИ — доверительный интервал

ИКР — интерквартильный размах

ИМТ — индекс массы тела

ОШ — отношение шансов

ПВГД — печеночный венозный градиент давления

ПВТ — противовирусная терапия

ПППД — препараты прямого противовирусного действия

ПТИ — протромбиновый индекс

ПЭГ-ИФН — пегилированный интерферон-альфа

ИФН — интерферон

ТЭ — транзиентная эластометрия

УВО — устойчивый вирусологический ответ

ХГС — хронический гепатит С

ЦП — цирроз печени

ЭП — эластичность печени

Хронический гепатит С (ХГС) является одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы и, как следствие, основным показанием к ортотопической трансплантации печени [1]. Риск развития неблагоприятных исходов зависит от стадии фиброза печени, что определяет важность его ранней диагностики [2, 3].

Ранее было показано, что успешное лечение препаратами пегилированного интерферона-альфа (ПЭГ-ИФН) сопровождается обратным развитием фиброза печени [4–7]. Однако недостаточная эффективность лечения (элиминация вируса только в 30–40% случаев) и развитие тяжелых нежелательных явлений в 10–15% случаев значительно ограничивали применение ПЭГ-ИФН у пациентов с ЦП. К настоящему времени препараты прямого противовирусного действия (ПППД) доказали свою эффективность и безопасность в лечении хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), в том числе у пациентов с декомпенсированной стадией заболевания. Первые результаты применения ПППД продемонстрировали возможность уменьшения выраженности фиброза у пациентов с ЦП после элиминации вируса [8, 9]. В настоящее время предметом активного изучения является долгосрочное влияние элиминации вируса на регресс фиброза и прогноз заболевания у пациентов с ЦП.

«Золотым стандартом» оценки выраженности воспаления и фиброза печени служит биопсия. Однако инвазивный характер процедуры ограничивает ее применение для динамического наблюдения. В последние годы чаще используются неинвазивные способы оценки фиброза, одним из которых является транзиентная эластометрия (ТЭ). Метод оценивает эластичность печени (ЭП) в кПа, на основании чего определяется стадия фиброза по шкале METAVIR. В сравнительных контролируемых исследованиях ТЭ продемонстрировала высокую диагностическую точность в определении выраженного фиброза печени [10–12]. Также установлено, что показатель ЭП коррелирует с печеночным венозным градиентом давления (ПВГД) и может использоваться в диагностике клинически значимой портальной гипертензии [13, 14].

Цель исследования: оценить динамику фиброза печени у пациентов с циррозом в исходе ХГС, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) после лечения ПППД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ЦП в исходе ХГС (ЦП-ХГС). Клиническая база: клиника ревматологии, внутренних болезней и профпатологии им. Е.М. Тареева

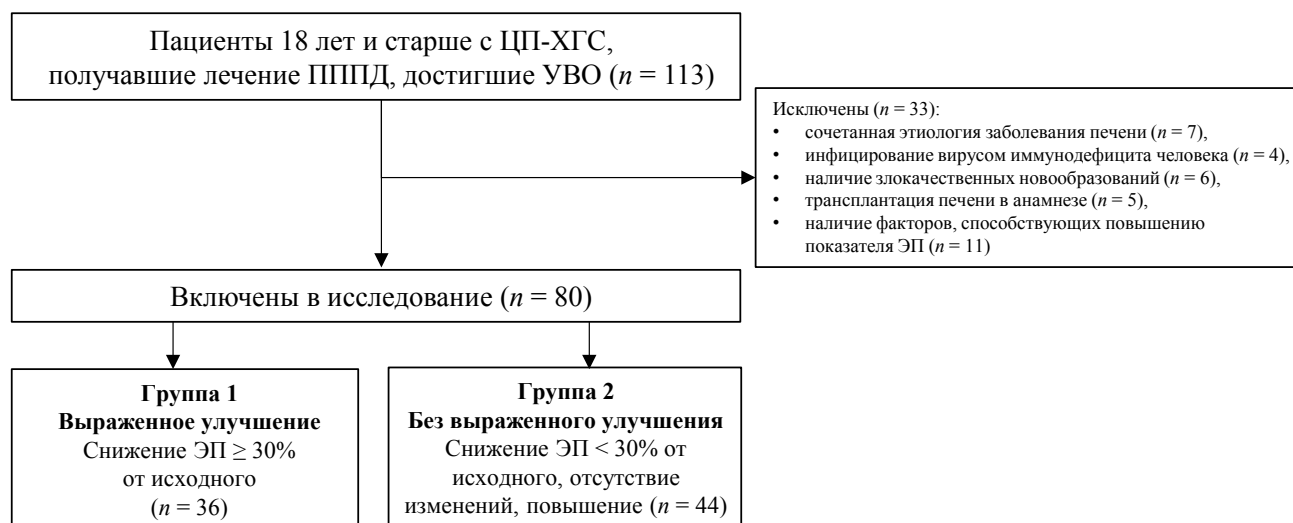


РИС. 1. Схема включения пациентов в исследование.

FIG. 1. Flowchart of the study inclusion.

Университетской клинической больницы № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Даты проведения исследования: с 1 июня 2015 по 30 ноября 2019 года. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 11.12.2019 (номер протокола 1719).

Критерии включения:

- мужчины и женщины 18 лет и старше;
- наличие ЦП-ХГС;
- курс ПППД с достижением УВО.

Критерии исключения:

- сочетанная этиология заболевания печени: HBV-инфекция (наличие HBsAg в сыворотке крови), аутоиммунные и холестатические заболевания печени, болезнь Вильсона — Коновалова, наследственный гемохроматоз;
- инфицирование вирусом иммунодефицита человека;
- наличие злокачественных новообразований;
- трансплантация печени в анамнезе;
- наличие факторов, способствующих повышению показателя ЭП (асцит II–III степени по шкале IAS (International Ascitis Club — Международный клуб по изучению асцита), высокая активность сывороточных аминотрансфераз).

Исходно для участия в исследовании оценены 113 пациентов с ЦП-ХГС, получавших терапию ПППД и достигших УВО, из которых у 33 выявлены критерии исключения, таким образом, в итоговый анализ включены 80 пациентов (рис. 1).

Диагноз ЦП устанавливали на основании общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также результатов ТЭ: показатель ЭП > 12,5 кПа. ХГС определяли как ведущий этиологический фактор ЦП при установлении факта длительного инфицирования ВГС (обнаружение анти-HCV и РНК ВГС в сыворотке крови методом

полимеразной цепной реакции), при отсутствии или одновременном / более позднем присоединении других причин поражения печени: злоупотребление алкоголем, ожирение, сахарный диабет.

Ранее противовирусную терапию (ПВТ) получали 26 (33%) пациентов: 19 (24%) ПЭГ-ИФН и рибавирин, 5 (6%) — ингибиторы протеазы первого поколения (боцепревил, телапревил) в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином, 2 (3%) — только ПППД. Из всех пациентов, получавших ранее ПВТ, у 19 (73%) не достигнут УВО, у остальных лечение отменялось из-за развития нежелательных явлений.

Выбор препаратов ПППД у включенных в исследование пациентов зависел от генотипа ВГС, тяжести поражения печени и наличия предшествующего опыта ПВТ. Применялись следующие схемы: 31 (39%) пациент получал софосбувир + даклатасвир, 13 (16%) — паритапревил/ритонавир/омбитасвир + дасабувир, 12 (15%) — софосбувир/ледипасвир, 10 (12%) — асунапревил + даклатасвир, 9 (11%) — софосбувир/велпатасвир, 2 (3%) — софосбувир + симепревил, 3 (4%) — софосбувир + рибавирин. Всего 37 (46%) пациентов получали дополнительно рибавирин.

УВО определяли как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции через 12 недель после окончания ПВТ.

До начала ПВТ проводили стандартное общеклиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, выявление сопутствующих заболеваний, определение индекса массы тела (ИМТ). Злоупотребление алкоголем в анамнезе определяли как потребление более 30 мл в сутки «чистого» алкоголя для мужчин и более 20 мл в сутки — для женщин [15]. На момент начала ПВТ и в ходе дальнейшего исследования все пациенты не злоупотребляли алкоголем.

- Лабораторное исследование включало определение:
- количества тромбоцитов;
 - активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня альбумина, общего билирубина, креатинина, протромбинового индекса (ПТИ);
 - определение генотипа ВГС и вирусной нагрузки с целью выбора схемы лечения и возможной коррекции схемы при сохранении виремии.

Выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, измеряли размеры селезенки с подсчетом площади максимального продольного сечения; проводили эзофагогастроуденоскопию для оценки варикозного расширения вен пищевода (ВРВП). При определении степени ВРВП использовали классификацию N. Soehendra, K. Binmoeller [16], согласно которой к первой степени относятся ВРВ диаметром до 5 мм, ко второй — диаметром от 5 до 10 мм, к третьей — ВРВ диаметром более 10 мм и с наличием «красных знаков».

Степень тяжести ЦП оценивали по шкале Child-Pugh [17], прогноз — по индексу модели терминальной стадии заболевания печени MELD (The Model for End-Stage Liver Disease — модель терминальной стадии заболевания печени), рассчитываемого по формуле: $MELD = 0,957 \times \ln(\text{креатинин, мкмоль/л}) + 0,378 \times \ln(\text{общий билирубин, мкмоль/л}) + 1,120 \times \ln(MHO) + 0,643$ [18].

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. В общей группе пациентов соотно-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. Baseline characteristics of the patients

Параметр	Общая группа (n = 80)
Мужчины, n (%)	34 (43)
Возраст на момент начала ПВТ, лет	54 [47; 61]
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	17 (21)
Злоупотребление алкоголем в анамнезе	14 (18)
Генотип 1 ВГС, n (%)	64 (80)
РНК ВГС, МЕ/мл	$4,8 \times 10^4$ [$1,6 \times 10^3$; $6,2 \times 10^6$]
ПВТ в анамнезе, n (%)	26 (33)
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 30]

Примечание. Все данные представлены как медиана [25-й и 75-й процентиля], если не указано иначе.

Note. All data are presented as median [25th and 75th percentiles] unless otherwise stated.

Таблица 2. Стадии фиброза по шкале METAVIR
Table 2. The METAVIR fibrosis score

Стадия фиброза по METAVIR	Значение эластичности печени, кПа
F0	≤5,8
F1	от 5,9 до 7,2
F2	от 7,3 до 9,5
F3	от 9,6 до 12,5
F4	>12,5

шение мужчины:женщины составило 1:1,4, медиана возраста — 54 года. Сахарный диабет 2-го типа и злоупотребление алкоголем в анамнезе отмечено у каждого пятого пациента. Медиана ИМТ соответствовала избыточному весу. Ожирение 1-й степени отмечено у 22 (28%) пациентов. У 64 (80%) пациентов выявлен генотип 1 ВГС, генотип 3 встречался у 15 (19%) пациентов, генотип 2 — у одного пациента.

У всех пациентов определяли ЭП методом ТЭ (Fibroscan®, Echosens, Франция). Результат регистрировали в кПа. Стадию фиброза определяли в соответствии с рекомендациями L. Castera и соавт. [19] (табл. 2).

После достижения УВО проводили повторное стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, рассчитывали индекс MELD, оценивали тяжесть цирроза по Child-Pugh, проводили ТЭ. В зависимости от результатов ЭП пациенты были разделены на две группы: группа 1 — достигшие выраженного улучшения (снижение ЭП на 30% и более) и группа 2 — не достигшие выраженного улучшения (снижение ЭП <30% от исходного, отсутствие изменений, повышение). Медиана времени между наиболее близким к началу лечения ПППД измерением ЭП и повторным исследованием после достижения УВО составила 30 [18; 36] месяцев.

Статистический анализ. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В связи с ненормальным распределением для анализа данных использовали непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха — ИКР (25-й и 75-й процентиля), качественные признаки — в виде абсолютного числа и доли, выраженной в процентах.

Изучение динамики количественных и порядковых переменных проведено с помощью критерия знаков, качественных переменных — с помощью критерия Мак-Немара. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна — Уитни для количественных переменных, критерия Фишера — для качественных переменных. Метод бинарной логистической регрессии использовался для выявления независимых факторов риска отсутствия выраженного улучшения ЭП.

Для преобразования количественных переменных в номинальные признаки (0 — нет признака, 1 — есть признак) использовались стандартные пороговые значения (лабораторные параметры: альбумин ≤35 г/л, общий билирубин ≥34 мкмоль/л, ПТИ ≤70%, тромбоциты ≤100×10⁹/л) или медианы количественного ряда (возраст, ИМТ, АЛТ, АСТ, площадь селезенки, индекс MELD). Однофакторный анализ проводился методом пошагового включения предикторов, многофакторный анализ выполнен на основании результатов однофакторного анализа.

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных параметров
Table 3. Dynamics of clinical and laboratory parameters

Показатель	До лечения	После лечения	Значение <i>p</i>
АЛТ, ед/л	69 [49; 108]	24 [19; 32]	<0,001
АСТ, ед/л	74 [54; 98]	27 [23; 34]	<0,001
Альбумин, г/л	37 [35; 40]	42 [39; 45]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	19 [13; 24]	16 [12; 21]	<0,05
ПТИ, %	73 [67; 86]	79,5 [72; 90]	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	122 [79; 162]	143 [97; 181]	<0,001
ВРВП, <i>n</i> (%):			
нет	39 (49)	43 (54)	
степень 1	16 (20)	24 (30)	
степень 2	16 (20)	9 (11)	<0,001
степень 3	9 (11)	4 (5)	
Асцит I ст. по IAC	15 (19)	1 (1)	<0,001
Площадь селезенки, см ²	74 [60; 91]	79 [58; 94]	>0,05
ЦП класс В-С по Child-Pugh, <i>n</i> (%)	13 (16)	3 (4)	<0,001
MELD	11 [9; 12]	10 [8; 11]	<0,05

Примечание. Все данные представлены как медиана [25-й и 75-й процентиля], если не указано иначе.

Note. All data are presented as median [25th and 75th percentiles] unless otherwise stated.

Результат представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка и графическое представление данных выполнены с помощью программ IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных данных в общей группе

После достижения УВО отмечено уменьшение размеров ВРВП у 14 (34%) пациентов, исчезновение ВРВП у 7 (17%) пациентов, купирование асцита достигнуто у 14 из 15 пациентов, исходно его имевших.

Показатели АЛТ, АСТ статистически значимо снижались, альбумин и ПТИ повышались по сравнению с данными до начала лечения. Уровень тромбоцитов значимо повышался и находился у значительной части пациентов в пределах низко-нормальных значений. Площадь селезенки, оцененная по данным ультразвукового исследования, существенно не изменялась. Индекс MELD статистически значимо снижался, 10 пациентов из 13 перешли из класса В–С в класс А по Child-Pugh (табл. 3).

Динамика эластичности печени в общей группе

При сравнении показателей после достижения УВО с данными до лечения установлено снижение ЭП с 21,35 [15,2; 27,7] до 13,5 [10,1; 20,0] кПа ($p < 0,001$) (рис. 2). Медиана снижения составила 5,1 [2,6; 11,0] кПа или 26% [16,8; 47,4]. В целом ЭП снизилась у 66 (83%) пациентов, у 36 (45%) из них

на 30% и более, что соответствовало выраженному улучшению. К концу наблюдения у 16 (20%) и 19 (24%) пациентов с исходным F4 отмечен регресс фиброза до стадии F2 и F3 соответственно. Среди пациентов без выраженного улучшения у 30 (38%) наблюдалось снижение ЭП на 10,0–29,9%, у 5 (6%) — повышение показателя, у остальных — отсутствие изменений (рис. 3).

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от динамики эластичности печени

Пациенты в группах 1 и 2 (с и без выраженного улучшения ЭП) исходно не различались по полу,

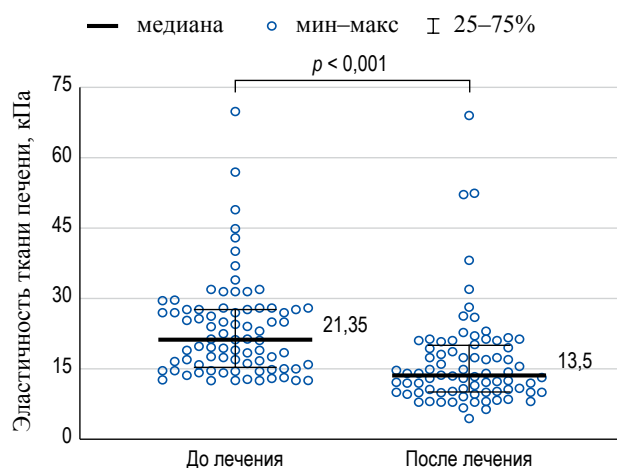


РИС. 2. Динамика эластичности ткани печени у пациентов с циррозом печени после элиминации вируса гепатита С.

FIG. 2. Dynamics of liver stiffness in patients with liver cirrhosis after hepatitis C virus eradication.

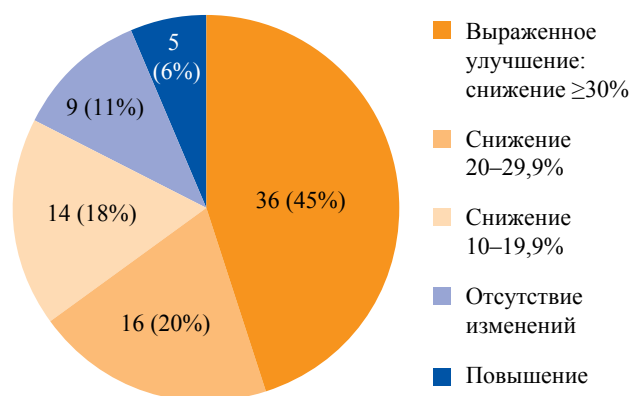


РИС. 3. Распределение пациентов по динамике эластичности печени.

FIG. 3. The distribution of the patients according to the dynamics of liver stiffness.

возрасту, ИМТ, частоте сахарного диабета и злоупотребления алкоголем в анамнезе, генотипу ВГС, уровню АЛТ, АСТ, ПТИ, тяжести портальной гипертензии (количество тромбоцитов, ВРВП, асцит, площадь селезенки). У пациентов в группе 2 до начала ПВТ отмечен более низкий уровень альбумина, более высокий уровень билирубина и индекс MELD, а также чаще декомпенсированный ЦП, чем в группе 1 (табл. 4). При этом статистически значимых различий между показателем ЭП до начала лечения не установлено.

После достижения УВО показатель ЭП в группе 1 статистически значимо достигал более низких значений, чем в группе 2: 10кПа [8; 14] vs. 17кПа [13; 22] в группе 2 ($p < 0,001$). У пациентов в группе 1 по сравнению с пациентами в группе 2 после лечения наблюдалось более значительное увеличение количества тромбоцитов: на 25% vs. 5% ($p = 0,014$) и большая частота исчезновения или уменьшения размеров ВРВП: в 72% vs. 35% ($p = 0,035$). Эндоскопическое лигирование выполнено 8 пациентам, из них у 3 из группы 2 отмечен рецидив ВРВП.

Значимых различий в динамике сывороточных аминотрансфераз и параметров функции печени (альбумина, общего билирубина, ПТИ) не выявлено. ЦП класс В–С по Child-Pugh перешел в класс А у обоих пациентов в группе 1 и у восьми в группе 2 (у трех сохранялся декомпенсированный цирроз).

Многофакторный анализ, выполненный на основе данных однофакторного анализа, определил исходную гипоальбуминемию (уровень альбумина ≤ 35 г/л) как независимый фактор риска отсутствия выраженного улучшения ЭП: ОШ = 6,7 (95% ДИ 1,7–25,9, $p = 0,006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных причин смерти у пациентов с ЦП являются осложнения портальной гипертензии (кровотечение из ВРВП, асцит, печеночная энцефалопатия) [20], которые обусловлены нарушением

Таблица 4. Сравнительная исходная характеристика пациентов с и без выраженного улучшения ЭП
Table 4. Baseline characteristics of the patients with and without significant improvement of liver stiffness

Показатель	Группа 1 Выраженное улучшение ЭП (n = 36)	Группа 2 Без выраженного улучшения ЭП (n = 44)	Значение p
Мужской пол, n (%)	16 (44)	18 (41)	>0,05
Возраст на момент начала ПВТ, лет	54 [36; 59]	56 [52; 62]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27 [25,8;30,1]	27 [25;29,3]	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	8 (22)	9 (20)	>0,05
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, n (%)	6 (14)	8 (18)	>0,05
Генотип 1 ВГС, n (%)	27 (75)	27 (75)	>0,05
ЦП класс В-С по Child-Pugh, n (%)	2 (5)	11 (25)	<0,05
Индекс MELD	9 [7; 11]	11 [9; 13]	<0,05
АЛТ, Ед/л	75 [47; 127]	66 [49; 90]	>0,05
АСТ, Ед/л	78 [47; 98]	63 [55; 98]	>0,05
Альбумин, г/л	40 [36; 42]	36 [34; 40]	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	15 [12; 20]	20 [15; 28]	<0,05
ПТИ, %	73 [60; 86]	73 [68; 83]	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	115 [76; 158]	123 [81; 169]	>0,05
Асцит, n (%)	4 (11)	11 (25)	>0,05
ВРВП, 1–3 ст. n (%)	18 (50)	23 (52)	>0,05
Площадь селезенки, см ²	75 [57; 93]	71 [60; 83]	>0,05
ЭП на момент начала ПВТ, кПа	24 [17; 31]	19 [15; 27]	>0,05

Примечание. Все данные представлены как медиана [25-й и 75-й процентиля], если не указано иначе.

Note. All data are presented as median [25th and 75th percentiles] unless otherwise stated.

сосудистой архитектоники и повышением ПВГД вследствие фиброза.

Основной целью ПВТ у пациентов с ЦП является профилактика развития осложнений и улучшение выживаемости, которые возможны при условии элиминации вируса и последующего уменьшения выраженности или стабилизации фиброза. Мы представили результаты первого в России ретроспективного исследования динамики фиброза печени с помощью ТЭ на большой группе пациентов ($n = 80$) с ЦП-ХГС и элиминацией вируса после курса леченияПППД.

Наши данные показывают значительное снижение ЭП после элиминации ВГС у 83% пациентов: медиана снижения — 5,1 кПа, или 26% от исходного значения, при этом регресс фиброза F4 до стадии F2 или F3 отмечен в 20 и 24% случаев соответственно. Полученные результаты в целом соответствуют данным зарубежных и отечественных исследований.

В работе I. Sporea и соавт. [21] из 170 пациентов с ЦП, достигших УВО в результате леченияПППД, уменьшение выраженности фиброза наблюдалось в 75% случаев (в среднем ЭП уменьшилась с 27,4 до 21,3 кПа ($p < 0,001$) через 12 недель после окончания терапии).

В небольшом российском исследовании участвовали 13 пациентов с ЦП и УВО после леченияПППД: уменьшение ЭП наблюдалось через 8–28 недель после окончания терапии (с 26 до 17,5 кПа, $p < 0,005$), у трети из них отмечался регресс фиброза печени до стадии F2 и F3 [22].

Метаанализ 24 исследований с участием 2214 пациентов с ХГС продемонстрировал уменьшение ЭП в среднем на 28,2% через 6–12 месяцев после достижения УВО. В 13 исследованиях применялись ИФН-содержащие схемы и в 11 — схемы без ИФН. Среди 181 пациента с ЦП показатель ЭП уменьшился в среднем на 5,1 кПа, в 26,6% случаев отмечен регресс фиброза печени до стадии F2 [23].

Исследование А. Facciorusso и соавт. включало 112 пациентов с ХГС, которые получали ИФН-содержащие (26,7%) или схемы лечения без ИФН (73,3%) и достигли элиминации вируса. У 36 (32,1%) пациентов показатель ЭП составлял $>12,5$ кПа до проведения ПВТ, т.е. соответствовал F4 стадии фиброза печени. В исследование не включались пациенты с ЦП класса В–С по Child-Pugh. Через 2 года после окончания лечения снижение ЭП ниже порогового значения 12,5 кПа отмечалось в 78% случаев (28/36). В нашем исследовании снижение ЭП ниже 12,5 кПа наблюдалось только в 44% случаев, что, вероятно, связано с более тяжелым поражением печени в нашей группе (16% пациентов с ЦП класса В–С по Child-Pugh) [24].

В нашем исследовании выраженное улучшение ЭП (снижение $\geq 30\%$ от исходного значения) наблюдалось у 45% пациентов и сопровождалось значительным увеличением количества тромбоцитов

и исчезновением или уменьшением размеров ВРВП. Положительная динамика со стороны клинических проявлений портальной гипертензии является следствием снижения ПВГД в результате уменьшения выраженности фиброза печени. Влияние УВО на величину ПВГД продемонстрировано в ряде зарубежных исследований.

Так, в серии из 8 случаев, проведенной в Испании, среди пациентов с ЦП и УВО после лечения ингибитором протеазы первого поколения (боцепревир) в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином наблюдалось снижение ЭП с 21,3 до 9,5 кПа и ПВГД с 10,3 до 6,1 мм рт. ст. через 72 недели после окончания ПВТ (все $p < 0,001$) [25].

В другом европейском ретроспективном исследовании с участием 60 пациентов с ЦП, достигших УВО после леченияПППД, наблюдалось снижение ПВГД в 80% случаев (в среднем на $-2,63 \pm 0,38$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Показатель ЭП улучшился на $24,7 \pm 3,7\%$ [26].

В нашем исследовании исходная гипоальбуминемия (уровень альбумина ≤ 35 г/л) оказалась независимым фактором риска отсутствия выраженного улучшения ЭП: ОШ = 6,7; 95% ДИ 1,7–25,9, $p = 0,006$.

В первых работах, посвященных оценке фиброза печени до и после ПВТ, выявлена взаимосвязь уровня АЛТ с динамикой показателя ЭП. Так, в работе М. Pons и соавт. [8] с участием 41 пациента с выраженным фиброзом наблюдалось снижение ЭП в течение первых 4 недель леченияПППД с 20,8 до 17,5 кПа, $p = 0,002$. У пациентов с исходным уровнем АЛТ $\geq 2N$ отмечалось более выраженное уменьшение ЭП, чем у пациентов с уровнем АЛТ $< 2N$ ($-5,7$ и $-1,6$ кПа соответственно). Аналогичные результаты получены и в другой работе через 12 недель после окончания ПВТ [21].

Таким образом, можно предположить, что раннее снижение ЭП в большей степени является следствием уменьшения воспаления в печени. Динамика ЭП в более поздние сроки отражает регресс фиброза. В нашем исследовании исходная активность АЛТ не ассоциировалась с динамикой ЭП, что, вероятно, связано с более длительным периодом наблюдения (30 месяцев после окончания ПВТ).

Значение ЭП до ПВТ, более высокий ИМТ также рассматриваются в других работах как факторы риска отсутствия улучшения ЭП у пациентов ЦП после достижения УВО [6, 23, 24]. Высокий ИМТ, особенно в сочетании с другими метаболическими нарушениями, может свидетельствовать о наличии сопутствующей патологии печени — неалкогольной жировой болезни печени, которая оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Результаты нашего исследования демонстрируют, что у пациентов с ЦП динамика ЭП определяется прежде всего исходной тяжестью заболевания (уровень альбумина ≤ 35 г/л) и не зависит от наличия сопутствующих факторов поражения печени (ИМТ > 27 кг/м², в том

числе ожирение, сахарный диабет 2-го типа и злоупотребление алкоголем в анамнезе). Отсутствие улучшения фиброза печени у пациентов с исходно высоким значением ЭП при длительном наблюдении может свидетельствовать о достижении так называемой «точки невозврата», при которой элиминация ВГС не способна предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания и повлиять на клинические исходы. Требуется дальнейшее изучение влияния динамики фиброза печени после достижения УВО на прогноз пациентов с ЦП в рамках более крупных исследований.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Набатчикова внесла основной вклад в разработку концепции статьи, создание и ведение базы данных, выполнила статистический анализ, подготовила текст статьи и иллюстрации, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. Д.Т. Абдурахманов внес существенный вклад в разработку концепции статьи, сбор данных, корректировал текст статьи. Е.Н. Никулкина, Т.П. Розина, Е.Л. Танашук внесли существенный вклад в сбор данных. С.В. Моисеев внес существенный вклад в разработку концепции статьи, корректировал текст статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ЦП-ХГС, достигших УВО после леченияПППД, показатель ЭП уменьшился на 5,1 [2,6;11] кПа; регресс фиброза печени до стадии F2 и F3 наблюдался в 20 и 24% случаев соответственно. Выраженное улучшение ЭП ($\geq 30\%$ от исходного значения) наблюдалось у 45% пациентов и сопровождалось увеличением количества тромбоцитов и исчезновением или уменьшением размеров ВРВП. Независимым фактором риска отсутствия выраженного улучшения ЭП является уровень альбумина ≤ 35 г/л до лечения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ekaterina A. Nabatchikova made the major contribution to the concept of the article, created the database; analyzed and interpreted data; wrote the text of the article, designed the figure, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Dzhamal T. Abdurakhmanov made the major contribution to the concept of the article, acquisition of data, reviewed the text of the article. Elena N. Nikulkina, Teona P. Rozina, Elena L. Tanaschuk made the major contribution to the acquisition of data. Sergey V. Moiseev made the major contribution to the concept of the article and reviewed the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45(4): 529–38. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.2013> PMID: 16879891
- 2 Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M., et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med.* 1999; 131(3): 174–81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003> PMID: 10428733
- 3 Стукова Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Маев И.В. Оценка риска развития осложнений цирроза печени различной этиологии при использовании ультразвуковой эластографии печени. *Терапевтический Архив.* 2017; 89 (2): 38–44. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789238-44>.
- 4 Calvaruso V., Di Marco V., Ferraro D., et al. Fibrosis evaluation by transient elastography in patients with long-term sustained HCV clearance. *Hepat Mon.* 2013; 13(5): e7176. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.7176> PMID: 23967020
- 5 Stasi C., Arena U., Zignego A.L., et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2013; 45(10): 840–3. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.03.023> PMID: 23660078
- 1 Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45(4): 529–38. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.2013> PMID: 16879891
- 2 Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M., et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med.* 1999; 131(3): 174–81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003> PMID: 10428733
- 3 Stukova H.Yu., Kucheryavyy Yu.A., Maevskaya E.A., Maev I.V. Otsenka riska razvitiya oslozhnenii tsirroza pecheni razlichnoi etologii pri ispol'zovanii ul'trazvukovoi ehlastografii pecheni. [Ultrasound elastography of the liver for assessing the risk of complications of its cirrhosis of different etiologies]. *Therapeutic archive.* 2017; 89(2): 38–44 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789238-44>.
- 4 Calvaruso V., Di Marco V., Ferraro D., et al. Fibrosis evaluation by transient elastography in patients with long-term sustained HCV clearance. *Hepat Mon.* 2013; 13(5): e7176. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.7176> PMID: 23967020
- 5 Stasi C., Arena U., Zignego A.L., et al. Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2013; 45(10): 840–3. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.03.023> PMID: 23660078

- 6 Wang J.-H., Changchien C.-S., Hung C.-H., et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May; 25(5): 964–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06194.x> PMID: 20546451
- 7 D'Ambrosio R., Aghemo A., Fraquelli M., et al. The diagnostic accuracy of fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013 Aug; 59(2): 251–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.013> PMID: 23528378
- 8 Pons M., Santos B., Simon-Talero M., et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10(8): 619–29. <https://doi.org/10.1177/1756283x17715198> PMID: 28835776
- 9 Knop V., Hoppe D., Welzel T., et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2016; 23(12): 994–1002. <https://doi.org/10.1111/jvh.12578> PMID: 27500382
- 10 Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктол.* 2008; 18(4): 43–52.
- 11 Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (6): 1160–74. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x> PMID: 15180741
- 12 Gomez-Dominguez E., Mendoza J., Rubio S., et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(3): 513–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02999.x> PMID: 16886917
- 13 Lemoine M., Katsahian S., Ziol M., et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9): 1102–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03825.x> PMID: 18691352
- 14 Robic M.A., Procopet B., Métivier S., et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol.* 2011; 55(5): 1017–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.051> PMID: 21354450
- 15 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026> PMID: 29650333
- 16 Soehendra N., Binmoeller K.F., Seifert H., Schreiber H.W. Therapeutic Endoscopy. *Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract.* Stuttgart — New York: Thieme; 2005: 74.
- 17 Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8): 646–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817> PMID: 4541913
- 18 Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001; 33(2): 464–70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172> PMID: 11172350
- 6 Wang J.-H., Changchien C.-S., Hung C.-H., et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May; 25(5): 964–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06194.x> PMID: 20546451
- 7 D'Ambrosio R., Aghemo A., Fraquelli M., et al. The diagnostic accuracy of fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol.* 2013 Aug; 59(2): 251–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.013> PMID: 23528378
- 8 Pons M., Santos B., Simon-Talero M., et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10(8): 619–29. <https://doi.org/10.1177/1756283x17715198> PMID: 28835776
- 9 Knop V., Hoppe D., Welzel T., et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2016; 23(12): 994–1002. <https://doi.org/10.1111/jvh.12578> PMID: 27500382
- 10 Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Sovremennyye vozmozhnosti ehlastometrii, fibro- i akti-testa v diagnostike fibroza pecheni. [Modern potentials of elastometry, fibro-and acti-test in diagnostics of liver fibrosis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2008; 18(4): 43–52 (In Russian).
- 11 Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (6): 1160–74. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x> PMID: 15180741
- 12 Gomez-Dominguez E., Mendoza J., Rubio S., et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(3): 513–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02999.x> PMID: 16886917
- 13 Lemoine M., Katsahian S., Ziol M., et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9): 1102–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03825.x> PMID: 18691352
- 14 Robic M.A., Procopet B., Métivier S., et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol.* 2011; 55(5): 1017–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.051> PMID: 21354450
- 15 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026> PMID: 29650333
- 16 Soehendra N., Binmoeller K.F., Seifert H., Schreiber H.W. Therapeutic Endoscopy. *Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract.* Stuttgart — New York: Thieme; 2005: 74.
- 17 Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8): 646–9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817> PMID: 4541913
- 18 Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001; 33(2): 464–70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172> PMID: 11172350

- 19 Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48(5): 835–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008> PMID: 18334275
- 20 D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44(1): 217–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013> PMID: 16298014
- 21 Sporea I., Lupusoru R., Mare R., et al. Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017; 26(2): 145–50. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.262.dyn> PMID: 28617884
- 22 Морозов В.Г., Фролов А.В., Топорнина Л.М. и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии Паритапревир/ритонавир + Омбитасвир + Дасабувир + Рибавирин у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С. *Инфекционные болезни.* 2016; 14(4): 37–43. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-4-37-43>
- 23 Singh S., Facciorusso A., Loomba R., Falck-Ytte Y.T. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(1): 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.038> PMID: 28479504
- 24 Facciorusso A., Del Prete V., Turco A., et al. Long-term liver stiffness assessment in HCV patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(4): 942–9. <https://doi.org/10.1111/jgh.14008> PMID: 28976021
- 25 Puente Á., Cabezas J., López Arias M.J., et al. Influence of sustained viral response on the regression of fibrosis and portal hypertension in cirrhotic HCV patients treated with antiviral triple therapy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109(1): 17–25. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4235/2016> PMID: 27990835
- 26 Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., et al. Sustained virologic response to interferon free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol.* 2016; 65(4): 692–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027> PMID: 27242316
- 19 Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48(5): 835–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008> PMID: 18334275
- 20 D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44(1): 217–31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013> PMID: 16298014
- 21 Sporea I., Lupusoru R., Mare R., et al. Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2017; 26(2): 145–50. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.262.dyn> PMID: 28617884
- 22 Morozov V.G., Frolov A.V., Topornina L.M., et al. Ehffektivnost' i bezopasnost' protivovirusnoĭ terapii Paritaprevir/ritonavir + Om-bitasvir + Dasabuvir + Ribavirin u bol'nykh tsirrozm pecheni v iskhode khronicheskogo gepatita S. [Efficacy and safety of antiviral therapy with Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirin in patients with liver cirrhosis associated with chronic hepatitis C]. *Infectious diseases.* 2016; 14(4): 37–43 (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-4-37-43>
- 23 Singh S., Facciorusso A., Loomba R., Falck-Ytter Y.T. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(1): 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.038> PMID: 28479504
- 24 Facciorusso A., Del Prete V., Turco A., et al. Long-term liver stiffness assessment in HCV patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(4): 942–9. <https://doi.org/10.1111/jgh.14008> PMID: 28976021
- 25 Puente Á., Cabezas J., López Arias M.J., et al. Influence of sustained viral response on the regression of fibrosis and portal hypertension in cirrhotic HCV patients treated with antiviral triple therapy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109(1): 17–25. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4235/2016> PMID: 27990835
- 26 Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., et al. Sustained virologic response to interferon free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol.* 2016; 65(4): 692–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027> PMID: 27242316

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Набатчикова Екатерина Андреевна*, аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
<https://orcid.org/0000-0003-4534-7991>

Абдурахманов Джамал Тинович, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
<https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

Никулкина Елена Николаевна, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
<https://orcid.org/0000-0001-6084-8749>

Розина Тэона Павловна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
<https://orcid.org/0000-0001-5943-6181>

Танащук Елена Львовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
<https://orcid.org/0000-0002-4762-1993>

Моисеев Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»
<https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Ekaterina A. Nabatchikova*, Postgraduate, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
<https://orcid.org/0000-0003-4534-7991>

Dzhamal T. Abdurakhmanov, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
<https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

Elena N. Nikulkina, Assistant Professor, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
<https://orcid.org/0000-0001-6084-8749>

Teona P. Rozina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Internal diseases, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University
<https://orcid.org/0000-0001-5943-6181>

Elena L. Tanaschuk, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
<https://orcid.org/0000-0002-4762-1993>

Sergey V. Moiseev, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor, Department of Internal diseases, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University
<https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Л.В. Васильева, Ю.П. Гринцевич, Ю.Н. Родионова*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Несмотря на доказанную эффективность гиполипидемической терапии, приверженность к длительному лечению статинами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями остается на низком уровне.

Цель. Изучить у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) в условиях реальной клинической практики приверженность к длительной терапии статинами и факторы, ассоциированные с приверженностью.

Материалы и методы. В одноцентровое когортное исследование включено 53 пациента (средний возраст $68,1 \pm 10,2$ года) с высоким или очень высоким ССР по шкале SCORE и приемом статинов не менее 3 месяцев до включения в исследование. Оценивали уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), когнитивные нарушения (тест MoCA), тревогу и депрессию (шкала HADS), наличие старческой астении (шкала FRAIL), индекс коморбидности M. Charlson. Приверженность к терапии статинами определяли с помощью оригинального опросника. Изучена корреляция между приверженностью пациентов и порядковыми переменными для баллов изученных шкал.

Результаты исследования. Полностью приверженными к терапии статинами были 12 (22%), недостаточно приверженными — 14 (26%), не приверженными — 27 (51%) пациентов. Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 13 (25%) пациентов. У 38 (72%) пациентов выявлено снижение когнитивных функций; установлена положительная корреляция между приверженностью и тестом MoCA ($r = 0,44$, $p = 0,04$). Клиническая и субклиническая депрессия и тревога отмечены у 12 (23%) и 14 (26%) пациентов соответственно. Установлена статистически значимая отрицательная корреляция между приверженностью и депрессией ($r = -0,32$; $p = 0,04$) и положительная корреляция между приверженностью и тревогой ($r = 0,44$; $p = 0,04$). Статистически значимой корреляции между приверженностью и шкалой хрупкости FRAIL, а также индексом коморбидности M. Charlson не установлено.

Заключение. Депрессии и снижение когнитивных функций ассоциированы с уменьшением приверженности к лечению статинами.

Ключевые слова: приверженность к лечению, статины, когнитивные расстройства, коморбидная патология, сердечно-сосудистые заболевания, старческая астения

Рубрики MeSH:

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА — ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРЕСТАРЕЛЫЕ

ЧЕЛОВЕК

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильева Л.В., Гринцевич Ю.П., Родионова Ю.Н. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 38–48. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Родионова Юлия Нурисламовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: + 7 (906) 774-09-04

E-mail: juli.n.rodionova@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 18.05.2020

Статья принята к печати: 17.07.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina, Lubov V. Vasil'eva, Yulia P. Grintsevich, Yulia N. Rodionova*

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Despite the proven efficacy of lipid-lowering therapy, adherence to long-term statin therapy in patients with cardiovascular disease remains low.

Aim. To study adherence to long-term statin therapy and factors associated with adherence in patients with high and very high cardiovascular risk (CVR) in real clinical practice.

Materials and methods. The single-center cohort study included 53 patients (mean age 68.1 ± 10.2 years) with high or very high CVR on the SCORE scale and have been taking statins for at least 3 months prior to inclusion in the study. The level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), cognitive impairment (MoCA test), anxiety and depression (HADS scale), presence of senile asthenia (FRAIL scale), M. Charlson comorbidity index were assessed. Adherence to statin therapy was assessed using the original questionnaire. The correlation between patient adherence and ordinal variables for the scores of the studied scales was studied.

Results. Completely adherent to statin therapy were only 12 (22%) patients, 14 (26%) were insufficiently adherent, 27 (51%) were non-adherent. The target level of LDL-C was achieved in 13 (25%) patients. 38 (72%) patients showed a decrease in cognitive functions; a positive correlation was found between adherence and the MoCA test ($r = 0.44$, $p = 0.04$). Clinical and subclinical depression and anxiety were noted in 12 (23%) and 14 (26%) patients, respectively. A statistically significant negative correlation was found between adherence and depression ($r = -0.32$; $p = 0.04$) and a positive correlation between adherence and anxiety ($r = 0.44$; $p = 0.04$). There was no statistically significant correlation between adherence and the FRAIL fragility scale, as well as the M. Charlson comorbidity index.

Conclusions. Depression and cognitive decline are associated with decreased adherence to statin therapy.

Keywords: adherence to treatment, statins, cognitive impairment, comorbid pathology, cardiovascular disease, senile asthenia

MeSH terms:

CARDIOVASCULAR DISEASES — THERAPY

HYPOGLYCEMIC AGENTS — ADVERSE EFFECTS

HYPOGLYCEMIC AGENTS — THERAPEUTIC USE

AGED

HUMAN

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Vasil'eva L.V., Grintsevich Yu.P., Rodionova Yu.N. Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(1): 38–48. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48>

CONTACT INFORMATION:

Yulia N. Rodionova, MD, PhD, Assistant Professor, Faculty Therapy Department № 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: + 7 (906) 774-09-04

E-mail: juli.n.rodionova@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 18.05.2020

The article approved for publication: 17.07.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ИМТ — индекс массы тела

Результаты многочисленных рандомизированных исследований убедительно продемонстрировали эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. В рамках масштабного метаанализа СТТ (Cholesterol Treatment Trialists, Эксперты по лечению дислипидемии) установлено, что назначение статинов приводит к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий. Показано, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л ведет к уменьшению всех случаев смертности на 10%, смертности от ССЗ — на 20% [4].

Однако, несмотря на доказанную эффективность гиполипидемической терапии, приверженность к лечению статинами у пациентов с ССЗ остается на низком уровне. Проблема пациентов с нарушениями липидного обмена заключается в том, что они часто не предъявляют жалоб и не мотивированы на длительную или пожизненную терапию. Кроме того, сопутствующие заболевания и/или осложнения у пациентов с ССЗ значительно усложняют схему лечения, увеличивая количество рекомендуемых препаратов, что также способствует снижению приверженности к лечению. В исследованиях показано, что более 50% пациентов прекращают прием статинов в течение года после начала лечения [5]. При этом доказано, что низкая приверженность ассоциируется с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Более того, низкая приверженность пациентов к терапии характерна даже при жизнеугрожающих состояниях. Так, в работе Jackevicius С.А. и соавт. [7] было показано, что только 40% пациентов продолжали принимать статины в течение двух лет после перенесенного инфаркта миокарда.

Приверженность к терапии — это мультифакторная проблема. Результаты опубликованных исследований, направленных на выявление и оценку факторов, влияющих на приверженность, достаточно противоречивы [5, 8]. Кроме того, пациенты, включенные в опубликованные исследования, находились на лечении в кардиологических стационарах или специализированных сердечно-сосудистых центрах. В реальной клинической практике пациенты с ССЗ, принимающие статины, нередко имеют хронические заболевания других органов и систем

и могут обращаться к врачам различного профиля. В связи с этим изучение значимых факторов, влияющих на приверженность у пациентов с коморбидной патологией, представляется актуальным.

Цель исследования: изучить у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики приверженность к длительной терапии статинами и факторы, ассоциированные с приверженностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое когортное исследование пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения Университетской клинической больницы № 4 в период с 01.02.2018 по 01.12.2018. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол № 07-15 от 15.07.2015).

Критериями включения были: наличие у пациентов высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и прием статинов не менее 3 месяцев до включения в исследование.

Критериями исключения из исследования были: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения за предшествующие 6 месяцев до исследования, тяжелые заболевания печени и почек, наличие онкологических заболеваний.

Всего в исследование включены 53 пациента (31 мужчина и 22 женщины). В ходе исследования пациентам было предложено заполнить анкету, включающую информацию о социально-демографических характеристиках, факторах риска, статусе курения, а также сведения о принимаемых препаратах.

При отсутствии ССЗ для оценки сердечно-сосудистого риска использовалась шкала SCORE. Полученные результаты интерпретировались следующим образом: низкий риск <1%, умеренный 1–4%, высокий — 5–10% и очень высокий >10% [9]. При наличии ССЗ уровень риска определялся как очень высокий [10].

У каждого пациента был определен индекс массы тела (ИМТ), спектр сопутствующих заболеваний и рассчитан индивидуальный индекс коморбидности М. Charlson [11]. Оценка старческой астении проводилась с помощью шкалы хрупкости FRAIL (Fatigue,



РИС. 1. Схема включения пациентов в исследование

FIG. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight — Слабость, Выносливость, Движение, Заболевания, Потеря массы тела); критерием старческой астении считали наличие 3 признаков и более [12].

Скрининг когнитивных нарушений проводили с помощью Монреальской шкалы (MoCA), оценивали визуально-пространственную деятельность, исполнительные функции, внимание, концентрацию и оперативную память, речь, отсроченное воспроизведение. Показатель ≤ 26 баллов свидетельствовал о наличии когнитивных дисфункций [13].

Уровень тревоги и депрессии оценивали с помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Показатель ≤ 7 баллов считали нормой, 8–10 баллов — субклинически выраженной тревогой или депрессией, ≥ 11 баллов — клинически выраженной тревогой или депрессией [14].

Эффективность гиполипидемической терапии оценивалась по достижению целевого уровня ХС ЛПНП в соответствии с действующими на момент проведения исследования рекомендациями по ведению пациентов с дислипидемиями (ESC/EAS), 2016: у пациентов с очень высоким риском — ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, с высоким — ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л, с умеренным или низким — ХС ЛПНП < 3 ммоль/л [15].

Приверженность к терапии статинами определяли с помощью оригинального валидизированного опросника, который включал 4 вопроса о регулярности и соблюдении рекомендованного времени приема препаратов, об отношении пациентов к возможности пропустить прием медикаментов в зависимости от самочувствия (один вопрос по каждому пункту). Пациент самостоятельно отвечал на вопросы, выбирая один ответ из двух вариантов (правильный ответ — 1 балл). При обработке подсчитывали сумму баллов. Приверженными считали пациентов, набрав-

ших 4 балла, недостаточно приверженными — 3 балла, не приверженными — 2 балла и менее [16].

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 8.0 (Statsoft, США). Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение. Для изучения корреляции между порядковыми переменными для баллов шкал, дихотомическими номинальными переменными для статуса курения и приверженностью пациентов использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез выбран уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики группы

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин было с небольшим преобладанием мужчин — 58%. Возраст пациентов составил от 48 до 87 лет, среди них 18 (34%) были в возрасте до 65 лет и 35 (66%) — в возрасте 65 лет и старше. Средний ИМТ соответствовал избыточной массе тела, ожирение 1–2-й стадий отмечено у 20 (38%) пациентов. В исследованной группе значительная часть пациентов была курящей — 42%, сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 30%.

В исследованной группе выявлялась высокая распространенность артериальной гипертензии с преобладанием 2-й и 3-й стадий болезни — 42 пациента (79%). У каждого второго пациента диагностирована стенокардия напряжения, у каждого третьего — перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, три четверти пациентов имели симптомы ХСН.

Всего у 46 (87%) пациентов имелись ССЗ, в связи с чем они были отнесены к группе очень высокого риска. На момент включения в исследование

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов**Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients**

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, <i>n</i> (%)	31 (58) / 22 (42)
Возраст, лет	68,1 ± 10,2
ИМТ, кг/м ²	28,6 ± 5,4
Курение, <i>n</i> (%)	22 (42)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	47 (89)
систолическое АД, мм рт. ст.	130,3 ± 17,4
диастолическое АД, мм рт. ст.	77,3 ± 9,2
Стенокардия напряжения, <i>n</i> (%)	24 (45)
Перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	18 (34)
Мерцательная аритмия, <i>n</i> (%)	15 (28)
Перенесенное ОНМК, <i>n</i> (%)	5 (9)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	16 (30)
ХСН, <i>n</i> (%)	40 (75)

Примечание. АД — артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в сроки более 6 мес. до включения в исследование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Notes. BP — blood pressure, ACVA — acute cerebrovascular accident in a period of more than 6 months before inclusion in the study, CHF — chronic heart failure.

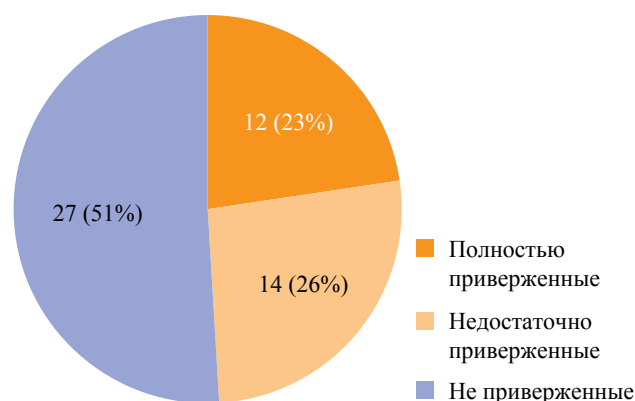
у 7 (13%) пациентов ССЗ отсутствовали: 5 из них имели очень высокий риск развития ССЗ, 2 — высокий риск, рассчитанный по шкале SCORE.

Большинство пациентов принимали аторвастатин — 38 (72%); симвастатин получали 12 (23%) и розувастатин — 3 (5%) пациента. Высокоинтенсивную терапию получали 6 (11%) пациентов (3 в группе аторвастатина и все получавшие розувастатин), остальные 47 (89%) принимали преимущественно низкие дозы статинов. При этом 47 (89%) пациентов принимали дженерики, 6 (11%) — оригинальные препараты. Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 13 (25%) пациентов (табл. 2).

Приверженность к терапии статинами

Анализ опросника приверженности к терапии статинами показал, что только половина пациентов оказалась приверженной к терапии статинами: 12 (23%) пациентов полностью приверженными, 14 (26%) — недостаточно приверженными (рис. 2).

Проведен анализ факторов, определяющих приверженность к терапии статинами. По данным анке-

**РИС. 2. Приверженность к терапии статинами**
FIG. 2. Adherence to statin therapy

тирования 36 (68%) пациентов были информированы об этой группе препаратов, 17 (32%) — не осведомлены о механизме действия, регулярности приема, побочных эффектах статинов. Из всех информированных пациентов 33 (92%) правильно ответили на вопросы о механизме действия и побочных эффектах статинов, ответы 3 (8%) — были неверными: пациенты считали, что препараты данной группы следует принимать курсом.

Следует отметить, что 18 (34%) пациентов принимали назначенную терапию статинами менее года, 5 (9%) — от 1 года до 2 лет, 12 (23%) — от 2 до 5 лет, 9 (17%) — более 5 лет, 9 (17%) обследованных пациентов не смогли предоставить данные о длительности приема статинов.

При проведении корреляционного анализа выявлена связь умеренной силы между информированностью пациентов и длительностью приема препаратов ($r = 0,31$, $p = 0,005$), а также курением ($r = -0,35$, $p = 0,04$).

Статистически значимых корреляций между возрастом, полом, информированностью и фактом приверженности выявлено не было.

Среди других изученных факторов, влияющих на приверженность, были: наличие коморбидной патологии, старческой астении, тревожных и депрессивных расстройств, снижение когнитивных функций.

Так, анализ частоты сопутствующих заболеваний показал, что в обследуемой группе все пациенты имели одно и более сопутствующее заболевание, а у 18 (34%) — регистрировали 5 и более заболеваний. В структуре сопутствующей патологии наиболее

Таблица 2. Принимаемые препараты из группы статинов, их дозы и эффективность**Table 2. The drugs from the group of statins, taken by the patients, doses and effectiveness**

Доза, мг	Аторвастатин, <i>n</i> = 38	Симвастатин, <i>n</i> = 12	Розувастатин, <i>n</i> = 3
10	15	5	
20	20	7	3
40	2		
80	1		
Достигнут целевой уровень ХС ЛПНП, <i>n</i>	7	4	2

часто регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта (66%), мочевыделительной системы (43%), эндокринной системы (40%), органов дыхания (34%).

Результаты анализа индекса М. Charlson подтверждают наличие коморбидной патологии у обследованных пациентов. Установлено, что индекс коморбидности у 3 (5%) пациентов составил 1–2 балла, что оценивает их 10-летнюю выживаемость на уровне 90–96%, у 12 (23%) пациентов индекс М. Charlson был равен 3–4 баллам, при этом оцененная 10-летняя выживаемость составила 53–77%. Следует подчеркнуть, что остальные 38 (72%) пациентов имели индекс коморбидности 5 и более баллов, что свидетельствует о том, что оцененная 10-летняя выживаемость составляет менее 21%. Выявлена статистически значимая положительная сильная взаимосвязь между возрастом и индексом М. Charlson ($r = 0,7$; $p = 0,001$). Значимой корреляции между приверженностью и индексом М. Charlson не установлено ($r = 0,2$; $p = 0,324$).

У 35 пациентов 65 лет и старше проводилась оценка старческой астении с помощью шкалы хрупкости FRAIL. Значительная часть пациентов — 15 (43%) была без признаков старческой астении («крепкие»), 11 (31%) отнесены к уязвимым. Легкая степень хрупкости выявлена у 5 (14%) пациентов, средняя — у 2 (6%), тяжелая — у 2 (6%). Обнаружена положительная корреляционная связь умеренной силы между шкалой FRAIL и индексом коморбидности ($r = 0,43$; $p = 0,001$). Значимой корреляции между приверженностью и шкалой хрупкости FRAIL не установлено ($r = 0,1$; $p = 0,278$).

В нашем исследовании также были проведены скрининговые обследования на выявление когнитивных дисфункций, депрессии и тревоги. У 38 (72%) пациентов выявлено снижение когнитивных функций, при этом установлена связь между показателями нейропсихологического теста МоСА и приверженностью ($r = 0,44$, $p = 0,04$). Кроме того, установлена статистически значимая корреляция между параметрами шкал МоСА и FRAIL ($r = -0,37$, $p = 0,04$).

Анализ данных опроса с помощью шкалы HADS показал, что клинически выраженная тревога регистрировалась у 6 (11%) пациентов, субклинически выраженная тревога — у 8 (15%), клиническая депрессия — у 2 (4%), субклиническая депрессия — у 10 (19%). При этом была выявлена статистически значимая отрицательная связь умеренной силы между фактом приверженности к лечению и депрессией ($r = -0,32$; $p = 0,04$). Чем ниже были баллы по шкале HADS, тем лучше пациенты соблюдали врачебные назначения. Кроме того, установлена положительная связь между фактом приверженности и тревогой ($r = 0,44$; $p = 0,04$). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с тревожными расстройствами были более привержены к терапии статинами.

По результатам проведенного корреляционного анализа было установлено, что данные шкалы FRAIL взаимосвязаны с наличием депрессии ($r = 0,39$; $p = 0,04$) и тревоги ($r = 0,34$; $p = 0,04$). Анализ влияния гендерных отличий на состояние когнитивных функций, наличие или отсутствие тревожно-депрессивных расстройств показал отсутствие статистически значимых различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проведен анализ приверженности пациентов к лечению статинами в условиях реальной клинической практики. Изучены факторы, влияющие на этот показатель, такие как возраст, пол, информированность пациентов, наличие коморбидной патологии, когнитивных, депрессивных и тревожных расстройств.

Следует отметить, что большинство обследуемых были пожилые в возрасте 65 лет и старше, которые относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что приверженность к лечению является ключевым фактором эффективности терапии и позволяет существенно снизить риск развития осложнений. Анализируя степень приверженности к терапии статинами, мы выявили, что только 23% пациентов были полностью привержены к лечению и выполняли все рекомендации по частоте приема и дозировке препаратов. Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые подтверждают низкую приверженность к терапии у пациентов с хроническими заболеваниями [17].

При этом целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у 25% пациентов. По данным различных исследований, частота достижения целевых цифр ХС ЛПНП варьирует в достаточно широком диапазоне. Так, в исследовании DYSIS, в котором изучалась проблема приверженности к терапии, установлено, что назначение статинов привело к достижению целевого уровня ХС ЛПНП только у 12% пациентов очень высокого риска и 33% пациентов высокого риска [18]. В исследовании EUROASPIRE IV, включившем более 6000 пациентов с ИБС из 24 стран, достижение целевых уровней ХС ЛПНП не превышало 19% [19]. А в исследовании ЭССЕ-РФ у пациентов в группе очень высокого риска доля больных, достигших целевых уровней, была значительно ниже и составила 7,7% [20]. Более высокая частота достижения целевых цифр ХС ЛПНП в нашем исследовании, возможно, объясняется относительно небольшой выборкой, что является ограничением нашего исследования.

Следует также отметить, что прием статинов в исследованной группе на догоспитальном этапе осуществлялся в низких дозах, что также согласуется с работами других авторов. Так, в исследовании АРГО [21] установлено, что рекомендуемые дозы

статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) были низкими, а максимальные дозы препарата в исследовании практически не назначались.

В нашей работе изучены предикторы низкой приверженности к терапии. Выявлено, что 32% пациентов не информированы о статинах (не осведомлены о механизме действия, регулярности приема, побочных эффектах статинов) а 8% считают, что препараты данной группы следует принимать курсом. В ряде исследований также было установлено, что недостаточная информированность может способствовать низкой приверженности к терапии статинами [22, 23]. Выявленная прямая взаимосвязь между информированностью и длительностью приема статинов подтверждает необходимость проведения обучающих программ у пациентов с ССЗ.

Кроме того, в нашем исследовании выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между информированностью пациентов и курением, что косвенно свидетельствует о том, что курящие пациенты имеют меньшую мотивацию к приему статинов. В литературе имеются данные о том, что табакокурение, наряду с депрессией, способствует низкой приверженности к терапии [24].

Анализ коморбидности и мультиморбидности у обследованных пациентов выявил высокую распространенность сопутствующих заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом, что подтверждается значимой положительной связью между возрастом и индексом M. Charlson. Известно, что возраст является предиктором многих хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого возраста характерна высокая коморбидность, которая достигает, по данным литературы, 62% среди пациентов 65–74 лет [25].

Коморбидные и мультиморбидные пациенты часто сталкиваются с полипрагмазией. Результаты исследований, посвященных изучению приверженности к лечению статинами при полипрагмазии, противоречивы [26–28]. Так, в работе Mohammed S. и соавт. [28] была выявлена низкая приверженность у пациентов, которые принимали большое количество препаратов. Авторы объясняют выявленную закономерность страхом пациентов из-за возможных негативных межлекарственных взаимодействий. Противоположные результаты были получены в исследовании Lavikainen P. и соавт. [26], где выявлена высокая приверженность к терапии у пациентов с большим количеством принимаемых препаратов. По данным других авторов, связь между подобными параметрами отсутствовала [27]. Дискордантность литературных данных может быть объяснена различной выборкой, методами диагностики приверженности, а также влиянием других факторов на степень приверженности.

При анализе данных, полученных в нашем исследовании с помощью шкалы FRAIL, установлено, что у 26% пациентов старше 65 лет были обнаружены признаки

старческой астении. По данным литературы, распространенность старческой астении среди людей старше 65 лет колеблется от 4 до 59% и зависит от использованной в исследованиях модели диагностики [29].

Известно, что ССЗ тесно связаны с нарушением когнитивных функций. В нашей работе когнитивные нарушения были выявлены у 72%, при этом чаще когнитивные дисфункции диагностировались у пациентов со старческой астенией. Кроме того, выявлено, что пациенты с когнитивными расстройствами были менее привержены к терапии, что согласуется с данными литературы. Так, в работе Kirkpatrick A.C. и соавт. [30] было установлено, что у пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий и когнитивной дисфункцией отмечалось снижение приверженности к терапии статинами.

Проведенное тестирование с помощью шкалы HADS позволило выявить признаки тревожно-депрессивных расстройств разной степени выраженности. Следует отметить, что психотропные препараты для коррективки тревожно-депрессивных расстройств пациенты не принимали. Установлено, что более привержены к лечению пациенты с тревожными расстройствами, что, возможно, объясняется более внимательным отношением пациентов к своему здоровью. Однако, согласно данным литературы, наличие тревоги, наряду с депрессией, у пациентов ассоциируется с низкой приверженностью к терапии, что объясняется забывчивостью пациента как основной причиной пропуска приема препарата [31]. Следует отметить, что в данном исследовании оценивалась приверженность к терапии у пациентов, перенесших мозговую инсульт.

Таким образом, своевременное выявление и коррекция когнитивных, депрессивных расстройств может способствовать улучшению приверженности к лечению пациентов.

Учитывая то, что лечение пациентов продолжается в течение многих лет, роль врача состоит не только в индивидуальном подборе эффективной дозы статинов, но и в выявлении больных с высоким риском формирования низкой приверженности к терапии и принятию эффективных мер для повышения приверженности.

Полученные данные исследования позволяют шире осветить вопросы приверженности к терапии статинами в условиях реальной клинической практики. Вместе с тем вследствие относительно небольшой выборки возможно отклонение полученных результатов при проведении исследований на больших популяциях пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что наличие депрессии и снижение когнитивных функций ассоциированы с уменьшением приверженности к лечению статинами.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Подзолков разработал основную концепцию и дизайн исследования, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. А.Е. Брагина разработала дизайн исследования и написала основную часть финальной версии статьи. Л.В. Васильева, Ю.Н. Родионова и Ю.П. Гринцевич осуществляли набор пациентов, сбор клинических, лабораторных и анкетных данных, статистическую обработку и написали часть финальной версии статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Valery I. Podzolgov developed the basic concept and design of the study, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Anna E. Bragina designed the study and wrote the main part of the final article. Lubov' V. Vasil'eva, Yulia N. Rodionova, and Yulia P. Grintsevich recruited patients, collected clinical, laboratory and personal data, statistically processed and wrote part of the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349–57. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902> PMID: 9841303
- 2 Сергиенко И.В., Аниселес А.А., Драпкина О.М. и др. Исследование АНИЧКОВ: влияние комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов высокого и очень высокого риска. *Терапевтический архив.* 2019; 91(4): 90–8. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000104>
- 3 Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0) PMID: 12686036
- 4 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- 5 Mann D.M., Woodward M., Munther P., et al. Predictors of non-adherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(9): 1410–21. <https://doi.org/10.1345/aph.1P150> PMID: 20702755
- 6 Пучин'ян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011; 7(5): 567–73. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-5-567-573>
- 7 Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002; 288: 462–7. <https://doi.org/10.1001/jama.288.4.462> PMID: 12132976
- 8 Lemstra M., Blackburn D., Crawley A., Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2012; 28(5): 574–80. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.05.007> PMID: 22884278
- 1 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349–57. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902> PMID: 9841303
- 2 Sergienko I.V., Ansheles A.A., Drapkina O.M., et al. Issledovanie ANICHKOV: vliianie kombinirovannoi gipotenzivnoi i gipolipidemicheskoi terapii na serdechno-sosudistye oslozhneniia u patsientov vysokogo i ochen' vysokogo riska. [ANICHKOV study: the effect of combined antihypertensive and hypolipidemic therapy on cardiovascular complications in high and very high risk patients]. *Therapeutic archive.* 2019; 91(4): 90–8 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000104>
- 3 Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0) PMID: 12686036
- 4 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- 5 Mann D.M., Woodward M., Munther P., et al. Predictors of non-adherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(9): 1410–21. <https://doi.org/10.1345/aph.1P150> PMID: 20702755
- 6 Puchin'ian N.F., Dovgalevskii Ya.P., Dolotovskaia P.V., Furman N.V. Priverzhennost' rekomendovannoi terapii bol'nykh, perenessikh ostryi koronarnyi sindrom, i risk razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhnenii v techenie goda posle gospi-talizatsii. [The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission] *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011; 7(5): 567–73 (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-5-567-573>
- 7 Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002; 288: 462–7. <https://doi.org/10.1001/jama.288.4.462> PMID: 12132976
- 8 Lemstra M., Blackburn D., Crawley A., Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2012; 28(5): 574–80. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.05.007> PMID: 22884278

- 9 Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987–1003. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3) PMID: 12788299
- 10 Mach F., Baigent C., Catapano A., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardio vascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41(1): 111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- 11 Charlson M., Pompei P., Ales K., Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8) PMID: 3558716
- 12 Morley J., Malmstrom T., Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(7): 601–8. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2> PMID: 22836700
- 13 Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(9): 1450–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152> PMID: 26052687
- 14 Андрюшенко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2003; 5: 11–8.
- 15 Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal.* 2016; 253: 281–344. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>
- 16 Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986; 24: 67–73. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
- 17 Conn V.S., Hafdahl A.R., Cooper P.S., et al. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials. *Gerontologist.* 2009; 49(4): 447–62. <https://doi.org/10.1093/geront/gnp037> PMID: 19460887
- 18 Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11(4): 70–8. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>
- 19 Reiner Ž., De Backer G., Fras Z., et al. On behalf of the EUROASPIRE Investigators Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries e Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018> PMID: 26812002
- 9 Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987–1003. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3) PMID: 12788299
- 10 Mach F., Baigent C., Catapano A., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardio vascular risk. *European Heart Journal.* 2020; 41(1): 111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- 11 Charlson M., Pompei P., Ales K., Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5): 373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8) PMID: 3558716
- 12 Morley J., Malmstrom T., Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(7): 601–8. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2> PMID: 22836700
- 13 Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W., et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(9): 1450–8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152> PMID: 26052687
- 14 Andriushenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovol'skii A.V. Sravnitel'naia otsenka shkal CES-D, BDI i HADS(d) v diagnostike depressii v obshchemeditsinskoi praktike. [Comparative assessment scale CES-D, BDI and HADS (d) in the diagnosis of depression in general practice]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2003; 5: 11–8 (In Russian).
- 15 Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal.* 2016; 253: 281–344. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>
- 16 Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986; 24: 67–73. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
- 17 Conn V.S., Hafdahl A.R., Cooper P.S., et al. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials. *Gerontologist.* 2009; 49(4): 447–62. <https://doi.org/10.1093/geront/gnp037> PMID: 19460887
- 18 Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutiunov G.P., et al. Sokhraniiaushchiesia narusheniia pokazatelei lipidnogo spektra u patsientov s dislipidemiei, poluchaiushchikh statiny, v real'noi klinicheskoi praktike v Rossiiskoi Federatsii (rossiiskaia chast' issledovaniia DYSIS). [Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11(4): 70–8 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>
- 19 Reiner Ž., De Backer G., Fras Z., et al. On behalf of the EUROASPIRE Investigators Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries e Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018> PMID: 26812002

- 20 Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(4): 29–37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>
- 21 Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(3): 253–60. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260>
- 22 Ofori-Asenso R., Jakhu A., Curtis A.J., et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with nonadherence and discontinuation of statins among people aged ≥ 65 Years. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 May 9; 73(6): 798–805. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx256> PMID: 29360935
- 23 Yu G., Zhang Y., Wang Y., et al. Factors that contribute to poor adherence to statin therapy in coronary heart disease patients from Chongqing and measures to improve their therapeutic outcomes. Genes Dis. 2018; 5(4): 335–41. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.001> PMID: 30591935
- 24 Mann D.M., Allegrante J.P., Natarajan S., et al. Predictors of Adherence to Statins for Primary Prevention. Cardiovasc Drugs Ther. 2007; 21: 311–6. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6040-4> PMID: 17665294
- 25 Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380(9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- 26 Lavikainen P., Helin-Salmivaara A., Eerola M., et al. Statin adherence and risk of acute cardiovascular events among women: a cohort study accounting for time-dependent confounding affected by previous adherence. BMJ Open. 2016; 6(6): e011306. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011306> PMID: 27259530
- 27 Hope H.F., Binkley G.M., Fenton S., et al. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. PLoS ONE. 2019; 14(1): e0201196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201196> PMID: 30653535
- 28 Mohammed S., Arabi A., El-Menyar A., et al. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary Intervention. Curr Vasc pharmacol. 2016; 14(4): 388–93. <https://doi.org/10.2174/1570161113666151030105805> PMID: 26517700
- 29 Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(8): 1487–92. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x> PMID: 22881367
- 30 Kirkpatrick A.C., Vincent A.S., Guthery L., Prodan C.I. Cognitive impairment is associated with medication nonadherence in asymptomatic carotid stenosis. Am J Med. 2014; 127(12): 1243–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.010> PMID: 25168078
- 31 Журавская Н.Ю., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Изучение приверженности врачевным рекомендациям у пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии. (Результаты регистра ЛИС-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(2): 46–51. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-46-51>
- 20 Shal'nova S.A., Deev A.D., Metel'skaia V.A., et al. Informirovanost' i osobennosti terapii statinami u lits s razlichnym serdechno-sosudistym riskom: issledovanie ESSE-RF. [Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(4): 29–37 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>
- 21 Akhmedzhanov N. M., Nebieridze D. V., Safarian A. S., et al. Analiz rasprostranennosti giperkholesterinemii v usloviakh ambulatornoi praktiki (po dannym issledovaniia ARGO): chast' I. [Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO STUDY): part I]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015; 11(3): 253–60 (In Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260>
- 22 Ofori-Asenso R., Jakhu A., Curtis A.J., et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with nonadherence and discontinuation of statins among people aged ≥ 65 Years. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 May 9; 73(6): 798–805. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx256> PMID: 29360935
- 23 Yu G., Zhang Y., Wang Y., et al. Factors that contribute to poor adherence to statin therapy in coronary heart disease patients from Chongqing and measures to improve their therapeutic outcomes. Genes Dis. 2018; 5(4): 335–41. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.001> PMID: 30591935
- 24 Mann D.M., Allegrante J.P., Natarajan S., et al. Predictors of Adherence to Statins for Primary Prevention. Cardiovasc Drugs Ther. 2007; 21: 311–6. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6040-4> PMID: 17665294
- 25 Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380(9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- 26 Lavikainen P., Helin-Salmivaara A., Eerola M., et al. Statin adherence and risk of acute cardiovascular events among women: a cohort study accounting for time-dependent confounding affected by previous adherence. BMJ Open. 2016; 6(6): e011306. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011306> PMID: 27259530
- 27 Hope H.F., Binkley G.M., Fenton S., et al. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. PLoS ONE. 2019; 14(1): e0201196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201196> PMID: 30653535
- 28 Mohammed S., Arabi A., El-Menyar A., et al. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary Intervention. Curr Vasc pharmacol. 2016; 14(4): 388–93. <https://doi.org/10.2174/1570161113666151030105805> PMID: 26517700
- 29 Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(8): 1487–92. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x> PMID: 22881367
- 30 Kirkpatrick A.C., Vincent A.S., Guthery L., Prodan C.I. Cognitive impairment is associated with medication nonadherence in asymptomatic carotid stenosis. Am J Med. 2014; 127(12): 1243–46. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.010> PMID: 25168078
- 31 Zhuravskaya N.Iu., Kutishenko N.P., Martsevich S.Iu., et al. Izuchenie priverzhennosti vrachebnym rekomendatsiiam u patsientov, perenesших mozgovoi insul't. Rol' trevogi i depressii. (Rezultaty registra LIS-2). [Study of the physician recommendation adherence in patients after stroke. The role of anxiety and depression (registry LIS-2)]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015; 14(2): 46–51 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-46-51>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Подзолков Валерий Иванович — д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Брагина Анна Евгеньевна — д-р. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-1610>

Васильева Любовь Викторовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-7837>

Гринцевич Юлия Павловна — студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5048-7820>

Родионова Юлия Нурисламовна* — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-6703>

Valery I. Podzolkov — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of of Faculty Therapy Department № 2, Director of the Faculty Therapy Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Anna E. Bragina — MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department № 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-1610>

Lubov' V. Vasil'eva — MD, PhD, Assistant Professor, Faculty Therapy Department № 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-7837>

Yulia P. Grintsevich — student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5048-7820>

Yulia N. Rodionova* — MD, PhD, Assistant Professor, Faculty Therapy Department № 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-6703>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК[616.831-005:616.895.4]-092:159.9

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.49-58>

Расстройство депрессивного спектра и качество жизни у пациентов с церебральной микроангиопатией

О.В. Воробьева, В.В. Фатеева*

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Ассоциация между депрессивным расстройством и качеством жизни пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией исследована не в полной мере.

Цель. Изучить ассоциацию уровня депрессии с показателями качества жизни (КЖ) пациентов с церебральной микроангиопатией.

Материалы и методы. У амбулаторных пациентов 45–59 лет ($n = 262$, 42% мужчин, 58% женщин) с церебральной микроангиопатией и наличием депрессии оценен уровень тревоги с помощью шкалы HADS-A, КЖ — при помощи опросника SF-36. По выраженности депрессии (подшкала HADS-D) выделены: группа 1 ($n = 116$) — 8–10 баллов (субклиническая) и группа 2 ($n = 146$) — ≥ 11 баллов (клиническая). Для анализа данных использован: t -тест, коэффициент корреляции, модель логистической регрессии; отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. В группе 2 средний балл тревоги по шкале HADS-A составил $14,3 \pm 4,6$ балла, ангедонии — $10,4 \pm 4,2$ балла, что статистически значимо выше, чем в группе 1: $10,1 \pm 4,2$ и $7,1 \pm 2,6$ балла соответственно ($p < 0,05$). Общий балл КЖ был статистически значимо меньше в группе 2: по физическому компоненту здоровья $52,4 \pm 26,5$ vs. $88,8 \pm 43,5$ в группе 1 ($p < 0,05$) и психологическому компоненту $38,5 \pm 19,4$ vs. $70,8 \pm 35,8$ в группе 1 ($p < 0,05$). Депрессия, тревога и ангедония ассоциированы с негативным влиянием на общее КЖ: $r = -0,84$ ($p < 0,05$), $r = -0,81$ ($p < 0,05$), $r = -0,87$ ($p < 0,05$) соответственно. Эта ассоциация не зависит от возраста, ожирения, наличия сахарного диабета 2-го типа: ОШ для депрессии составило 2,1; 95% ДИ (1,8–2,4), $p < 0,05$; тревоги — 1,9; 95% ДИ (1,2–2,2), $p < 0,05$; ангедонии — 2,3; 95% ДИ (2,1–2,7), $p < 0,05$, соответственно.

Заключение. Клинически значимая депрессия существенно снижает КЖ. Нарастание выраженности аффективной симптоматики приводит к ухудшению как психологического, так и физического компонента КЖ. Снижение КЖ не зависит от возраста, ожирения, наличия СД 2-го типа.

Ключевые слова: депрессия, тревога, ангедония, качество жизни, церебральная микроангиопатия

Рубрики MeSH:

ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ БОЛЕЗНИ — ДИАГНОСТИКА

ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ БОЛЕЗНИ — ПСИХОЛОГИЯ

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА — ДИАГНОСТИКА

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА — ПСИХОЛОГИЯ

Для цитирования: Воробьева О.В., Фатеева В.В. Расстройство депрессивного спектра и качество жизни у пациентов с церебральной микроангиопатией. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 49–58. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.49-58>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Фатеева Виктория Вячеславовна, соискатель кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 090-23-55

E-mail: v.v.fateeva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 18.05.2020

Статья принята к печати: 22.07.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Depressive disorder and quality of life in patients with cerebral microangiopathy

Olga V. Vorob'eva, Victoria V. Fateeva*

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

The association between depressive disorder and quality of life of middle-aged patients with cerebral microangiopathy has not been fully investigated.

Aim. Study the association between the depression level and quality of life (QOL) in patients with cerebral microangiopathy.

Materials and methods. In outpatients 45–59 years old ($n = 262$, 42% men, 58% women) with cerebral microangiopathy and depression, the level of anxiety was assessed using the HADS-A scale, QOL — using the SF-36 questionnaire. According to the severity of depression (HADS-D subscale), the following were distinguished: group 1 ($n = 116$) — 8–10 points (subclinical) and group 2 ($n = 146$) — ≥ 11 points (clinical). To analyze the data used: *t*-test, correlation coefficient, logistic regression model; odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

Results. In group 2, the average anxiety score on the HADS-A scale was 14.3 ± 4.6 points, and for anhedonia was — 10.4 ± 4.2 points, which is statistically significantly higher than in group 1: 10.1 ± 4.2 and 7.1 ± 2.6 points, respectively ($p < 0.05$). The overall QOL score was statistically significantly lower in group 2: according to the physical component of health, 52.4 ± 26.5 vs. 88.8 ± 43.5 in group 1 ($p < 0.05$) and psychological component 38.5 ± 19.4 vs. 70.8 ± 35.8 in group 1 ($p < 0.05$). Depression, anxiety and anhedonia are associated with a negative effect on the overall QOL: $r = -0.84$ ($p < 0.05$), $r = -0.81$ ($p < 0.05$), $r = -0.87$ ($p < 0.05$), respectively. This association does not depend on age, obesity, type 2 diabetes mellitus: OR for depression was 2.1; 95% CI (1.8–2.4), $p < 0.05$; anxiety — 1.9; 95% CI (1.2–2.2), $p < 0.05$; anhedonia — 2.3; 95% CI (2.1–2.7), $p < 0.05$, respectively.

Conclusion. Clinically significant depression reduces noticeably QOL. An increase in the severity of affective symptoms leads to a deterioration in both the psychological and physical components of QOL. Decreased QOL does not depend on age, obesity, type 2 diabetes mellitus.

Keywords: depression, anxiety, anhedonia, quality of life, cerebral microangiopathy

MeSH terms:

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES — DIAGNOSIS

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES — PSYCHOLOGY

DEPRESSIVE DISORDER — DIAGNOSIS

DEPRESSIVE DISORDER — PSYCHOLOGY

For citation: Vorob'eva O.V., Fateeva V.V. Depressive disorder and quality of life in patients with cerebral microangiopathy. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 49–58. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.49-58>

CONTACT INFORMATION:

Victoria V. Fateeva, Postgraduate, Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 090-23-55

E-mail: v.v.fateeva@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 18.05.2020

The article approved for publication: 22.07.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

ИМТ — индекс массы тела

КЖ — качество жизни

ОШ — отношение шансов

СД 2 — сахарный диабет 2-го типа

HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

SF-36 — The Short Form-36 Medical Study (краткая форма-36 опросника оценки качества жизни)

Пациенты с хроническими неврологическими заболеваниями часто страдают эмоциональными расстройствами [1]. По данным отечественного эпидемиологического исследования КОМПАС, у 25% пациентов неврологического профиля наблюдалось очерченное депрессивное состояние [2], тогда как в общей популяции распространенность депрессии достигает 20% [3].

В 1997 году Alexopoulos et al. [4] предложили концепцию сосудистой депрессии, согласно которой изменения церебральных сосудов мелкого калибра могут предрасполагать или ускорять развитие симптомов депрессивного расстройства как следствие повреждения лобно-подкорковых структур с заинтересованностью кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей.

У 60% пациентов с депрессией, ассоциированной с церебральной микроангиопатией, выраженность эмоциональных расстройств достигает легкой или умеренной степени выраженности и в 40% случаев — тяжелой степени выраженности [5].

По данным Harwood D. et al. (2001) [6], даже легкая степень депрессии, осложняя течение хронического неврологического заболевания, является независимым фактором риска летальности, не связанной с суицидом.

Несмотря на длительную историю изучения картины болезни депрессии, диагностика депрессивного расстройства в некоторых случаях может вызывать затруднения, что связано с неоднородным паттерном симптомов депрессии. Депрессия — гетерогенное расстройство как с точки зрения симптомов, начиная от ключевого симптома ангедонии до когнитивных нарушений, не входящих в диагностический перечень симптомов, так и с точки зрения патогенеза.

Депрессия, ассоциированная с возрастзависимыми заболеваниями сосудов головного мозга, может сочетаться с симптомами соматизированной тревоги в виде чувства нехватки воздуха, скованности, мышечного напряжения, сердцебиения, боли в области сердца, онемения в конечностях, мышечных подергиваний, боли в животе, чередования запоров и поносов, чувства жара, повышенного потоотделения и учащенного мочеиспускания.

Ядерный симптом депрессии, такой как ангедония, в то же время является симптомом неврологи-

ческих расстройств. Результаты российского много-центрального исследования «Резонанс», проведенного среди пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями (церебральная микроангиопатия, вегетососудистая дистония, хронический болевой синдром), демонстрируют, что преобладающее количество пациентов предъявляли жалобы на пониженный фон настроения и утрату способности получать удовольствие от деятельности [7].

Ангедония у пациентов может формироваться в связи с неврологическим дефицитом. Больные утрачивают интерес к работе, семье, социально-бытовой сфере, своим прежним увлечениям и хобби. Вследствие утраты интереса пациенты становятся менее активными, большую часть времени посвящают занятиям, которые не требуют усилий. Тем не менее психопатологический компонент играет важную роль в развитии ангедонии, в том числе и как реакция на стрессогенные болезненные симптомы, включая неврологический дефицит [8].

Ангедония и депрессивное настроение, рассматриваемые в рамках депрессии, способны не только оказывать негативное влияние на течение, исход и прогноз неврологического заболевания, но и существенно снижать качество жизни (КЖ) пациентов [9]. При этом остается невыясненным, какой компонент КЖ (физический или психологический) подвержен наибольшему негативному влиянию депрессии и ангедонии.

Цель исследования: определить ассоциацию уровня депрессии с показателями качества жизни пациентов с церебральной микроангиопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое несравнительное исследование продолжительностью 10 месяцев (август 2017 — июнь 2018). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола заседания № 87 от 13 мая 2017 года.

Критерии включения:

- 1) амбулаторные пациенты обоего пола;
- 2) средний возраст (по классификации Всемирной организации здравоохранения от 45 до 59 лет включительно);

3) наличие церебральной микроангиопатии, установленной на основании:
сосудистого заболевания — артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз церебральных сосудов — подтвержденного данными ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и признаками церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии в соответствии с критериями STRIVE (the Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging — стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации) [10]:

- гиперинтенсивность белого вещества;
- лакунарные инфаркты;
- церебральные микрокровоизлияния;
- расширенные цереброваскулярные пространства;
- вторичная церебральная атрофия.

4) наличие депрессии (≥ 8 баллов по госпитальной шкале HADS) [11];

5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) наличие в анамнезе психических заболеваний (за исключением депрессии), злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами;
- 2) речевые нарушения, препятствующие контакту с исследователем;
- 3) любая другая тяжелая сопутствующая патология, которая может препятствовать участию в исследовании.

Набор пациентов был проведен на клинической базе профильного отделения (Центр психического здоровья и неврологии «Сфера», г. Саратов). Критериям включения соответствовали 267 пациентов, пять из которых были исключены: у четырех в анам-

незе были указания на злоупотребление алкоголем, у одного имелась тяжелая сопутствующая патология.

В соответствии с принятыми критериями в исследование были включены 262 пациента: 110 (42,1%) мужчин (средний возраст $50,8 \pm 5,3$ года) и 152 (57,9%) женщины (средний возраст $53,4 \pm 6,1$ года).

АГ I ст. диагностирована у 198 (75,6%), II ст. — у 64 (24,4%) пациентов. Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) отмечено у 169 (64,5%), сахарный диабет 2-го типа (СД 2) — 152 (58%) пациентов.

Клиническое обследование пациентов проведено по общепринятой схеме: сбор и анализ жалоб, анамнеза, исследование соматического и неврологического статуса.

Оценка КЖ пациентов проводилась при помощи опросника SF-36 (The Short Form-36 Medical Study — краткая форма-36 опросника оценки качества жизни) [12].

Уровень депрессии оценивался при помощи госпитальной шкалы HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии).

В подшкале D «депрессии» HADS-D четыре из семи диагностических пунктов (под № 2, 4, 12, 14) представляют собой наиболее часто встречающиеся жалобы и симптомы, характерные для компонента ангедонии при депрессии:

- «То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство» (№ 2);
- «Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное» (№ 4);
- «Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения» (№ 12);
- «Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы» (№ 14).

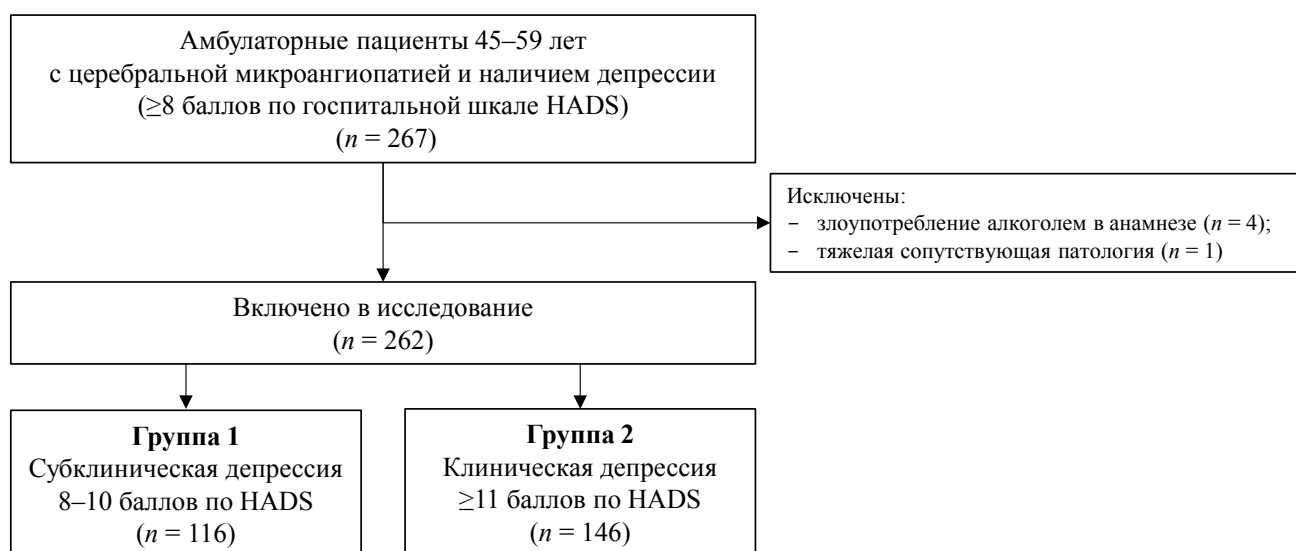


РИС. Схема включения пациентов в исследование.

FIG. The scheme to include patients in the study.

Суммарный счет по подшкале HADS-D находится в диапазоне от 0 до 12 баллов, общее число баллов отражает тяжесть ангедонии: чем оно больше, тем проявления тяжелее. Внутренняя согласованность характеристик подшкалы HADS-D для оценки степени выраженности ангедонии достаточно надежна — коэффициент альфа Кронбаха составляет 0,78.

По результатам подшкалы HADS-D все пациенты были разделены на две группы: **группа 1** ($n = 116$) с субклинически выраженной депрессией (8–10 баллов по госпитальной шкале HADS) и **группа 2** ($n = 146$) — с клинически выраженной депрессией (≥ 11 баллов по госпитальной шкале HADS).

В выделенных группах проведена оценка:

- уровня тревоги с помощью подшкалы HADS-A (Anxiety — тревога);
- ангедонии с помощью диагностических пунктов подшкалы HADS-D (Depression — депрессия) под № 2, 4, 12, 14;
- общего балла КЖ, оцениваемого по опроснику SF-36, доменов физического и психологического здоровья КЖ.

Статистический анализ

Полученные данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения количественных показателей использовался t -тест Стьюдента (проверка распределения показателей госпитальной шкалы HADS по критерию Колмогорова — Смирнова показала нормальность распределения).

С помощью вычисления воспроизведенной корреляционной матрицы проводили корреляционный анализ. Значение коэффициента корреляции в диапазоне от 0,8 до 0,95 указывает на сильную линейную связь между параметрами, в диапазоне $0,6 < r < 0,8$ — на существование умеренной линейной связи, в диапазоне $0,6 < r < 0,4$ — на существование слабой связи, при $r < 0,4$ — коэффициент корреляции незначим.

С помощью модели логистической регрессии оценены изученные факторы (депрессия, тревога, ангедония), а также возраст, ИМТ, СД 2-го типа на исход «снижение КЖ» по шкале SF-36 (0–50 баллов). Анализ модели проводился с помощью подхода Ls-means (метод наименьших квадратов), статистическая зна-

чимость определялась с помощью теста Вальда. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (Stat Soft Inc., США). За величину уровня значимости во всех статистических критериях было принято значение 0,05. При значении $p < 0,05$ различия, корреляции считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка депрессии и качества жизни среди всех пациентов

Средний балл депрессии по госпитальной шкале HADS составил $12,8 \pm 5,7$, тревоги — $13,7 \pm 6,3$, ангедонии — $8,5 \pm 3,9$. Тревога выявлена у 77%, ангедония — у 64% пациентов.

Средний общий балл КЖ по опроснику SF-36 составил $68,5 \pm 33,7$.

По доменам:

1. «Физический компонент здоровья» — $70,3 \pm 36,2$:
 - «физическое функционирование» — $75,8 \pm 33,4$;
 - «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» — $61,5 \pm 32,7$;
 - «интенсивность боли» — $74,3 \pm 41,8$;
 - «общее состояние здоровья» — $64,5 \pm 31,6$.
2. «Психологический компонент здоровья» — $54,8 \pm 26,3$:
 - «психологическое здоровье» — $60,3 \pm 31,0$;
 - «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» — $52,8 \pm 26,3$;
 - «социальное функционирование» — $50,1 \pm 25,7$;
 - «жизненная активность» — $62,3 \pm 31,8$.

Оценка в группах

По основным демографическим признакам (возраст и пол), частоте АГ II ст., ожирения и СД 2-го типа группы с субклинической и клинической депрессией были сопоставимы (табл. 1).

В группе 2 (клиническая депрессия) средний балл тревоги по шкале HADS-A составил $14,3 \pm 4,6$ и был статистически значимо выше, чем в группе 1, — $10,1 \pm 4,2$ ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась по ангедонии: $10,4 \pm 4,2$ балла в группе 2 против $7,1 \pm 2,6$ баллов в группе 1 ($p < 0,05$).

Средний балл КЖ по опроснику SF-36 в группах представлен в таблице 2.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в группах с субклинической и клинической депрессией
Table 1. Main characteristics of the patients for groups with subclinical and clinical depression

Признаки	Группа 1 (субклиническая депрессия) ($n = 116$)	Группа 2 (клиническая депрессия) ($n = 146$)	p
Возраст, лет	$53,3 \pm 6,4$	$55,2 \pm 5,3$	$>0,05$
Пол, мужчины	52 (45,3%)	60 (41,4%)	$>0,05$
АГ II ст.	27 (23,2%)	39 (26,4%)	$>0,05$
Ожирение	95 (65%)	71 (61%)	$>0,05$
СД 2-го типа	66 (57,4%)	87 (60%)	$>0,05$

Таблица 2. Средний балл качества жизни в группах с субклинической и клинической депрессией
Table 2. Average quality of life score for groups with subclinical and clinical depression

Домены КЖ опросника SF-36	Группа 1 (субклиническая депрессия) (n = 116)	Группа 2 (клиническая депрессия) (n = 146)	p
Общий балл КЖ SF-36	75,6 ± 33,7	43,1 ± 20,3	<0,05
Домен «Физический компонент здоровья»	88,8 ± 43,5	52,4 ± 26,5	<0,05
Физическое функционирование	86,8 ± 34,1	61,8 ± 30,5	<0,05
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	82,7 ± 41,2	48,3 ± 24,5	<0,05
Интенсивность боли	91,3 ± 43,5	79,1 ± 38,8	<0,05
Общее состояние здоровья	66,3 ± 25,9	48,7 ± 21,0	<0,05
Домен «Психологический компонент здоровья»	70,8 ± 35,8	38,5 ± 19,4	<0,05
Психическое здоровье	58,1 ± 27,0	40,7 ± 20,3	<0,05
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	76,8 ± 36,1	42,5 ± 21,8	<0,05
Социальное функционирование	75,3 ± 35,6	37,3 ± 18,4	<0,05
Жизненная активность	69,3 ± 38,4	36,4 ± 33,2	<0,05

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа доменов качества жизни с выраженностью депрессии, тревоги, ангедонии
Table 3. The results of correlation analysis of the domains of quality of life with the severity of depression, anxiety, anhedonia

Домены КЖ опросника SF-36	Депрессия HADS-D	Тревога HADS-A	Ангедония HADS-D
Общий балл КЖ SF-36	-0,84	-0,81	-0,87
Домен «Физический компонент здоровья»	-0,79	-0,79	-0,83
Физическое функционирование	-0,82	-0,76	-0,82
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	-0,81	-0,8	-0,86
Интенсивность боли	-0,8	-0,73	-0,75
Общее состояние здоровья	-0,85	-0,78	-0,83
Домен «Психологический компонент здоровья»	-0,84	-0,8	-0,8
Психическое здоровье	-0,8	-0,75	-0,81
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	-0,86	-0,77	-0,83
Социальное функционирование	-0,73	-0,71	-0,8
Жизненная активность	-0,81	-0,8	-0,85

КЖ у пациентов в группе 1 с субклинически выраженной депрессией было нарушено за счет психологического компонента здоровья (снижено более чем на 25% от «идеального» здоровья) с преимущественным снижением баллов по доменам «психическое здоровье» и «жизненная активность». В наименьшей степени снижен балл по домену «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием».

У пациентов в группе 2 с клинически выраженной депрессией выявлено нарушение физического компонента здоровья КЖ с преимущественной заинтересованностью доменов «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «общее состояние здоровья». Минимальное снижение баллов отмечено по домену «интенсивность боли».

При проведении корреляционного анализа между общим баллом КЖ, доменами физического и психологического здоровья КЖ и уровнем депрессии, тревоги и ангедонии в выделенных группах показано наличие обратной статистически значимой линейной связи от сильной до умеренной степени выражен-

ности между КЖ и депрессией, тревогой и ангедонией ($r = -0,84$, $r = -0,81$, $r = -0,87$ соответственно, $p < 0,05$) (табл. 3).

При расчете ОШ выявлено, что общий показатель КЖ ассоциирован с депрессией, тревогой, ангедонией. При нивелировании влияния таких факторов, как возраст, СД 2, ожирение, статистическая значимость связи между общим показателем КЖ и депрессией, тревогой, ангедонией сохранялась (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ данных показал, что клиническая депрессия существенно (более чем на 50%) снижает КЖ больных среднего возраста с церебральной микроангиопатией.

Аналогичное снижение КЖ, оцениваемое по опроснику SF-36, отмечено у пациентов с эпилепсией и коморбидной депрессией — до 49,8 балла [13], у пациентов с рассеянным склерозом на фоне терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, — до 65 баллов [14]. Столь низкое КЖ у обследованной категории пациентов может быть

Таблица 4. Ассоциация между депрессией, тревогой, ангедонией и общим баллом КЖ (скорректировано по возрасту, СД 2, ожирению)

Table 4. The association between depression, anxiety, anhedonia and quality of life (adjusted for age, type 2 diabetes, obesity)

	ОШ и 95% ДИ (без коррективки на возраст, СД 2, ИМТ)	Значение p	ОШ и 95% ДИ (скорректировано по возрасту, СД 2, ИМТ)	Значение p
Депрессия	2,8 [2,2–3,2]	<0,05	2,1 [1,8–2,4]	<0,05
Тревога	2,5 [2,1–2,8]	<0,05	1,9 [1,2–2,2]	<0,05
Ангедония	3,0 [2,6–3,7]	<0,05	2,3 [2,1–2,7]	<0,05

связано с высокой распространенностью возрастасоциированных заболеваний сосудов головного мозга и тяжестью осложнений.

Данные настоящего исследования согласуются с проведенным нами ранее анализом показателей КЖ у пациентов с церебральной микроангиопатией [15]. Среднее значение общего балла КЖ у обследованных пациентов было крайне низким и составило $22,7 \pm 8,4$ балла. Снижение наблюдалось как по физическому ($24,5 \pm 9,9$), так и по психическому домену КЖ ($21,7 \pm 8,8$).

Результаты John G. Baker et al. (2012) [16], полученные на выборке пациентов с церебральной микроангиопатией, демонстрируют менее выраженное снижение КЖ: «физический компонент здоровья» составил $87,0 \pm 16,8$ балла, «психологический компонент здоровья» — $84,0 \pm 16,9$. Значительное расхождение с нашими результатами, вероятно, связано с особенностью нашей выборки, в первую очередь с наличием у всех пациентов депрессии как минимум субклинического уровня. Известно, что депрессия может значительно снижать уровень КЖ. Кроме того, на КЖ влияют этнокультуральные особенности. Например, средний балл КЖ по домену «общее состояние здоровья» для «здоровых» респондентов от 45 до 54 лет, полученный в отечественном популяционном исследовании МИРАЖ, составил 49 баллов для мужчин и 47 баллов для женщин [17].

В первую очередь у пациентов группы 1 с субклинически выраженной депрессией страдает психологический компонент здоровья. По мере нарастания аффективной симптоматики (пациенты группы 2 с клинически выраженной депрессией) присоединяется нарушение физического компонента здоровья.

Данные корреляционного анализа показали, что клинически выраженная депрессия, ассоциированная с церебральной микроангиопатией, отрицательно влияет на общий балл КЖ ($r = -0,84, p < 0,05$), как и на большинство доменов физической и психической составляющей КЖ пациентов ($r = -0,79, p < 0,05$, и $r = -0,84, p < 0,05$ соответственно).

В нашем исследовании у пациентов с депрессией, ассоциированной с церебральной микроангиопатией, с высокой частотой представлены тревога (77%) и ангедония (64%). Это подтверждает специфичность ангедонии как важного компонента депрессии,

ассоциированной с возрастзависимыми заболеваниями сосудов головного мозга [18].

Установлена статистически значимая ассоциация между клинически значимой депрессией, тревогой, ангедонией и повышением шанса снижения КЖ. Возраст, СД 2 и ожирение не были статистически значимо ассоциированы с вероятностью снижения общего балла КЖ.

По данным нейрофармакологических исследований, ангедония связана с изменениями в дофаминергической рецепторной системе в структурах мезолимбического пути, участвующего в системе вознаграждения [19]. Ангедония и связанные с ней симптомы (нарушение сна, изменение аппетита, веса) по своему нейромедиаторному базису несколько отличаются от других симптомов депрессии. Подавленное настроение связано с центральной недостаточностью серотонинергической нейромедиации, а ассоциированные с ангедонией симптомы обусловлены катехоламинергической дисфункцией. Кроме того, ангедония и близкие к ней симптомы более тесно, чем собственно депрессия, связаны с нарушениями циркадианных ритмов и/или дисфункцией обмена мелатонина. Таким образом, ангедония и депрессивное настроение, являясь ключевыми симптомами одного и того же синдрома (т.е. депрессии), имеют уникальные нейронные корреляты [20]. Высоковероятно, что характерные для поражения мелких сосудов изменения мозга, локализованные в лобно-подкорковых путях, повышают уязвимость для специфических профилей депрессивных симптомов. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что нарушение лобно-подкорковых путей при поражении мелких церебральных сосудов приводит к формированию симптомокомплекса, который в основном характерен для мотивационных проблем. Это соответствует предыдущим исследованиям ассоциации между локализацией поражения белого вещества, лакунарных инфарктов и атрофии с мотивационными симптомами [21].

Обращает на себя внимание тот факт, что не только собственно депрессия, но и субклинические симптомы депрессии, а также тревога и ангедония серьезно ухудшают психосоциальное функционирование и снижают КЖ больных среднего возраста с церебральной микроангиопатией. Считается, что наличие субклинической депрессии подтверждается в том

случае, когда у пациента наблюдаются симптомы депрессии, но они не соответствуют критериям депрессивного расстройства [22]. Как можно более раннее выявление субдепрессии чрезвычайно важно в связи с риском развития тяжелой депрессии, требующей соответствующего лечения. По данным систематического обзора и метаанализа Barbu C. et al. (2011) установлено, что в терапии субклинически выраженной депрессии антидепрессанты и бензодиазепины имеют маловероятное преимущество по сравнению с плацебо [23], тогда как предпочтение отдается психотерапии [22]. Активное выявление и коррекция субклинического депрессивного расстройства у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией важны с целью улучшения психического функционирования этой категории больных.

Ограничение исследования. Выбранная для исследования госпитальная шкала HADS является валидной и широко используется для оценки

депрессии и тревоги в большинстве российских и зарубежных исследований за счет удобства и минимальных затрат времени. Основным ограничением этой шкалы служит тестирование депрессивных симптомов и компонентов депрессии только на основании самооценки. Для повышения надежности результатов, полученных в этом исследовании, необходимо подтверждение с использованием объективных шкал оценки депрессии, например шкалы Монтгомери — Асберга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией клинически значимая депрессия существенно снижает КЖ. Нарастание выраженности аффективной симптоматики приводит к ухудшению не только психологического, но и физического компонента КЖ. Снижение КЖ не зависит от возраста, ожирения, наличия СД 2.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.В. Воробьева внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст статьи и иллюстрации, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. В.В. Фатеева внесла существенный вклад в разработку концепции статьи и написала часть текста.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga V. Vorob'eva, made the major contribution to the concept of the article, wrote the text of the article, designed the figure, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Victoria V. Fateeva made the major contribution to the concept of the article and wrote a part of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Вознесенская Т.Г. Депрессии в неврологической практике. Трудный пациент. 2003; 1(2): 26–30.
- 2 Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы «Компас»). Consilium Medicum. 2004; 6(2): 154–58.
- 3 Краснов В.Н. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети. Медвестник. 2010. URL: <http://mniip-repo.ru/uploads/1332153131.pdf> (дата обращения: 10.05.2020).
- 4 Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., et al. «Vascular depression» hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 1997; 54: 915–22. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006> PMID: 9337771
- 5 Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001; 6(3): 10–9.
- 6 Harwood D., Hawton K., Hope T., Jacob R. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and case-control study. Int J Geriatr Psychiatry. 2001; 16(2): 155–65. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200102\)16:2<155::aid-gps289>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200102)16:2<155::aid-gps289>3.0.co;2-0) PMID: 11241720
- 1 Вознесенская Т.Г. Депрессии в неврологической практике. [Depression in neurologic practice]. Trudnyy patsiyent. 2003; 1(2): 26–30 (In Russian).
- 2 Vorob'eva O.V. Klinicheskie osobennosti depressii v obshche-meditsinskoi praktike (po rezul'tatam programmy «Kompas»). [Clinical features of depression in general medical practice (according to the results of the «Compas» program)]. Consilium Medicum. 2004; 6(2): 154–58 (In Russian).
- 3 Krasnov V.N. Trevozhno-depressivnye rasstroistva u patsientov pervichnoi meditsinsko seti. [Anxiety-depressive disorders in patients of the primary medical network]. Medvestnik. 2010 (In Russian). URL: <http://mniip-repo.ru/uploads/1332153131.pdf> (accessed: 10.05.2020)
- 4 Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., et al. «Vascular depression» hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 1997; 54: 915–22. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006> PMID: 9337771
- 5 Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopostavlenie klinicheskikh i MRT-dannykh pri distsirkulyatornoi ehntsefalopatii. Soobshchenie 2: kognitivnye narusheniya. [Comparison of clinical and MRI data for discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. Nevrologicheskii zhurnal. 2001; 6(3): 10–9 (In Russian).
- 6 Harwood D., Hawton K., Hope T., Jacob R. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and case-control study. Int J Geriatr Psychiatry. 2001; 16(2): 155–65. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200102\)16:2<155::aid-gps289>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200102)16:2<155::aid-gps289>3.0.co;2-0) PMID: 11241720

- 7 Воробьева О.В. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(9): 47–51.
- 8 Cooper J.A., Arulpragasam A.R., Treadway M.T. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci.* 2018; 22: 128–35. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.024> PMID: 29503842
- 9 Brenes G.A. Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007; 9(6): 437–43. <https://doi.org/10.4088/pcc.v09n0606> PMID: 18185823
- 10 Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8) PMID: 23867200
- 11 Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> PMID: 6880820
- 12 Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.
- 13 Меликян Э. Г., Гехт А. Б. Качество жизни больных эпилепсией. Лечебное дело. 2011; 1: 1–9.
- 14 Бойко О.В., Татарнинова М.Ю., Попова Е.В. и др. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спец выпуски. 2018; 118(8): 23–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808223>
- 15 Воробьева О.В., Фатеева В.В., Иванова Т.А. Влияние когнитивных и аффективных нарушений, ассоциированных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, на качество жизни больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(8): 158–9.
- 16 Baker J.G., Williams A.J., Ionita C.C., et al. Cerebral small vessel disease: cognition, mood, daily functioning, and imaging findings from a small pilot sample. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2012; 2(1): 169–79. <https://doi.org/10.1159/000333482> PMID: 22590477
- 17 Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коришун Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008; 46(1): 36–48. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
- 18 Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 3(31). https://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistikh_zabolevaniyakh_golovnogogo_mozga.html (дата обращения 07.04.2020).
- 19 Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10(3): 291–99. PMID: 18979942
- 7 Vorob'eva O.V. Val'doksan v terapii depressii v neurologicheskoi praktike: rezul'taty rossiiskogo mnogotsentrovogo naturalisticheskogo issledovaniya "Rezonans". [Valdoxan in the treatment of depression in neurological practice: the results of the Russian multicenter naturalistic study "Resonance"]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2012; 112(9): 47–51 (In Russian).
- 8 Cooper J.A., Arulpragasam A.R., Treadway M.T. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci.* 2018; 22: 128–35. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.024> PMID: 29503842
- 9 Brenes G.A. Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007; 9(6): 437–43. <https://doi.org/10.4088/pcc.v09n0606> PMID: 18185823
- 10 Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8) PMID: 23867200
- 11 Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6): 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x> PMID: 6880820
- 12 Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993.
- 13 Melikyan E.G., Gekht A.B. Kachestvo zhizni bol'nykh ehpilepsiei. [Quality of life of patients with epilepsy]. *Lechebnoye delo.* 2011; 1: 1–9 (In Russian).
- 14 Boyko O.V., Tatarinova M.Yu., Popova E.V., et al. Uluchshenie pokazatelei kachestva zhizni bol'nykh rasseyannym sklerozom za 15-letnii period. [Improving the quality of life of patients with multiple sclerosis over a 15-year period]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues.* 2018; 118(8): 23–8 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808223>
- 15 Vorob'eva O.V., Fateeva V.V., Ivanova T.A. Vliyanie kognitivnykh i affektivnykh narushenii, assotsirovannykh s khronicheskoi sosudistoi mozgovoii nedostatochnost'yu, na kachestvo zhizni bol'nykh. [Influence of cognitive and affective disorders associated with chronic cerebrovascular insufficiency on the quality of life of patients]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014; 114(8): 158–9 (In Russian).
- 16 Baker J.G., Williams A.J., Ionita C.C., et al. Cerebral small vessel disease: cognition, mood, daily functioning, and imaging findings from a small pilot sample. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2012; 2(1): 169–79. <https://doi.org/10.1159/000333482> PMID: 22590477
- 17 Amirdjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., et al. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni "MIRAZH"). [Population indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of a multicenter study of the quality of life "MIRAGE")]. *Rheumatology Science and Practice.* 2008; 46(1): 36–48 (In Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
- 18 Zakharov V.V. Depressiya pri sosudistikh zabolevaniyakh golovnogogo mozga. [Depression in vascular diseases of the brain]. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya.* 3(31) (In Russian). https://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistikh_zabolevaniyakh_golovnogogo_mozga.html (accessed 07.04.2020)
- 19 Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10(3): 291–99. PMID: 18979942

- 20 Höflich A., Michenthaler P., Kasper S., Lanzenberger R. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(2): 105–18. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081> PMID: 30239748
- 21 Dai L., Zhou H., Xu X., Zuo Z. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ.* 2019; 7: e8170. <https://doi.org/10.7717/peerj.8170> PMID: 31803543
- 22 Cuijpers P., Koole S.L., van Dijke A., et al. Psychotherapy for sub-clinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014; 205(4): 268–74. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138784> PMID: 25274315
- 23 Barbui C., Cipriani A., Patel V., et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2011; 198(1): 11–1. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076448> PMID: 21200071
- 20 Höflich A., Michenthaler P., Kasper S., Lanzenberger R. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(2): 105–18. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081> PMID: 30239748
- 21 Dai L., Zhou H., Xu X., Zuo Z. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ.* 2019; 7: e8170. <https://doi.org/10.7717/peerj.8170> PMID: 31803543
- 22 Cuijpers P., Koole S.L., van Dijke A., et al. Psychotherapy for sub-clinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014; 205(4): 268–74. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138784> PMID: 25274315
- 23 Barbui C., Cipriani A., Patel V., et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2011; 198(1): 11–1. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076448> PMID: 21200071

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробьева Ольга Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Фатеева Виктория Вячеславовна*, соискатель кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>

Olga V. Vorob'eva, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Nervous Diseases, Department of General Medical Practice, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Victoria V. Fateeva*, Postgraduate, Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-3962>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-001-089.843-74:615.36

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>

Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха

А.Л. Файзуллин*, А.Б. Шехтер, Л.П. Истратов, Е.В. Истранова, Т.Г. Руденко,
А.Е. Гуллер, Р.К. Абоянц, П.С. Тимашев, Д.В. Бутнару
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Коллагеновые материалы широко применяются в медицине благодаря оптимальным манипуляционным характеристикам, биосовместимости, управляемой биодеградации, способности образовывать комплексы с лекарственными препаратами и стимулировать регенерацию. Отечественные ученые из Сеченовского Университета создали, изучили в эксперименте и внедрили в медицину разнообразные материалы из белка соединительной ткани — коллагена. Одновременно новые коллагеновые материалы внедрялись в клиническую практику за рубежом. В настоящем обзоре отечественной и мировой литературы мы описали, как развивались научно-прикладные исследования коллагеновых материалов, и постарались представить срез актуального состояния и тенденций применения коллагена в самых разных медицинских целях — от кровоостанавливающих губок до тканеинженерных конструкций. Разнообразие доступных медицинских продуктов на основе коллагена и появление новых коллагеновых изделий свидетельствуют о живом интересе к этому биоматериалу со стороны медицинского сообщества, а следовательно, и перспективности дальнейших исследований.

Ключевые слова: коллаген, биоматериалы, природные биополимеры, тканевая инженерия, реконструктивные операции

Рубрики MeSH:

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ — МЕТОДЫ
БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
КОЛЛАГЕН
АБСОРБИРУЕМЫЕ ИМПЛАНТАТЫ

Для цитирования: Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истратов Л.П., Истранова Е.В., Руденко Т.Г., Гуллер А.Е., Абоянц Р.К., Тимашев П.С., Бутнару Д.В. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 59–70. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Файзуллин Алексей Леонидович, младший научный сотрудник Лаборатории экспериментальной морфологии, Институт регенеративной медицины, Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (917) 587-88-31

E-mail: fayzullin_a_l@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 12.01.2020

Статья принята к печати: 13.02.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success

Alexey L. Fayzullin*, Anatoly B. Shekhter, Leonid P. Istranov, Elena V. Istranova, Tatyana G. Rudenko, Anna E. Guller, Ruben K. Aboyants, Petr S. Timashev, Denis V. Butnaru
*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Collagen materials are widely applied in medicine due to optimal handling characteristics, biocompatibility, controlled biodegradation, the ability to form complexes with drugs and facilitate regeneration. Researchers from Sechenov University developed, studied in experiments and introduced into medicine a variety of materials based on collagen — a protein of connective tissue. At the same time, new collagen materials were launched into clinical practice abroad. In this review of Russian and world literature, we described how scientific and applied studies of collagen materials developed over time and tried to illustrate the current state and trends of collagen application for a variety of medical purposes — from hemostatic sponges to tissue-engineered constructs. The range of available collagen-based medical products and the emergence of new collagen materials indicate the keen interest in this biomaterial from the medical community and the potential of future discoveries.

Keywords: collagen, biomaterials, natural biopolymers, tissue engineering, reconstructive surgery

MeSH terms:

RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES — METHODS

BIOCOMPATIBLE MATERIALS — THERAPEUTIC USE

COLLAGEN

ABSORBABLE IMPLANTS

For citation: Fayzullin A.L., Shekhter A.B., Istranov L.P., Istranova E.V., Rudenko T.G., Guller A.E., Aboyants R.K., Timashev P.S., Butnaru D.V. Bioresorbable collagen materials in surgery: 50 years of success. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 59–70. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.59-70>

CONTACT INFORMATION:

Alexey L. Fayzullin, junior research fellow, Laboratory of experimental morphology, Institute for Regenerative Medicine, Biomedical Science & Technology Park, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (917) 587-88-31

E-mail: fayzullin_a_l@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 12.01.2020

The article approved for publication: 13.02.2020

Date of publication: 31.08.2020

Среди всего арсенала хирургических медицинских средств отдельно выделяют быстро растущую область чрезвычайно многообещающих материалов для реконструктивных операций. Созданием таких материалов активно занимаются биотехнологи и специалисты в области регенеративной медицины. Регенеративная медицина направлена на расширение возможностей врачей в стимуляции внутренних регенеративных процессов и обеспечении искусственными материалами для восстановления утраченных тканей и органов. Важным инструментом регенеративной медицины является тканевая инженерия, которая предполагает разработку конструкций из специаль-

ных материалов (матриц, скаффолдов) и культивирование на них стволовых или тканеспецифических клеток. В качестве матриц используют различные природные и синтетические материалы, децеллюляризованные ткани и органы. К матрицам можно отнести и бесклеточные материалы, используемые в пластической и реконструктивной хирургии. Матрицы могут осуществлять локальную доставку веществ, индуцирующих регенерацию или предотвращающих иммунный ответ и фиброз.

Первостепенное значение имеет состав матрикса в имплантируемых конструкциях. Из различных биополимеров животного происхождения (фибрин,

фиброин, гиалуроновая кислота, спидроин и др.) наибольшее практическое применение в медицине нашел коллаген — основной структурный белок соединительной ткани, выполняющий важные биологические функции в организме. Повышенный интерес к коллагеновым материалам обусловлен тем, что он биосовместим с тканями организма реципиента, способен к биодеградации (резорбции), не обладает токсичностью, канцерогенными или иммуногенными свойствами, а также сочетает в себе многие характеристики синтетических полимеров (прочность, эластичность, способность формировать различные структуры и др.), пригоден для адгезии и культивирования клеток *in vitro* [1, 2].

В отечественной медицине проблема изучения коллагена как нового пластического материала начала разрабатываться с 1963 года сотрудниками 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (сегодня — Сеченовский Университет) и Института легкой промышленности. Был выполнен комплекс теоретических, экспериментальных и клинических исследований с применением физико-химических, биохимических, гистохимических и электронно-микроскопических, иммунологических, микробиологических, экспериментально-хирургических и других методов по исследованию коллагена типа I, полученного из дермы крупного рогатого скота [1, 3–7]. Результаты ранних работ по клиническому применению коллагена и коллагеновых материалов были отражены в монографиях сотрудников 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова [1, 5, 8, 9].

В результате этих исследований коллективу сотрудников удалось разработать способ полного извлечения зрелого коллагена из дермы животных. Было установлено, что предложенная технология принудительного растворения коллагена дермы позволяет получать растворы коллагена с сохраненной природной молекулярной структурой тройной спирали. Для этого раствора были разработаны методы стандартизации и утверждена Минздравом фармацевтическая субстанция для использования в качестве основы для производства различных лекарственных форм [10].

На основе созданной субстанции коллагена была разработана технология получения целого ряда лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения: пленки, губки, порошки, гели, волокнистые и мягкие лекарственные формы, комбинированные коллаген-синтетические и другие материалы. Для создания искусственных полых органов были найдены оригинальные способы сохранения микроструктуры биологических тканей человека и животных, в том числе методики децеллюляризации [11]. Путем иммобилизации на коллагене различных лекарственных средств (антикоагулянтов, гликозаминогликанов, антисептиков, антибиотиков, ферментов, антиоксидантов, стимуляторов регенера-

ции и остеогенеза и др.) были созданы комплексные препараты со специфическими свойствами [12, 13]. Были обнаружены и изучены механизмы стимулирующего воздействия экзогенного коллагена на регенерацию собственной соединительной ткани реципиента, основанные на обратной связи между распадом и синтезом коллагена [14].

Как итог многолетней серии выполненных исследований был разработан широкий ассортимент лекарственных форм на основе коллагена, предназначенных для применения в качестве биодеградируемых раневых покрытий и местных гемостатических средств. Новизна и приоритетный характер разрабатываемого направления были подтверждены 3 зарубежными патентами, 34 авторскими свидетельствами СССР и 27 патентами РФ. Достигнутые результаты были обобщены в многочисленных статьях и монографиях [1, 5, 8, 9].

За пятьдесят лет научно-практических исследований было разработано и использовано в клинике множество коллагеновых препаратов, материалов и изделий медицинского назначения: раневые покрытия для лечения ран [15–18], трофических язв, ожогов [19], пролежней [20]; средства для местного гемостатического применения и закрытия ран внутренних органов [21], остеопластические и хондропластические материалы, ускоряющие регенерацию костной и хрящевой ткани, в том числе при остеомиелите [22, 23]; пластические материалы для лечения пародонтоза и гингивита в стоматологии [23, 24]; коллагеновые пленки для пластики барабанной перепонки в отоларингологии [25]; пластические материалы для кишечных анастомозов [26]; антикоагулянтные и антибактериальные коллагенсодержащие сосудистые протезы [1, 5, 9, 27]; материалы для временной окклюзии бронхов при стафилококковой деструкции легких [5]; хирургического лечения миопии и глаукомы [5]; биопластыри для обработки и лечения бытовых микротравм и другие коллагеновые материалы. Широкий спектр практического применения коллагена позволил сформулировать понятие «коллагенопластика», новое направление в хирургии (см. рис.).

До настоящего времени использование коллагеновых материалов для лечения осложненных ран остается основным медицинским применением коллагена. В эксперименте и в многочисленных клинических исследованиях было показано, что коллагеновые повязки защищают рану, препятствуют отеку и потере жидкости, в то же время стимулируют ангиогенез, миграцию и пролиферацию фибробластов, созревание грануляционной ткани, биосинтез собственного коллагена и эпителизацию раневой поверхности [4, 5, 15, 17, 28–30]. Включение в состав коллагеновых повязок антисептиков и антибиотиков сделало их применение исключительно эффективным при лечении гнойных ран, ожогов, трофических язв и пролежней [10, 12, 16, 19, 20].

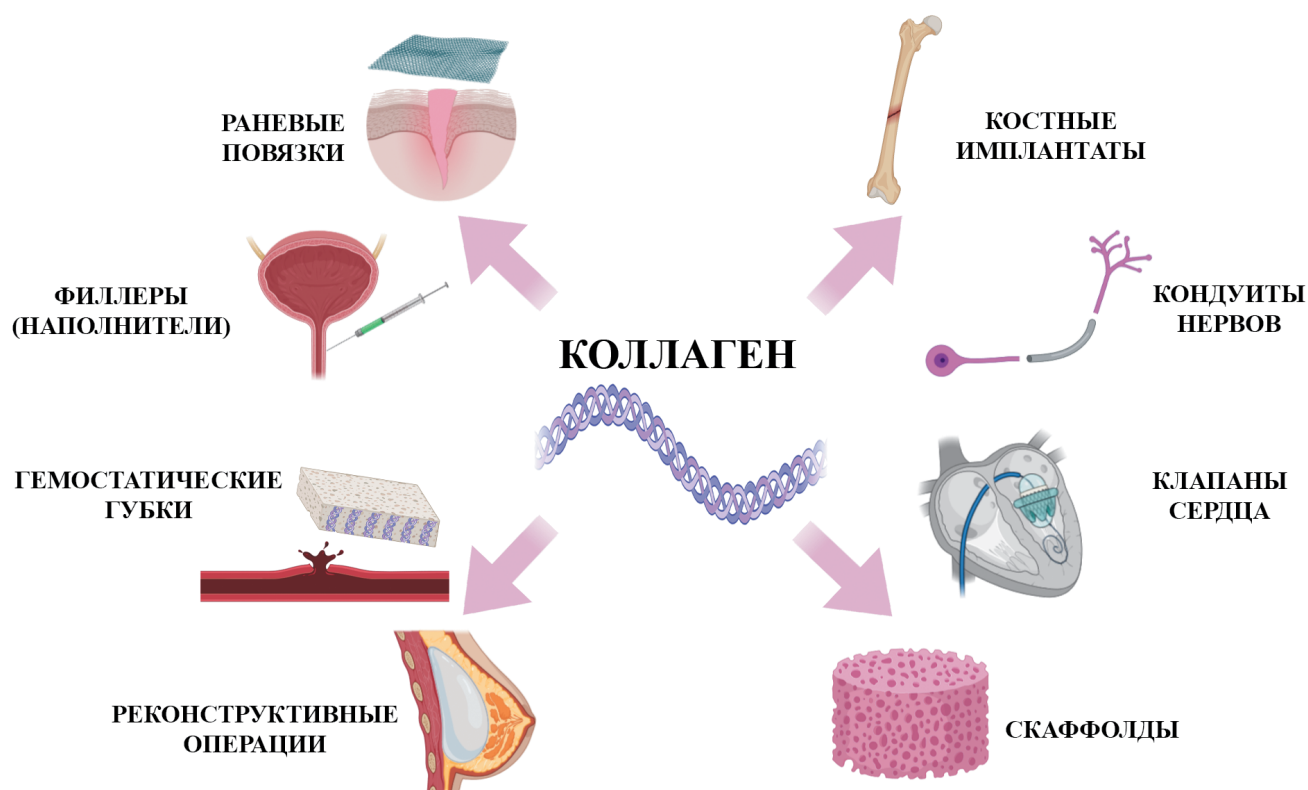


РИС. Медицинское применение коллагеновых материалов.
FIG. Medical applications of collagen materials.

В последние годы коллектив ученых из Института регенеративной медицины Сеченовского Университета активно занимается разработкой, экспериментальным изучением и клинической апробацией тканеинженерных конструкций, состоящих из коллагенового или тканевого коллагенсодержащего скаффолда и культивированных клеток.

С помощью различных высокотехнологичных методов были получены скаффолды:

1) пористые материалы заданной плотности, реконструированные из раствора коллагена путем лиофилизации [31, 32];

2) механически прочные гибридные композиты, состоящие из синтетического полимера и коллагена [33, 34];

3) децеллюляризованные ферментными, химическими или физическими способами коллагенсодержащие ксеногенные ткани (дерма кожи, перикард, подслизистая основа тонкой кишки, бедренная артерия и нижняя полая вена, твердая мозговая оболочка, стенки мочевого пузыря и уретры) [2].

Было проведено сравнительное исследование механических свойств, микро- и ультраструктуры этих скаффолдов, возможностей культивирования на них эпителиальных и стволовых стромальных клеток [35, 36], а также изучение биосовместимости и биодеградации скаффолдов при имплантации *in vivo*, тканевой реакции на имплантацию и регенерации

тканеспецифических клеточных структур в участке имплантации. Результаты продолжающихся клинических испытаний продемонстрировали высокую эффективность применения коллагеновых скаффолдов в тканеинженерных конструкциях для пластической хирургии уретры [11, 37]. Большой интерес вызывают также исследования, связанные с выращиванием искусственных органов в биореакторе, в которых децеллюляризованный коллагеновый каркас заполняется тканеспецифическими клетками [38].

В зарубежной литературе сообщения об исследованиях о применении коллагена в медицине появились в конце 50-х годов прошлого столетия после открытия методов солиubilизации коллагена дермы шкуры быков. В 1959 году впервые для лечения ран были применены пленки, реконструированные из раствора коллагена [39]. Впоследствии ряд исследователей в эксперименте и клинике показали эффективность использования пленочных материалов из коллагена бычьей кожи при лечении ран кожи и внутренних органов [40–44].

Первыми альтернативными медицинскими продуктами из коллагена стали материалы из человеческой кожи. С конца 90-х годов проводились клинические исследования по применению препаратов из собственной кожи пациентов и трупной кожи для реконструкции лица. Результаты показали, что новые материалы не уступали препаратам из животного

коллагена, но высокая цена и незначительные преимущества не дали этим продуктам остаться в арсенале хирургов [45]. Более современные имплантаты из свиного коллагена, модифицированные сшивающими агентами, продемонстрировали выдающиеся механические характеристики, сравнимые с таковыми у синтетических сеток, при сохранении высокой биосовместимости. Эти материалы широко применяются в пластической хирургии сегодня [46].

Коллагеновые повязки применяются при инфицированных ранах, ожоговых, травматических, инфекционных, операционных повреждениях кожи, при хроническом раневом процессе. По мнению исследователей они легки в использовании по сравнению с аутотрансплантацией кожных лоскутов, натуральны, не иммуногенны, оказывают противовоспалительный, гемостатический и обезболивающий эффекты, являются барьерной средой для микроорганизмов. Противовоспалительный эффект обусловлен ингибированием факторов роста и матричных металлопротеиназ, поддерживающих протеолиз.

Для лечения отдельных патологий были разработаны комбинированные повязки из коллагена и других полимерных материалов. Так, повязки из коллагена и окисленной регенерированной целлюлозы обеспечивают физиологическую влажную среду на поверхности раны, так необходимую при лечении диабетической стопы [47]. Коллаген входит в состав комбинированных повязок на основе нейлона и силикона, нашедших свое применение при лечении поверхностных ожогов кожи. Такие повязки показали выдающиеся преимущества перед другими материалами, снижая болевой синдром и укорачивая сроки госпитализации [48]. К современным коллагеновым материалам для пластики ран относят «аналоги живой кожи» — коллагеновые повязки с фибробластами, выращенными в лаборатории [49]. Конкуренцию им составляют препараты криоконсервированной трупной человеческой кожи, в которых сохранены все клеточные элементы, включая фибробласты и кератиноциты. Такие повязки обеспечивают скорейшее заживление ран кожи, которое ассоциируют с высоким содержанием факторов роста и нативной архитектоники экстрацеллюлярного матрикса имплантатов. Тем не менее требуются дополнительные исследования для доказательства безопасности и эффективности их применения [50].

Гели на основе коллагена широко применяются в качестве наполнителей (филлеров). Инъекции раствора коллагена проводят во многие анатомические структуры организма. Введение филлера в стенку уретры создает необходимые условия для лечения синдрома недержания мочи. Введение коллагенового филлера является альтернативой открытой хирургической операции и имеет сопоставимую успешность, возвращая контроль над мочеиспусканием у 50–60% пациентов [51]. Такому же количеству пациентов по-

могло введение наполнителей на основе коллагена в стенку заднепроходного канала при синдроме недержания кала. Тем не менее примерно половине пациентов потребовались дополнительные инъекции для сохранения многолетнего положительного эффекта [52]. Для смыкания голосовой щели и улучшения качества голоса филлерные материалы вводятся в стенку голосовых складок с целью повышения их вязкоэластичности. Эта минимально инвазивная хирургическая техника вошла в практику более 30 лет назад и показана большинству пациентов с малой степенью недостаточности гортани [53].

Коллагеновые материалы применяются в реконструктивных операциях, в первую очередь при восстановлении передней брюшной стенки при хирургическом лечении вентральной грыжи. Главными преимуществами перед синтетическими сетками являются отсутствие иммунной реакции на имплантат и одноэтапность операции в связи с отсутствием необходимости удалять имплантированный материал. Применяемые коллагеновые имплантаты постоянно совершенствуются с целью улучшения механических и манипуляционных характеристик, по которым они уступают синтетическим аналогам. По данным клинических исследований, применение коллагеновых материалов для реконструкции передней стенки живота ассоциировано со сравнительно высоким риском осложнений с развитием рецидивов у 20–30% пациентов [54, 55].

При реконструкции молочной железы все чаще начинают использовать препараты децеллюлированного кожного матрикса. Они применяются после мастэктомии, при вторичных операциях после развития деформаций, а также в косметических целях. Главным преимуществом коллагеновых материалов в сравнении с силиконовыми имплантатами является низкий риск осложнений, являющийся ключевым фактором при выборе имплантата после удаления злокачественных образований молочных желез. На настоящий момент коллагеновые материалы уступают силиконовым в получении желаемых эстетических результатов, но это изменяется по мере совершенствования резорбируемых имплантатов [56].

Гемостатические пластыри на коллагеновой основе широко применяются в хирургической практике. Топический гемостаз обеспечивается добавлением на поверхности пластырей факторов свертывания — фибриногена и тромбина. А сам коллаген способен напрямую агрегировать тромбоциты. Хирургические пластыри много лет используются хирургами и доказали свою эффективность. Они характеризуются быстро развивающимся гемостатическим действием и безопасностью [57].

Гентамицин-коллагеновые губки используются в хирургии для местной доставки антибиотика. Они оказывают местное антибактериальное и кровоостанавливающее действие [58]. Подавляющее

большинство исследователей отмечают снижение риска послеоперационных осложнений при их применении. Гентамицин-коллагеновые имплантаты оказались эффективны при операциях на сердце [59], сосудах [60], желудочно-кишечном тракте [61] и операциях на нижних конечностях [62]. При их применении сохраняется риск развития резистентности локальной микробиоты к гентамицину, а сам имплантат может механически мешать заживлению раны.

Нейрохирурги применили коллагеновый имплантат для реконструкции твердой мозговой оболочки у пациентов с дегенеративными, травматическими и опухолевыми изменениями спинного мозга. Потеря спинномозговой жидкости была устранена у 95% пациентов [63]. При восстановлении целостности поврежденных периферических нервов коллагеновые трубки («кондуиты») имеют значительно меньше осложнений, чем любые другие виды имплантатов. Функциональное восстановление нервов наблюдается у более чем 80% пациентов [64]. Будущее применения этой технологии у пациентов с продолжительными дефектами нервов (более 3 см) связывают с локальной доставкой факторов роста и шванновских клеток [65].

В травматологии, для восстановления дефектов костной ткани применяются комбинированные скаффолды, создающие условия для направленной регенерации. Коллаген создает основу жесткого пористого каркаса для роста костной ткани и является ключевым звеном биологической регуляции миграции, пролиферации и активности остеобластов и остеокластов. Сейчас проходят клинические испытания коллагеновых скаффолдов с гидроксиапатитом, продемонстрировавшие значительный стимулирующий прорегенеративный эффект, превышающий таковой у материалов из трикальцийфосфата, «золотого стандарта» при этих операциях [66].

В стоматологии при имплантациях зубных протезов и восстановлении костных дефектов используются коллагеновые мембраны, обеспечивающие необходимые условия для костной регенерации. Эти мембраны различаются пористостью структуры, источником и модификацией коллагена. Длительно абсорбирующиеся (3–6 месяцев) коллагеновые мембраны ограничивают прорастание эпителия и мягких тканей в участок повреждения. Преимущество коллагеновых имплантатов перед синтетическими полимерами — их иммунологическая инертность [67].

Большинство используемых сегодня несинтетических протезов клапанов сердца представляют собой децеллюляризованные клапаны сердец животных. Многолетний опыт применения этих клапанов и относительно низкий риск смертельных осложнений, ассоциированных с клапанами у пожилых, позволяют рекомендовать их пациентам старше 50 лет [68]. Тем не менее, хотя эти скаффолды и обладают

идеальными биомеханическими характеристиками, более биосовместимы, чем синтетические, являются слишком плотными. Васкуляризация проходит очень долго, а клетки практически не выживают внутри такого скаффолда. В настоящее время проходят доклинические испытания комбинированные скаффолды из гепаринизированного коллагена, фибрина, эластина и гликозаминогликанов [69].

В последние годы коллаген и коллагенсодержащие децеллюляризованные материалы широко применяются в регенеративной медицине для создания тканеинженерных скаффолдов. Тканеинженерные конструкции использованы для протезирования уретры и мочевого пузыря [70], трахеи [71], желчного протока [72]. Современные искусственные ткани и органы разрабатывают на основе гибридных материалов, состоящих из натуральных и синтетических компонентов [33]. Коллаген в составе скаффолдов придает им превосходную биосовместимость, в то время как синтетические полимерные материалы усиливают механические характеристики тканеинженерных конструкций [31, 34]. Биомимикрия химического состава и микроструктуры разрабатываемых гибридных матриц в сочетании с технологией клеточных пластов открывают новые горизонты перед исследователями и врачами [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятьдесят пять лет назад ученые Сеченовского Университета (в то время 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова) начали уникальные исследования по созданию, экспериментальному изучению и внедрению в медицину (в основном в хирургию) нового класса медицинских препаратов на основе белка соединительной ткани — коллагена. Со временем области использования коллагеновых препаратов расширились от лечения осложненных кожных ран к их применению в стоматологии, отоларингологии, офтальмологии, брюшной, легочной и сосудистой хирургии.

В последние годы во всем мире все чаще применяют коллагеновые материалы в исследованиях, что связано с бурным развитием регенеративной медицины и, в частности, тканевой инженерии. Коллаген по своим свойствам оказался одним из лучших материалов для скаффолдов, способным к комбинированию и сополимеризации с различными природными и синтетическими полимерами, биологически активными и лекарственными веществами.

Быстрое развитие отрасли ставит новые вопросы. Становятся востребованными имплантаты, мимикрирующие экстрацеллюлярный матрикс. Перспективным направлением становится производство рекомбинантного человеческого коллагена.

Развитие медицинского применения коллагена до настоящего времени было скорее экстенсивным, чем интенсивным. Быстро расширились источники

коллагенового сырья: соединительная ткань быков, овец, свиней, лошадей, человека. Разрабатывались разнообразные методы солиubilизации коллагена, реконструкции из раствора многочисленных разных по структуре коллагеновых материалов, способов децеллюляризации коллагенсодержащих тканей, бесконечно множились названия коммерческих пре-

паратов, и наконец, до сих пор увеличивается количество заболеваний и патологических процессов, для лечения которых был использован коллаген. Процесс вышел за пределы медицины и коснулся социально и коммерчески значимых областей. Слово «коллаген», до этого известное лишь врачам, стало знакомо людям по всему миру.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Файзуллин внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст статьи, подготовил иллюстрацию, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы, А.Б. Шехтер, Л.П. Истратов, Е.В. Истратова, Т.Г. Руденко, А.Е. Гуллер, Р.К. Абоянц, П.С. Тимашев и Д.В. Бутнару внесли существенный вклад в разработку концепции статьи и написали значительную часть текста.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexey L. Fayzullin, made the major contribution to the concept of the article, wrote the text of the article, designed the figure, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Anatoly B. Shekhter, Leonid P. Istranov, Elena V. Istranova, Tatyana G. Rudenko, Anna E. Guller, Ruben K. Aboiyants, Petr S. Timashev, Denis V. Butnaru, made the major contribution to the concept of the article and wrote a significant part of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Истратов Л.П., Леманев В.Л. Коллаген и его применение в медицине. М.: Медицина, 1976. 228 с.
- 2 Шехтер А.Б., Гуллер А.Е., Истратов Л.П. и др. Морфология коллагеновых матриц для тканевой инженерии (биосовместимость, биодegradация, тканевая реакция). Архив патологии. 2015; 77(6): 29–38. <https://doi.org/10.17116/patol201577629-38>
- 3 Истратов Л.П., Шехтер А.Б., Белова Л.А. Электронно-микроскопические исследования фибрилл ферменторастворенного коллагена. Биофизика. 1976; 21: 578–9.
- 4 Сычеников И.А., Шехтер А.Б., Дронов А.Ф. Коллагенопластика. Достижения и перспективы. Экспериментальная хирургия. 1974: 25–31.
- 5 Сычеников И.А., Абоянц Р.К., Дронов А.Ф. и др. Коллагенопластика в медицине. М.: Медицина, 1978.
- 6 Истратова Е.В., Абоянц Р.К., Истратов Л.П. Антимикробная активность коллагеновых губок. Фармация. 2011; 1: 34–7.
- 7 Шехтер А.Б., Истратов Л.П. Современные представления о структуре коллагена. Архив патологии. 1970; 32(7): 3–20.
- 8 Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология. М.: Медицина, 1981.
- 9 Штильман М.И. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. М.: Биом Лабoратория знаний, 2015.
- 10 Истратова Е.В., Истратов Л.П., Грищенко С.В. Фармацевтический анализ препаратов на основе коллагена. Фармация. 1986; 1: 22–4.
- 1 Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Istranov L.P., Lemenev V.L. Kollagen i ego primeneniye v meditsine [Collagen and its application in medicine]. Moscow: Meditsina, 1976. 228 p. (In Russian).
- 2 Shekhter A.B., Guller A.E., Istranov L.P., et al. Morfologiya kollagenovykh matriksov dlia tkanevoi inzhenerii (biosovmestimost', biodegradatsiya, tkanevaya reaktsiya) [Morphology of collagen matrices for tissue engineering (biocompatibility, biodegradation, tissue reaction)]. Arkh Patol. 2015; 77(6): 29–38 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/patol201577629-38>
- 3 Istranov L.P., Shekhter A.B., Belova L.A. Elektronno-mikroskopicheskie issledovaniya fibrill fermentorastvorenno kollagena [Electron microscopic studies of fibrils of fermented collagen]. Biophysics. 1976; 21: 578–9 (In Russian).
- 4 Sychenikov I.A., Shekhter A.B., Dronov A.F. Kollagenoplastika. Dostizheniya i perspektivy [Collagenoplasty. Achievements and prospects]. Eksperimental'naya khirurgiya. 1974: 25–31 (In Russian).
- 5 Sychenikov I.A., Aboiyants R.K., Dronov A.F., et al. Kollagenoplastika v meditsine [Collagenoplasty in medicine]. Moscow: Meditsina, 1978 (In Russian).
- 6 Istranova E.V., Aboiyants R.K., Istranov L.P. Antimikrobnaya aktivnost' kollagenovykh gubok [Antimicrobial activity of collagen sponges]. Farmatsiya. 2011; 1: 34–7 (In Russian).
- 7 Shekhter A.B., Istranov L.P. Sovremennye predstavleniya o strukture kollagena [Modern understanding of the structure of collagen]. Arkh Patol. 1970; 32(7): 3–20 (In Russian).
- 8 Serov V.V., Shekhter A.B. Soedinitel'naya tkan': funktsional'naya morfologiya i obshchaia patologiya [Connective tissue: functional morphology and general pathology]. Moscow: Meditsina, 1981 (In Russian).
- 9 Shtil'man M.I. Tekhnologiya polimerov mediko-biologicheskogo naznacheniya. Polimery prirodnogo proiskhozhdeniya. [Biomedical polymer technology. Natural polymers.] Moscow: Binom Laboratoriya znaniy, 2015. (In Russian).
- 10 Istranova E.V., Istranov L.P., Grishchenko S.V. Farmatsevticheskiy analiz preparatov na osnove kollagena [Collagen based pharmaceutical analysis]. Farmatsiya. 1986; 1: 22–4 (In Russian).

- 11 Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование создания гибридной матрицы и тканеинженерной конструкции на основе сетки из полигликолида и реконструированного коллагена с целью последующей заместительной уретропластики. Урология. 2015; 6: 5–13.
- 12 Dronov A., Rudenko T., Arutunova V. Collagen-minomycin complex. Antibiotics (Basel). 1977; 3: 283–6.
- 13 Shekhter A., Rudenko T., Istranov L., et al. Dinitrosyl iron complexes with glutathione incorporated into a collagen matrix as a base for the design of drugs accelerating skin wound healing. Eur J Pharm Sci. 2015; 78: 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.002>
- 14 Shekhter A., Berchenko G., Nikolaev A. Macrophage-fibroblast interaction and its possible role in the regulation of collagen metabolism during wound healing. Bull Exp Biol Med 1977; 83: 745–8.
- 15 Сычеников И.А., Николаев А.В., Шехтер А.Б. Лечение ран коллагеновыми препаратами. Хирургия. 1979; 3: 31–8.
- 16 Кантемирова Б.Ф., Шехтер А.Б. Применение коллагеновых покрытий при лечении глубоких ожоговых ран кожи. Вестник Академнаук СССР. 1975; 7: 82–5.
- 17 Хилькин А.М., Шехтер А.Б., Леманев В.Л., Дронов А.Ф. Лечение скальпированных ран и ожогов кожи коллагеновыми пленками в эксперименте. Экспериментальная хирургия. 1972; 6: 37–41.
- 18 Берченко Г.Н., Шехтер А.Б., Николаев А.В. и др. Особенности заживления гнойных ран у больных при лечении коллагеновыми препаратами (гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование). Архив патологии. 1985; 12: 37–44.
- 19 Ермолов А.С., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран IIIa степени. Хирургия. 2008; 10: 4–9.
- 20 Юмашев Г.С., Николаев А.В., Шехтер А.Б., Казбекова П.Н. Применение коллагеновой губки при лечении пролежней. Ортопедия и травматология. 1978; 12: 36.
- 21 Истратов Л.П., Аболянц Р.К., Белозерская Г.Г. и др. Местные гемостатические средства на основе коллагена. Фармация. 2007; 7: 29–32.
- 22 Khubutiya M., Klukvin I., Istranov L., et al. Stimulation of Regeneration of Hyaline Cartilage in Experimental Osteochondral Injury. Bull Exp Biol Med. 2008; 146(5): 658–61. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0356-y>
- 23 Аболянц Р.К., Истратов Л.П., Шехтер А.Б. и др. Гапкол — новый остеопластический материал. Стоматология. 1996; 5: 23–5.
- 24 Крашенникова М.М., Шехтер А.Б. Применение коллагена при витальной ампутации пульпы зуба в эксперименте. Стоматология. 1973; 2: 1–4.
- 25 Преображенский Н.А., Гольдман И.И., Шехтер А.Б. Применение коллагена в реконструктивной хирургии среднего уха. Вестник оториноларингологии. 1973; 6: 57–62.
- 11 Glybochko P.V., Aliaev Ju.G., Shekhter A.B., et al. Eksperimental'noe obosnovanie sozdaniia gibridnoi matrity i tkaneinzhenernoi konstruktssii na osnove setki iz poliglikolida i rekonstruirovannogo kollagena s tsel'iu posleduiushchei zamestitel'noi uretroplastiki [PLGA mesh-collagen hybrid scaffold and tissue-engineered product in substitution urethroplasty: experimental validation]. Urologiia. 2015; 6: 5–13 (In Russian).
- 12 Dronov A., Rudenko T., Arutunova V. Collagen-minomycin complex. Antibiotics (Basel). 1977; 3: 283–6.
- 13 Shekhter A., Rudenko T., Istranov L., et al. Dinitrosyl iron complexes with glutathione incorporated into a collagen matrix as a base for the design of drugs accelerating skin wound healing. Eur J Pharm Sci. 2015; 78: 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.002>
- 14 Shekhter A., Berchenko G., Nikolaev A. Macrophage-fibroblast interaction and its possible role in the regulation of collagen metabolism during wound healing. Bull Exp Biol Med 1977; 83: 745–8.
- 15 Sychenikov I.A., Nikolaev A.V., Shekhter A.B. Lechenie ran kollagenovymi preparatami. [Collagen treatment of wounds.] Khirurgiia. 1979; 3: 31–8 (In Russian).
- 16 Kantemirova B.F., Shekhter A.B. Primenenie kollagenovykh pokrytiy pri lechenii glubokikh ozhogovykh ran kozhi [Application of collagen coatings in the treatment of deep burn wounds of the skin]. Vestnik Akadmednauk SSSR. 1975; 7: 82–5 (In Russian).
- 17 Khil'kin A.M., Shekhter A.B., Lemenov V.L., Dronov A.F. Lechenie skal'pirovannykh ran i ozhogov kozhi kollagenovymi plenkami v eksperimente [Treatment of scalped wounds and skin burns with collagen films in experiment]. Eksperimental'naia khirurgiia. 1972; 6: 37–41 (In Russian).
- 18 Berchenko G.N., Shekhter A.B., Nikolaev A.V., et al. Osobennosti zazhivleniia gnoinykh ran u bol'nykh pri lechenii kollagenovymi preparatami (gistokhimicheskoe i elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie) [Features of healing of purulent wounds in patients treated with collagen preparations (histochemical and electron microscopic examination)]. Arkh Patol. 1985; 12: 37–44 (In Russian).
- 19 Ermolov A.S., Smirnov S.V., Khvatov V.B., et al. Biologicheskaiia poviazka dlia lecheniia ozhogovykh ran IIIa stepeni [Biological dressing for the treatment of IIIa degree burn wounds]. Khirurgiia. 2008; 10: 4–9 (In Russian).
- 20 Iumashov G.S., Nikolaev A.V., Shekhter A.B., Kazbekova P.N. Primenenie kollagenovoi gubki pri lechenii prolezhnei [Collagen sponge in the treatment of pressure ulcers]. Ortopediia i travmatologiia. 1978; 12: 36 (In Russian).
- 21 Istranov L.P., Aboyants R.K., Belozerskaia G.G., et al. Mestnye gemostaticheskie sredstva na osnove kollagena [Collagen-based local hemostatic agents]. Farmatsiia. 2007; 7: 29–32 (In Russian).
- 22 Khubutiya M., Klukvin I., Istranov L., et al. Stimulation of Regeneration of Hyaline Cartilage in Experimental Osteochondral Injury. Bull Exp Biol Med. 2008; 146(5): 658–61. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0356-y>
- 23 Aboiants R.K., Istranov L.P., Shekhter A.B., et al. Gapkol — novyi osteoplasticheskii material [Gapkol — a new osteoplastic material]. Stomatologiia. 1996; 5: 23–5 (In Russian).
- 24 Krashennikova M.M., Shekhter A.B. Primenenie kollagena pri vital'noi amputatsii pul'py zuba v eksperimente [The use of collagen in vital tooth pulp amputation in experiment]. Stomatologiia. 1973; 2: 1–4 (In Russian).
- 25 Preobrazhenskii N.A., Gol'dman I.I., Shekhter A.B. Primenenie kollagena v rekonstruktivnoi khirurgii srednego ukha [Collagen applications in middle ear reconstructive surgery]. Vestn Otorinolaringol. 1973; 6: 57–62 (In Russian).

- 26 Levchik E., Aboianc R., Istranov L., Rudenko T. External protection of the intestine anastomoses by collagen explants. *Immunol Lett.* 1997; 1(56): 490.
- 27 Сычеников И.А., Николаев А.В., Шехтер А.Б., Руденко Т.Г. Антибактериальные сосудистые протезы с антикоагулянтными свойствами и применение их в условиях инфицированной раны. *Грудная хирургия.* 1977; 6: 36–41.
- 28 Берченко Г.Н., Шехтер А.Б., Николаев А.В. и др. Особенности заживления гнойных ран у больных при лечении коллагеновыми препаратами (гистохимическое и электронномикроскопическое исследование). *Архив патологии.* 1985; 12: 37–44.
- 29 Ваисов А.Ш., Дронов А.Ф., Истранов Л.П., Руденко Т.Г. Применение коллагеновых препаратов при лечении кожных ран. *Медицинский журнал Узбекистана.* 1975; 8: 56–64.
- 30 Malinin V.V., Burakova M.A., Sidorova N.D., et al. Collagen sponge “cytothymacol”: A wound-healing stimulator. *Pharm Chem J.* 1998; 32: 622–4. <https://doi.org/10.1007/BF02465842>
- 31 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Istranova E.V., et al. Reinforced Hybrid Collagen Sponges for Tissue Engineering. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 165(1): 142–7. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4116-8>
- 32 Kholkhoev B., Buinov A., Makotchenko V., et al. Electrically conductive composites of collagen and graphene. *Russian Chemical Bulletin.* 2018; 67(7): 1316–8. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2218-0>
- 33 Chailakhyan R.K., Shekhter A.B., Ivannikov S.V., et al. Reconstruction of Ligament and Tendon Defects Using Cell Technologies. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162(4): 563–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3660-y>
- 34 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Minaev N.V., et al. Tailoring the collagen film structural properties via direct laser cross-linking of star-shaped polylactide for robust scaffold formation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 107: 110300. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110300>
- 35 Zurina I.M., Shpichka A.I., Saburina I.N., et al. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. *Biomed Mater.* 2018; 13(5): 054104. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aae1c>
- 36 Zurina I.M., Presniakova V.S., Butnaru D.V., et al. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach. *Acta Biomater.* 2020; S 1742-7061(20)30337-8. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.016>
- 37 Tissue-engineered Construct Based on Buccal Mucosa Cells and Matrix From Collagen and Polylactoglycolide Fibers [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205670> (accessed 10.05.2019)
- 38 Guller A.E., Grebenyuk P.N., Shekhter A.B., et al. Bioreactor-Based Tumor Tissue Engineering. *Acta Naturae.* 2016; 8(3): 44–58. <https://doi.org/10.32607/20758251-2016-8-3-44-58>
- 39 Pappas A., Hyatt G. The evaluation of collagen film applied to skin defects in mice. *Surg forum.* 1960.
- 40 McBride C.M., Healey J.E. Jr., Butler J.J., White E.C. Use of collagen cloth for repair of tissue defects. *Surg forum.* 1964; 15: 70–1.
- 41 Abbenhaus J.I., Donald P. The use of collagen grafts for replacement of major skin loss. *Laryngoscope.* 1971; 81(10): 1650–1. <https://doi.org/10.1288/00005537-197110000-00010>
- 26 Levchik E., Aboianc R., Istranov L., Rudenko T. External protection of the intestine anastomoses by collagen explants. *Immunol Lett.* 1997; 1(56): 490.
- 27 Sychenikov I.A., Nikolaev A.V., Shekhter A.B., Rudenko T.G. Antibakterial'nye sosudistye protezy s antikoagulyantnym svoistvami i primenenie ikh v usloviakh infitsirovannoi rany [Antibacterial vascular prostheses with anticoagulant properties and their use in conditions of an infected wound]. *Grudnaia khirurgiia.* 1977; 6: 36–41 (In Russian).
- 28 Berchenko G.N., Shekhter A.B., Nikolaev A.V., et al. Osobennosti zazhivleniya gnoinykh ran u bol'nykh pri lechenii kollagenovymi preparatami (gistokhimicheskoe i elektronnomikroskopicheskoe issledovanie) [Features of healing of purulent wounds in patients treated with collagen preparations (histochemical and electron microscopic examination)]. *Arkh Patol.* 1985; 12: 37–44 (In Russian).
- 29 Vaisov A.S., Dronov A.F., Istranov L.P., Rudenko T.G. Primenenie kollagenovykh preparatov pri lechenii kozhnykh ran [The use of collagen preparations in the treatment of skin wounds]. *Med Zh Uzb.* 1975; 8: 56–64 (In Russian).
- 30 Malinin V.V., Burakova M.A., Sidorova N.D., et al. Collagen sponge “cytothymacol”: A wound-healing stimulator. *Pharm Chem J.* 1998; 32: 622–4. <https://doi.org/10.1007/BF02465842>
- 31 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Istranova E.V., et al. Reinforced Hybrid Collagen Sponges for Tissue Engineering. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 165(1): 142–7. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4116-8>
- 32 Kholkhoev B., Buinov A., Makotchenko V., et al. Electrically conductive composites of collagen and graphene. *Russian Chemical Bulletin.* 2018; 67(7): 1316–8. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2218-0>
- 33 Chailakhyan R.K., Shekhter A.B., Ivannikov S.V., et al. Reconstruction of Ligament and Tendon Defects Using Cell Technologies. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162(4): 563–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3660-y>
- 34 Bardakova K.N., Grebenik E.A., Minaev N.V., et al. Tailoring the collagen film structural properties via direct laser cross-linking of star-shaped polylactide for robust scaffold formation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 107: 110300. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110300>
- 35 Zurina I.M., Shpichka A.I., Saburina I.N., et al. 2D/3D buccal epithelial cell self-assembling as a tool for cell phenotype maintenance and fabrication of multilayered epithelial linings in vitro. *Biomed Mater.* 2018; 13(5): 054104. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aae1c>
- 36 Zurina I.M., Presniakova V.S., Butnaru D.V., et al. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach. *Acta Biomater.* 2020; S 1742-7061(20)30337-8. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.016>
- 37 Tissue-engineered Construct Based on Buccal Mucosa Cells and Matrix From Collagen and Polylactoglycolide Fibers [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205670> (accessed 10.05.2019)
- 38 Guller A.E., Grebenyuk P.N., Shekhter A.B., et al. Bioreactor-Based Tumor Tissue Engineering. *Acta Naturae.* 2016; 8(3): 44–58. <https://doi.org/10.32607/20758251-2016-8-3-44-58>
- 39 Pappas A., Hyatt G. The evaluation of collagen film applied to skin defects in mice. *Surg forum.* 1960.
- 40 McBride C.M., Healey J.E. Jr., Butler J.J., White E.C. Use of collagen cloth for repair of tissue defects. *Surg forum.* 1964; 15: 70–1.
- 41 Abbenhaus J.I., Donald P. The use of collagen grafts for replacement of major skin loss. *Laryngoscope.* 1971; 81(10): 1650–1. <https://doi.org/10.1288/00005537-197110000-00010>

- 42 Wanke M., Collins R.L., Hartmann R., et al. Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaumfolien [Structure dependent wound healing with temporary skin substitute of collagen foam film]. *Frankf Z Pathol.* 1967; 77(2): 125–34.
- 43 Morgenstern L. Experimental partial splenectomy: application of cyanoacrylate monomer tissue adhesive for hemostasis. *Am Surg.* 1965; 31(11): 709–12.
- 44 Peacock E.E. JR., Seigler H.F., Biggers P.W. Use of tanned collagen sponges in the treatment of liver injuries. *Ann Surg.* 1965; 161(2): 238–47. <https://doi.org/10.1097/0000658-196502000-00013>
- 45 Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(1): 362–75. <https://doi.org/10.1097/00006534-200001000-00057>
- 46 Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K., et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(11): 1484–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.04.060>
- 47 Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 2002; 137(7): 822–7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.7.822>
- 48 Greenwood J.E., Clausen J., Kavanagh S. Experience with bio-brane: uses and caveats for success. *Eplasty.* 2009; 9.
- 49 Marston W.A., Hanft J., Norwood P., Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes care.* 2003; 26(6): 1701–5. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1701>
- 50 Landsman A.S., Cook J., Cook E., et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. *Foot Ankle Spec.* 2011; 4(1): 29–41. <https://doi.org/10.1177/1938640010387417>
- 51 Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J.* 2013; 24(6): 913–9. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-2011-9>
- 52 Maslekar S., Smith K., Harji D., et al. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(3): 354–9. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182805276>
- 53 Kimura M., Nito T., Sakakibara K.I., et al. Clinical experience with collagen injection of the vocal fold: a study of 155 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2008; 35(1): 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.07.005>
- 54 Slater N.J., van der Kolk M., Hendriks T., et al. Biologic grafts for ventral hernia repair: a systematic review. *Am J Surg.* 2013; 205(2): 220–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.028>
- 55 Kissane N.A., Itani K.M. A decade of ventral incisional hernia repairs with biologic acellular dermal matrix: what have we learned? *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(5 Suppl 2): 194S–202S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318265a5ec>
- 56 Ibrahim A.M., Ayeni O.A., Hughes K.B., et al. Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2013; 70(6): 732–8. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824b3d30>
- 57 Erdogan D., van Gulik T.M. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85(1): 272–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30916>
- 42 Wanke M., Collins R.L., Hartmann R., et al. Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaumfolien [Structure dependent wound healing with temporary skin substitute of collagen foam film]. *Frankf Z Pathol.* 1967; 77(2): 125–34.
- 43 Morgenstern L. Experimental partial splenectomy: application of cyanoacrylate monomer tissue adhesive for hemostasis. *Am Surg.* 1965; 31(11): 709–12.
- 44 Peacock E.E. JR., Seigler H.F., Biggers P.W. Use of tanned collagen sponges in the treatment of liver injuries. *Ann Surg.* 1965; 161(2): 238–47. <https://doi.org/10.1097/0000658-196502000-00013>
- 45 Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(1): 362–75. <https://doi.org/10.1097/00006534-200001000-00057>
- 46 Hsu P.W., Salgado C.J., Kent K., et al. Evaluation of porcine dermal collagen (Permacol) used in abdominal wall reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(11): 1484–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.04.060>
- 47 Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 2002; 137(7): 822–7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.7.822>
- 48 Greenwood J.E., Clausen J., Kavanagh S. Experience with bio-brane: uses and caveats for success. *Eplasty.* 2009; 9.
- 49 Marston W.A., Hanft J., Norwood P., Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes care.* 2003; 26(6): 1701–5. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1701>
- 50 Landsman A.S., Cook J., Cook E., et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers. *Foot Ankle Spec.* 2011; 4(1): 29–41. <https://doi.org/10.1177/1938640010387417>
- 51 Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J.* 2013; 24(6): 913–9. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-2011-9>
- 52 Maslekar S., Smith K., Harji D., et al. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(3): 354–9. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182805276>
- 53 Kimura M., Nito T., Sakakibara K.I., et al. Clinical experience with collagen injection of the vocal fold: a study of 155 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2008; 35(1): 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.07.005>
- 54 Slater N.J., van der Kolk M., Hendriks T., et al. Biologic grafts for ventral hernia repair: a systematic review. *Am J Surg.* 2013; 205(2): 220–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.028>
- 55 Kissane N.A., Itani K.M. A decade of ventral incisional hernia repairs with biologic acellular dermal matrix: what have we learned? *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(5 Suppl 2): 194S–202S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318265a5ec>
- 56 Ibrahim A.M., Ayeni O.A., Hughes K.B., et al. Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2013; 70(6): 732–8. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824b3d30>
- 57 Erdogan D., van Gulik T.M. Evolution of fibrinogen-coated collagen patch for use as a topical hemostatic agent. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85(1): 272–8. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30916>

- 58 Chang W.K., Srinivasa S., MacCormick A.D., Hill A.G. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2013; 258(1): 59–65. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182895b8c>
- 59 Creanor S., Barton A., Marchbank A. Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94(4): 227–31. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221590179>
- 60 Hussain S.T. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following vascular surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.015>
- 61 de Bruin A.F., Gosselink M.P., van der Harst E. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis of surgical site infection following gastrointestinal surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.014>
- 62 Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.020>
- 63 Narotam P.K., José S., Nathoo N., et al. Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: analysis of a new modified technique. *Spine.* 2004; 29(24): 2861–7. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000148049.69541.ad>
- 64 Silva J.B., Marchese G., Cauduro C., Debiassi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil.* 2017; 36(2): 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2016.10.212>
- 65 Pabari A., Yang S.Y., Mosahebi A., Seifalian A.M. Recent advances in artificial nerve conduit design: strategies for the delivery of luminal fillers. *J Control Release.* 2011; 156(1): 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.001>
- 66 Sotome S., Ae K., Okawa A., et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: a randomized controlled study. *J Orthop Sci.* 2016; 21(3): 373–80. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.01.007>
- 67 Lee S.W., Kim S.G. Membranes for the guided bone regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2014; 36(6): 239. <https://doi.org/10.14402/jkampr.2014.36.6.239>
- 68 Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.L., Candolfi P., et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(3): 831–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
- 69 Sanz-Garcia A., Oliver-de-la-Cruz J., Mirabet V., et al. Heart valve tissue engineering: how far is the bedside from the bench? *Expert Rev Mol Med.* 2015; 17: e16. <https://doi.org/10.1017/erm.2015.15>
- 70 Atala A., Bauer S.B., Soker S., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006; 367(9518): 1241–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68438-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68438-9)
- 71 Hamilton N.J., Kanani M., Roebuck D.J., et al. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study. *Am J Transplant.* 2015; 15(10): 2750–7. <https://doi.org/10.1111/ajt.13318>
- 72 Struecker B., Hillebrandt K.H., Raschzok N., et al. Implantation of a Tissue-Engineered Neo-Bile Duct in Domestic Pigs. *Eur Surg Res.* 2016; 56(1–2): 61–75. <https://doi.org/10.1159/000441720>
- 58 Chang W.K., Srinivasa S., MacCormick A.D., Hill A.G. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2013; 258(1): 59–65. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182895b8c>
- 59 Creanor S., Barton A., Marchbank A. Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94(4): 227–31. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221590179>
- 60 Hussain S.T. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following vascular surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.015>
- 61 de Bruin A.F., Gosselink M.P., van der Harst E. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis of surgical site infection following gastrointestinal surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.014>
- 62 Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. *Int J Surg.* 2012; 10 Suppl 1: 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.020>
- 63 Narotam P.K., José S., Nathoo N., et al. Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: analysis of a new modified technique. *Spine.* 2004; 29(24): 2861–7. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000148049.69541.ad>
- 64 Silva J.B., Marchese G., Cauduro C., Debiassi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil.* 2017; 36(2): 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.hansur.2016.10.212>
- 65 Pabari A., Yang S.Y., Mosahebi A., Seifalian A.M. Recent advances in artificial nerve conduit design: strategies for the delivery of luminal fillers. *J Control Release.* 2011; 156(1): 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.001>
- 66 Sotome S., Ae K., Okawa A., et al. Efficacy and safety of porous hydroxyapatite/type 1 collagen composite implantation for bone regeneration: a randomized controlled study. *J Orthop Sci.* 2016; 21(3): 373–80. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.01.007>
- 67 Lee S.W., Kim S.G. Membranes for the guided bone regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2014; 36(6): 239. <https://doi.org/10.14402/jkampr.2014.36.6.239>
- 68 Bourguignon T., Bouquiaux-Stablo A.L., Candolfi P., et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(3): 831–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
- 69 Sanz-Garcia A., Oliver-de-la-Cruz J., Mirabet V., et al. Heart valve tissue engineering: how far is the bedside from the bench? *Expert Rev Mol Med.* 2015; 17: e16. <https://doi.org/10.1017/erm.2015.15>
- 70 Atala A., Bauer S.B., Soker S., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006; 367(9518): 1241–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68438-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68438-9)
- 71 Hamilton N.J., Kanani M., Roebuck D.J., et al. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study. *Am J Transplant.* 2015; 15(10): 2750–7. <https://doi.org/10.1111/ajt.13318>
- 72 Struecker B., Hillebrandt K.H., Raschzok N., et al. Implantation of a Tissue-Engineered Neo-Bile Duct in Domestic Pigs. *Eur Surg Res.* 2016; 56(1–2): 61–75. <https://doi.org/10.1159/000441720>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Файзуллин Алексей Леонидович*, младший научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4137-8993>

Шехтер Анатолий Борисович, д-р мед. наук, профессор, заведующий Лабораторией экспериментальной морфологии Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-9442>

Истранов Леонид Прокофьевич, д-р фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-0441>

Истранова Елена Викторовна, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-9884>

Руденко Татьяна Георгиевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-4494>

Гуллер Анна Евгеньевна, старший научный сотрудник Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8866-9838>

Абоянц Рубен Карпетович, канд. мед. наук, инженер Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2531-4095>

Тимашев Петр Сергеевич, д-р хим. наук, директор Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>

Бутнару Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе и общественным связям ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Alexey L. Fayzullin*, Junior research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4137-8993>

Anatoly B. Shekhter, Professor, MD, PhD, DMSc, Head of the Laboratory of experimental morphology, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3220-9442>

Leonid P. Istranov, Professor, PhD, DSc, Principal research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-0441>

Elena V. Istranova, PhD, Leading research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5433-9884>

Tatyana G. Rudenko, MD, PhD, Leading research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-4494>

Anna E. Guller, PhD, Senior research fellow, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8866-9838>

Ruben K. Aboyants, MD, PhD, engineer, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2531-4095>

Petr S. Timashev, PhD, DSc, Director, Institute for Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>

Denis V. Butnaru, MD, PhD, Vice-rector for Research and Public Relations, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.3-06:616.12-008.46

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.71-77>

Перипартальная кардиомиопатия: клиническое наблюдение

Ю.В. Ильина^{1,*}, Т.А. Федорова¹, Н.В. Лошиц², В.В. Ванхин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина
Департамента здравоохранения г. Москвы»
2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Перипартальная кардиомиопатия (КМП) — редкая причина развития сердечной недостаточности (СН) у здоровых женщин во время беременности и в течение 5 месяцев после родов.

Описание случая. У пациентки 33 лет, уроженки Таджикистана, на 35-й нед. третьей беременности впервые появились одышка и отеки нижних конечностей. Родоразрешение на 39-й неделе кесаревым сечением. Симптомы прогрессировали в течение 3 мес. после родоразрешения: появились гепатомегалия, асцит и гидроторакс. По данным эхокардиографии выявлена дилатация камер сердца, фракция выброса левого желудочка — 26%, диффузный гипокинез. Установлен диагноз перипартальной КМП, осложнившейся хронической СН IIБ, IV функциональный класс. Назначены периндоприл, бисопролол, спиронолактон, фуросемид, бромокриптин, гепарин. В течение 12 дней лечения проявления СН значительно уменьшились.

Обсуждение. Перипартальная КМП является диагнозом исключения. В клиническом наблюдении отсутствовали данные за миокардит, дилатационную и ишемическую КМП. Факторами риска развития перипартальной КМП служили: возраст старше 30 лет, повторные роды, преэклампсия. Правильность диагноза подтверждается и несомненным эффектом предпринятой терапии хронической СН с включением бромокриптина.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия беременных, кардиомегалия.

Рубрики MeSH:

БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ — ДИАГНОСТИКА

БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ — ТЕРАПИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — ДИАГНОСТИКА

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — ТЕРАПИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — ЭТИОЛОГИЯ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Для цитирования: Ильина Ю.В., Федорова Т.А., Лошиц Н.В., Ванхин В.В. Перипартальная кардиомиопатия (клиническое наблюдение). Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 71–77. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.71-77>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ильина Юлия Валентиновна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (495) 623-13-76

E-mail: ilinyayuli@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 10.05.2020

Статья принята к печати: 04.08.2020

Дата публикации: 31.08.2020

Peripartum cardiomyopathy (clinical case)

Yulia V. Ilina^{1,*}, Tatiana A. Fedorova¹, Natalia V. Loshchits², Vera V. Vanhin¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Moscow city clinical hospital named after S. P. Botkin of the Department of health of the City of Moscow
5, 2nd Botkinskiy travel, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Introduction. Peripartum cardiomyopathy (PPKMP) is a rare cause of heart failure (CHF) in healthy women during pregnancy and within 5 months after delivery.

Case report. A 33-year-old female patient, a native of Tajikistan, first developed shortness of breath and edema of the lower extremities at the 35th week of her third pregnancy. Cesarean section was performed at 39 weeks. Symptoms progressed within 3 months of the postpartum period, hepatomegaly, ascites and hydrothorax appeared. Echocardiography revealed heart chambers dilation, reduced left ventricular ejection fraction (26%), diffuse hypokinesis. The diagnosis of PPCM was established. Perindopril, bisoprolol, spironolactone, furosemide, bromocriptine, heparin were prescribed. The severity of HF symptoms decreased significantly during 12 days of treatment.

Discussion. PPCM is a diagnosis of exclusion. Myocarditis, dilated and ischemic cardiomyopathy were considered in the differential diagnosis. The factors associated with increased risk of PPCM were age over 30 years, multiparity, preeclampsia. The clinical effect of bromocriptine confirms the diagnosis.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, idiopathic cardiomyopathy, heart failure, pregnancy-associated cardiomyopathy, cardiomegaly

MeSH terms:

PREGNANCY COMPLICATIONS, CARDIOVASCULAR — DIAGNOSIS

PREGNANCY COMPLICATIONS, CARDIOVASCULAR — THERAPY

HEART FAILURE — DIAGNOSIS

HEART FAILURE — THERAPY

HEART FAILURE — ETIOLOGY

CASE REPORT

For citation: Ilina Yu.V., Fedorova T.A., Loshchits N.V., Vanhin V.V. Peripartum cardiomyopathy (clinical case). Sechenov Medical Journal. 2020; 11(1): 71–77. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.71-77>

CONTACT INFORMATION:

Yulia V. Ilina, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (495) 623-13-76

E-mail: ilinayuli@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 10.05.2020

The article approved for publication: 04.08.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

АД — артериальное давление

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

КМП — кардиомиопатия

ЛЖ — левый желудочек

СН — сердечная недостаточность

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВ — фракция выброса

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭхоКГ — эхокардиография

Перипартальная кардиомиопатия (КМП) — редкое заболевание миокарда, ассоциированное с поздними сроками беременности и ранним послеродовым периодом. Сердечная недостаточность (СН) вследствие перипартальной КМП при беременности впервые описана в 1937 году [1]. Частота встречаемости отличается в различных странах: от 1 случая на 3000–4000 в США до 1 на 100 родов в Нигерии [2]. Согласно определению Европейского общества кардиологов, перипартальная КМП — не наследственная, не семейная форма дилатационной КМП, связанная с беременностью. Критериями диагностики данной патологии служат:

- 1) развитие СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов;
- 2) неясность причин СН;
- 3) отсутствие диагностированного заболевания сердца более чем за 1 мес до родов;
- 4) признаки нарушения функции левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) со снижением фракции выброса (ФВ) [3].

К факторам риска относят возраст женщин: старше 30 лет или беременность в подростковом возрасте; повторные роды; преэклампсию; анемию и применение токолитической терапии.

В патогенезе заболевания предполагают влияние воспаления, аутоиммунных нарушений, а также негативное воздействие пролактина. В ряде исследований определяли повышенный уровень С-реактивного белка, гамма-интерферона, интерлейкина-6, растворимого белка Fas/APO-1 [4–7]. Возможно, что вирусная инфекция имеет определенное значение в развитии данной патологии [8]. Есть данные о важной роли аутоиммунного ответа в патогенезе перипартальной КМП. У большинства пациенток с перипартальной КМП установлены высокие титры антител к миокардиальным белкам [9]. В отличие от дилатационной, при перипартальной КМП обнаруживают высокие титры антител к тяжелым цепям миозина [10], коррелирующие с клинической картиной и функциональным классом хронической СН (ХСН).

Helfiker-Kleiner и соавт. [4, 11] считают, что ключевую роль в патогенезе заболевания играет пролактин, который в условиях повышенного окислительного стресса в миокарде расщепляется до фрагмента 16 кДа и вызывает мощное эндотелиальное повреждение и дисфункцию миокарда.

Терапия заболевания имеет свои особенности и зависит от времени развития (во время беременности или после родов). Во время беременности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) противопоказаны. До родов рекомендуют гидралазин и пролонгированные нитраты. Диуретики в этот период используют с осторожностью, так как они снижают кровоток в плаценте. В период беременности можно рекомендовать метопролол, суцинат или бисопролол. При необходимости в случае

ФВ ЛЖ менее 30%, развития фибрилляции предсердий, наличия тромба в полости ЛЖ назначают нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины.

Во время лактации могут быть использованы эналаприл и каптоприл, спиронолактон.

С целью блокады секреции пролактина для устранения неблагоприятного влияния пролактина 16 кДа применяют бромокриптин [12]. Препарат увеличивает ударный объем ЛЖ и уменьшает давление наполнения ЛЖ. Присоединение к терапии бромокриптина улучшает ФВ ЛЖ и способствует клиническому восстановлению при перипартальной КМП [12–14]. Лечение бромокриптином должно сопровождаться назначением гепарина в профилактических дозах в связи с имеющимися сообщениями о развитии инфаркта миокарда у пациенток, принимавших препарат с целью прекращения лактации.

Перипартальную КМП сложно диагностировать в силу схожести проявлений СН в последний месяц беременности с проявлениями преэклампсии, миокардита. Несвоевременность диагностики перипартальной КМП в значительной мере связана с недостаточной информированностью врачей об этой редкой патологии (рис.).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Женщина 33 лет, постоянно проживает в Таджикистане. В анамнезе две беременности без осложнений. Текущая беременность — третья, протекала с ранним тяжелым гестозом; находилась на стационарном лечении. На учете в женской консультации по месту жительства с 8-й недели беременности. Анемии, изменений в биохимическом анализе крови не отмечалось.

С 30 недель беременности — повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., не сопровождавшееся протеинурией. Принимала нифедипин. С 35–36 недель беременности отметила появление одышки при нагрузке, с 38 — могла спать только сидя, появились и стали быстро нарастать отеки нижних конечностей, тяжесть в правом подреберье, увеличился в объеме живот, отмечался выраженный отек передней брюшной стенки. Сохранялось повышение АД, продолжала прием нифедипина, коррекция лечения не проводилась.

На сроке 39–40 недель — 20 ноября 2019 года в связи с преэклампсией (со слов пациентки, медицинская документация не представлена) выполнено кесарево сечение. Ребенок родился доношенный, 7–8 баллов по шкале Апгар. После выписки испытывала выраженную одышку при грудном вскармливании, сохранялась тяжесть в правом подреберье, отеки стоп и голеней.

В начале января 2020 года к вышеперечисленным симптомам присоединился сухой кашель без повышения температуры. В связи с предполагаемой

Перипартальная кардиомиопатия

Peripartum cardiomyopathy

At a Glance

Определение	редкая, не наследственная форма дилатационной кардиомиопатии, ассоциированная с беременностью		
Факторы риска	- возраст <18 лет - повторные роды - анемия - возраст >30 лет - преэклампсия - токолитическая терапия		
Симптомы	СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов		
Диагноз	- фракция выброса левого желудочка <35% - исключение других причин СН		
Лечение		Во время беременности	Во время лактации
	Гидралазин	✓	✓
	Пролонгированные нитраты	✓	✓
	Бета-блокаторы	✓	✓
	Диуретики (с осторожностью)	✓	✓
	Антагонисты альдостерона	противопоказаны	спиронолактон
	Ингибиторы АПФ	противопоказаны	эналаприл и каптоприл
	Гепарин	✓	✓
	Бромокриптин	нет данных	✓
Прогноз	- от полного выздоровления до хронической СН - возможность рецидива при следующих родах		

РИС. Перипартальная кардиомиопатия

FIG. Peripartum cardiomyopathy

инфекцией дыхательных путей участковым врачом назначен амоксициллин; лечение без эффекта. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, выявлены гепатомегалия и асцит. Назначенная терапия фуросемидом (внутривенно 20 мг) и поляризующей смесью (внутривенно) сопровождалась временным положительным эффектом в виде уменьшения отеков.

В марте 2020 года приехала в РФ и обратилась за консультацией в городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина г. Москвы. В связи с выраженными проявлениями СН госпитализирована. При поступлении состояние тяжелое: ортопноэ, акроцианоз, набухание шейных вен, массивные отеки стоп и голеней, отек передней брюшной стенки. Над нижними отделами легких с двух сторон ослабленное везикулярное дыхание, незвучные влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений в покое 26 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 120 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Живот увеличен в размере за счет асцита. Печень +4 см из-под края реберной дуги, умеренно болезненная при пальпации.

В анамнезе не выявлено факторов риска развития ишемической болезни сердца, признаков перенесенного ревматизма, воздействия токсических веществ на миокард. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

Клинический анализ крови — без патологических изменений. В биохимическом анализе: аланиновая трансаминаза — 43 Ед/л (до 31 Ед/л), лактатдегидрогеназа — 624 Ед/л (до 480 Ед/л); билирубин, глюкоза, креатинин, холестерин, триглицериды в пределах референсных значений; тропонин — 0,02 нг/мл (до 0,5 нг/мл).

Суточное холтеровское мониторирование: синусовый ритм с ЧСС от 58 до 118 уд. в мин. Рентгенография органов грудной клетки — легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента. В плевральных полостях слева и больше справа — выпот. Сердце расширено в поперечнике в обе стороны, больше влево, талия сглажена. По данным ЭхоКГ выявлена дилатация левого предсердия до 45×56 мм (норма до 40 мм) и левого желудочка: конечно-диастолический размер — 63 мм (норма до 56), ФВ ЛЖ по Симпсону — 26% (норма более 60%), диффузный гипокинез, значительная митральная регургитация.

В плевральных полостях справа около 700 мл жидкости, слева — около 100 мл.

УЗИ щитовидной железы: размеры не увеличены, в перешейке узел с четкими контурами 6×3 мм. Гормоны щитовидной железы и гипофиза: T_3 свободный — 10,7 пмоль/л (2,76–6,45), T_4 свободный — 23,3 пмоль/л (8,2–24,7), тиреотропный гормон — 0,09 мкМЕ/мл (0,4–4). Антитела к тиреопероксидазе — менее 10 МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину — 1,8 МЕ/мл (0–4). По данным сцинтиграфии щитовидной железы выявлены признаки, характерные для послеродового тиреоидита.

Консультирована эндокринологом: диагноз — послеродовый тиреоидит, субклинический манифестный тиреотоксикоз (код МКБ-10. О 90.5); рекомендован контроль T_4 свободного и тиреотропного гормона через 2 месяца.

Учитывая появление симптомов СН на последнем месяце беременности, отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе, а также любых других причин для развития СН, снижение ФВ ЛЖ менее 35%, наличие факторов риска (возраст старше 30 лет, преэклампсия, повторные роды), установлен диагноз перипартальной КМП (код МКБ-10. О 99.4), осложнившейся ХСН IIБ, IV функциональный класс.

Назначена терапия: периндоприл (2,5 мг), бисопролол (2,5 мг), спиронолактон (50 мг), фуросемид (60 мг внутривенно) с последующим переходом на прием диурера (5 мг внутрь). К стандартной схеме лечения ХСН был присоединен бромокриптин в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Учитывая повышенный риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений на фоне приема бромокриптина, назначен гепарин (5000 Ед 4 раза в день под контролем активированного частичного тромбопластинового времени).

На фоне терапии в течение 12 дней состояние пациентки улучшилось, значительно уменьшились проявления СН, одышка возникала только при значительной физической нагрузке (I функциональный класс), регрессировали гидроторакс, асцит, отеки нижних конечностей. Выписана с рекомендациями продолжить прием бромокриптина 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с введением эноксапарина 40 мг подкожно один раз в день (в течение 2 дней), периндоприла (2,5 мг), бисопролола (2,5 мг), спиронолактона (50 мг), диурера (5 мг) под наблюдением кардиолога, контроль ЭхоКГ через 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перипартальная КМП является диагнозом исключения. При клинических проявлениях с нарастающей СН обсуждается миокардит, дилатационная и ишемическая КМП. В нашем клиническом наблюдении наиболее вероятным представляется диагноз перипартальной КМП, учитывая, что появление и прогрессирование одышки возникло на последнем месяце беременности, имеются факторы риска раз-

вития этой патологии (возраст старше 30 лет, повторные роды, преэклампсия). Правильность диагноза подтверждается и несомненным эффектом предпринятой терапии ХСН с включением бромокриптина.

Следует отметить, что по месту жительства ни на дородовом этапе, ни во время, ни после родов — на протяжении 4 месяцев — диагноз не был установлен и адекватное лечение не назначено, что, вероятно, обусловлено отсутствием специфических проявлений, редкостью перипартальной КМП, а также малой информированностью врачей об этом заболевании. Данная нозология при отсутствии адекватного лечения связана с высоким риском гибели женщины до родов, в родах и в послеродовом периоде.

Существующие в настоящее время рекомендации по ведению пациенток в периоды беременности и лактации исключают ряд традиционных препаратов для лечения ХСН. В частности, во время беременности противопоказаны ингибиторы АПФ; следует с осторожностью применять диуретики, учитывая возможность снижения кровотока в плаценте. Кроме того, с учетом возможной роли пролактина в развитии данной патологии предлагается назначение бромокриптина, который может оказать положительный эффект в лечении перипартальной КМП [15].

В Европейских рекомендациях кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности 2018 года рекомендуют применение бромокриптина 2,5 мг 1 раз в сутки в течение по меньшей мере 1 недели в неосложненных случаях, у тяжелых пациенток с ФВ <25% и/или при кардиогенном шоке проводят длительную терапию по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель, а затем 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель [13]. В представленном случае бромокриптин применялся в течение 12 дней в дозе 2,5 мг 2 раза в день, что было достаточным для достижения клинического эффекта.

Долгосрочный прогноз при перипартальной КМП зависит от степени повреждения миокарда и варьирует от полного восстановления функции до развития ХСН. Важно отметить, что последующие беременности всегда представляют риск рецидива. Женщины, планирующие повторные беременности, должны быть проинформированы об этом и в случае беременности находиться под наблюдением кардиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перипартальная КМП является редкой причиной развития СН в России. Однако, учитывая развитие в настоящее время медицинского туризма, необходимо расширять представления о заболеваниях, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз. Врачи мало информированы об этой патологии; знание симптоматики и особенностей терапии важно для своевременной диагностики, лечения, что позволяет улучшить прогноз или добиться выздоровления пациенток.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Ильина внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Т.А. Федорова внесла существенный вклад в написание статьи. Н.В. Лоциц и В.В. Ванхин принимали участие в лечении пациентки, описании клинического наблюдения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yulia V. Ilina developed the concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Tatiana A. Fedorova made a significant contribution to the writing of the article. Natalia V. Loshchits, and Vera V. Vankhin took part in the treatment of the patient, describing the clinical case.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gouley B.A., McMillan T.M., Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the peripartum. *American Journal of the Medical Sciences*. 1937; 19: 185–99.
- Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Mebazaa A., et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16(5): 583–91. <https://doi.org/10.1002/ejhf.68> PMID: 24591060
- 2018 ЕОК Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 6: 151–228. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-151-228>
- Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E., et al. Cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007; 128(3): 589–600. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036> PMID: 17289576
- Sliwa K., Forster O., Libhaber E., et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006; 27(4): 441–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi481> PMID: 16143707
- Forster O., Hilfiker-Kleiner D., Ansari A.A., et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(9): 861–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.005> PMID: 18768352
- Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A., et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(3): 701–5. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00624-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00624-5) PMID: 10716473
- Sliwa K., Forster O., Tibazarwa K., et al. Long-term outcome of peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *Int J Cardiol*. 2011; 47(2): 202–8. Published online ahead of print 12 September 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.022> PMID: 19751951
- Haghikia A., Kaya Z., Schwab J., et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015; 110(6): 60. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0517-2> PMID: 26519371
- Warraich R.S., Sliwa K., Damasceno A., et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2005; 150(2): 263–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.008> PMID: 16086928
- Gouley B.A., McMillan T.M., Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the peripartum. *American Journal of the Medical Sciences*. 1937; 19: 185–99.
- Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Mebazaa A., et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16(5): 583–91. <https://doi.org/10.1002/ejhf.68> PMID: 24591060
- 2018 EOK Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu serdechno-sosudistyykh zabolevaniy vo vremya beremennosti. [2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy] *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 6: 151–228 (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-151-228>
- Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E., et al. Cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007; 128(3): 589–600. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036> PMID: 17289576
- Sliwa K., Forster O., Libhaber E., et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006; 27(4): 441–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi481> PMID: 16143707
- Forster O., Hilfiker-Kleiner D., Ansari A.A., et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(9): 861–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.005> PMID: 18768352
- Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A., et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(3): 701–5. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00624-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00624-5) PMID: 10716473
- Sliwa K., Forster O., Tibazarwa K., et al. Long-term outcome of peripartum cardiomyopathy in a population with high seropositivity for human immunodeficiency virus. *Int J Cardiol*. 2011; 47(2): 202–8. Published online ahead of print 12 September 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.022> PMID: 19751951
- Haghikia A., Kaya Z., Schwab J., et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015; 110(6): 60. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0517-2> PMID: 26519371
- Warraich R.S., Sliwa K., Damasceno A., et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2005; 150(2): 263–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.008> PMID: 16086928

- 11 Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 767–78. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq120>
- 12 Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K., et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: A proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010; 121(13): 1465–73. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496> PMID: 20308616
- 13 Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D., et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38(35): 2671–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355> PMID: 28934837
- 14 Haghikia A., Podewski E., Berliner D., et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(11): 911–7. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0869-5> PMID: 26026286
- 15 Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M., et al. JACC State-of-the-Art Review. Peripartum Cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol* 2020; 75(2): 207–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
- 11 Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 767–78. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq120>
- 12 Sliwa K., Blauwet L., Tibazarwa K., et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: A proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010; 121(13): 1465–73. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901496> PMID: 20308616
- 13 Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D., et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017; 38(35): 2671–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355> PMID: 28934837
- 14 Haghikia A., Podewski E., Berliner D., et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104(11): 911–7. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0869-5> PMID: 26026286
- 15 Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M., et al. JACC State-of-the-Art Review. Peripartum Cardiomyopathy. *Am Coll Cardiol* 2020; 75(2): 207–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ильина Юлия Валентиновна*, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <http://orcid/0000-0003-2455-2304>

Федорова Татьяна Алексеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <http://orcid/0000-0003-1762-6934>

Лощиц Наталья Вячеславовна, заведующая терапевтическим отделением № 2 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.
ORCID: <http://orcid/0000-0002-9481-2346>

Ванхин Вера Владимировна, клинический ординатор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4792-8079>

Yulia V. Iliina*, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid/0000-0003-2455-2304>

Tatiana A. Fedorova, MD, PhD, DMSc, Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid/0000-0003-1762-6934>

Natalia V. Loshchits, Head, Therapy Department № 2, Hospital named after S. P. Botkin, Moscow.
ORCID: <http://orcid/0000-0002-9481-2346>

Vera V. Vankhin, clinical resident, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4792-8079>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Area with horizontal dashed lines for notes.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)