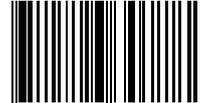


ISSN 2226-3071



9 77226 30782 >

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

# КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

*№ 1 (33) 2022*



**THE HOSPITAL**

THEORETICAL AND PRACTICAL

JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ОКРУЖНОЙ  
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР им. Л. Г. СОКОЛОВА**  
Федерального медико-биологического агентства



**Крупнейший многопрофильный больнично-поликлинический комплекс**  
**Высочайший уровень организации лечебного процесса**  
**Отличная материально-техническая база**

- Поликлинический комплекс, обслуживающий более 1500 пациентов в день.
- Стационар с палатами комфортного пребывания.
- Широкий перечень хирургической помощи по направлениям: общая хирургия, хирургия печени и желчевыводящих путей, урология, гинекология, проктология, сосудистая хирургия, ангиокардиопластика, офтальмология, оториноларингология, хирургия мягких тканей, пластическая и реконструктивная хирургия, хирургическая косметология, нейрохирургия, травматология, челюстно-лицевая хирургия, хирургия эндокринной системы.
- Новейшие методы лечения онкологических заболеваний.
- Более 1000 операций на открытом сердце по современным методикам.
- Экстренная хирургия 24 часа в сутки.
- Лапароскопические и эндоскопические операции.
- Клиническая лаборатория со службой экспресс-диагностики, иммунологическая лаборатория, лаборатория бактериологических и вирусологических исследований.
- Функциональная и ультразвуковая диагностика на современном оборудовании экспертного класса.
- Квалифицированная помощь при общетерапевтической патологии, заболеваниях внутренних органов, сердца, в том числе инфаркте миокарда, неврологических и дерматологических заболеваниях.
- Высокотехнологичная медицинская помощь в рамках национальной программы «Здоровье» по брахитерапии, кохлеарной имплантации, торакальной хирургии, эндокринологии, офтальмологии, ЭКО.
- Весь спектр методик МРТ, одномоментные исследования всего тела с большим пространственным разрешением.
- Новейшая гамма-камера (радионуклидные исследования) с широким диапазоном режимов – динамическим, статическим, томографическим, сканирование скелета пациента.
- Лидирующие позиции в исследованиях методом эндоскопической ультразвукографии (ЭндоУЗИ).
- Исследования желудочно-кишечного тракта с помощью видеокапсулы – миниатюрной камеры-компьютера.
- Собственная служба скорой медицинской помощи.
- Специальные программы обследования в максимально короткий срок на базе приемного отделения.

194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4  
**Единый информационно-справочный центр**  
**(812) 363-1-122**  
**www.med122.com**

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального медико-биологического агентства.**

**УЧРЕДИТЕЛЬ** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** – Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор Я. А. Накатис.

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ** – руководитель ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор В. И. Скворцова.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ** – президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ю. В. Лобзин.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА** – советник медицинского директора по диагностическим службам ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор С. В. Кузнецов.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН С. С. Алексанин; доктор медицинских наук,

**THE HOSPITAL – THEORETICAL AND PRACTICAL JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY.**

**FOUNDER** – Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency.

**EDITOR-IN-CHIEF** – Honorary President of the Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Honored Doctor of Russia, MD, Prof. Ya. A. Nakatis.

**CHIEF SCIENTIFIC ADVISER** – Head of the Federal Medical and Biological Agency, Corresponding Member of RAS, MD, Prof. V. I. Skvortsova.

**CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD** – President of the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Academician of RAS, MD, Prof. Yu. V. Lobzin.

**CHAIRMAN OF THE EDITORIAL COUNCIL** – Adviser to the Chief Medical Officer for Diagnostic Services of the Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, MD, Prof. S. V. Kuznetsov.

№ 1 (33) 2022 г.

профессор, академик РАН С. Ф. Багненко; доктор медицинских наук, профессор В. Р. Рембовский; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН А. С. Симбирцев; доктор медицинских наук, профессор Р. М. Тихилов; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН В. Х. Хавинсон; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Г. Г. Хубулава; доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Ю. К. Янов.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** доктор медицинских наук В. П. Акимов; доктор медицинских наук, профессор В. Ф. Беженарь; доктор медицинских наук Н. П. Ванчакова; доктор медицинских наук, профессор А. И. Горелов; доктор медицинских наук, профессор С. И. Горелов; доктор медицинских наук, профессор В. С. Гуревич; доктор медицинских наук А. В. Дячук; доктор медицинских наук А. П. Ельчанинов; доктор медицинских наук, профессор В. А. Кашенко; доктор медицинских наук С. О. Мазуренко; доктор медицинских наук, профессор Р. В. Орлова; доктор медицинских наук А. А. Пайвин; доктор медицинских наук В. Г. Пищик; доктор медицинских наук, профессор В. А. Ратников; доктор медицинских наук, профессор В. К. Рыжков; доктор медицинских наук, профессор Н. Ю. Семиголовский; доктор медицинских наук Л. А. Строкова; доктор медицинских наук, профессор Ю. С. Титков; доктор медицинских наук, профессор В. Л. Филиппов.

**РЕДАКТОР** – А. Е. Василевская.

**КОРРЕКТОР** – П. И. Сидорова.

**EDITORIAL BOARD** – MD, Prof., Corresponding Member of RAS S. S. Aleksanin; MD, Prof., Academician of RAS S. F. Bagnenko; MD, Prof., Corresponding Member of RAS V. Kh. Khavinson; MD, Prof., Academician of RAS G. G. Khubulava; MD, Prof. V. R. Rembovskii; MD, Prof., Corresponding Member of RAS A. S. Simbirtsev; MD, Prof. R. M. Tikhilov; MD, Prof., Academician of RAS Yu. K. Yanov.

**EDITORIAL COUNCIL** – MD V. P. Akimov; MD, Prof. V. F. Bezhenar; MDA V. Dyachuk; MDA P. Elchaninov; MD, Prof. V. L. Filippov; MD, Prof. A. I. Gorelov; MD, Prof. S. I. Gorelov; MD, Prof. V. S. Gurevich; MD, Prof. V. A. Kashchenko; MD S. O. Mazurenko; MD, Prof. R. V. Orlova; MD A. A. Payvin; MD V. G. Pishchik; MD, Prof. V. A. Ratnikov; MD, Prof. V. K. Ryzhkov; MD, Prof. N. Yu. Semigolovskii; MD L. A. Strokova; MD, Prof. Yu. S. Titkov; MD N. P. Vanchakova.

**EDITOR** – A. E. Vasilevskaya.

**CORRECTOR** – P. I. Sidorova.

Журнал «Клиническая больница» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-81135 от 17 мая 2021 г. Издается ежеквартально. Тираж 200 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства.

Адрес редакции: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4., тел./факс (812) 559-9724, e-mail: panacea@med122.com. Обложка: Владимир Золотухин «Левитация».

Изготовлено в ООО «БМН», 197229, г. Санкт-Петербург, МО «Лакhta-Ольгино», ул. Новая, д. 51, к. 10, пом. 54, тел. +7 (921) 942-82-23. Отдано в печать 22.08.2022.

Номер заказа № 03175-22 от 22.08.2022 года.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Накатис Я. А., Юрков А. Ю., Усков А. Е.,  
Шустова Т. И., Начаров П. В.**

СОСТОЯНИЕ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКИМИ ДВУСТОРОННИМИ  
ПАРАЛИТИЧЕСКИМИ СТЕНОЗАМИ ГОРТАНИ ПОСЛЕ  
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАРИНГОПЛАСТИКИ ..... 5

**Данилин О. С., Кубачев К. Г., Хромов В. В.**

ОЦЕНКА ЗАМЫКАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАЛЛОРИ –  
ВЕЙССА ..... 11

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Семенова Т. С., Мазуренко С. О.**

FRAX: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ИНСТРУМЕНТА  
ОЦЕНКИ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ И ПРОБЛЕМЫ ЕГО  
ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ... 16

**Мелехин А. И.**

ПРОБЛЕМНО ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ЛИЧНОСТНЫЙ  
ТИП: МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ СУБЪЕКТИВНОГО  
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ШУМА В УШАХ ..... 20

**Семиголовский Н. Ю., Симутис И. С.**

ПАНЕГИРИК КЛОНИДИНУ (КЛОФЕЛИНУ) ..... 27

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Шелеско Е. В., Черникова Н. А., Доронина В. А.,  
Зинкевич Д. Н., Охлопков В. А., Кравчук А. Д.**

СПОНТАННАЯ НАЗАЛЬНАЯ ЛИКВОРЕЯ КАК  
ОСЛОЖНЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ  
ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ..... 33

## CLINICAL STUDIES

**Nakatis Ya. A., Yurkov A. Yu., Uskov A. E.,  
Shustova T. I., Nacharov P. V.**

VOCAL FUNCTION CONDITION AFTER  
THE SURGICAL LARYNGOPLASTY FOR PATIENTS  
WHO SUFFER FROM BILATERAL PARALYTIC  
LARYNGEAL STENOSIS ..... 5

**Danilin O. S., Kubachev K. G., Chromov V. V.**

ASSESSMENT OF THE CLOSURE FUNCTION  
THE CARDIA IN PATIENTS WITH MALLORI –  
WEISS SYNDROME ..... 11

## SCIENTIFIC REVIEWS AND LECTURES

**Semenova T. S., Mazurenko S. O.**

FRAX: THE HISTORY OF THE CREATION  
OF THE FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL  
AND THE PROBLEMS OF ITS APPLICATION  
IN CLINICAL PRACTICE ..... 16

**Melekhin A. I.**

PROBLEM-ORIENTED PERSONALITY TYPE:  
A MARKER OF THE RISK OF DEVELOPING  
SUBJECTIVE IDIOPATHIC TINNITUS ..... 20

**Semigolovskii N. Yu., Simutis I. S.**

PANEGYRIC TO CLONIDINE (CLOPHELIN) ..... 27

## CASE REPORT

**Shelesko E. V., Chernikova N. A., Doronina V. A.,  
Zinkevich D. N., Okhlopov V. A., Kravchuk A. D.**

SPONTANEOUS NASAL LIQUORRHEA  
AS A COMPLICATION OF POLYCYSTIC OVARY  
SYNDROME. CASE REPORT ..... 33

УДК 616.22-007.271-009.11-031.5-036.12

# СОСТОЯНИЕ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДВУСТОРОННИМИ ПАРАЛИТИЧЕСКИМИ СТЕНОЗАМИ ГОРТАНИ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАРИНГОПЛАСТИКИ

<sup>1</sup>Я. А. Накатис, <sup>1</sup>А. Ю. Юрков, <sup>2</sup>А. Е. Усков, <sup>2</sup>Т. И. Шустова, <sup>2</sup>П. В. Начаров  
<sup>1</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России  
<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России

<sup>1</sup>Ya. A. Nakatis, <sup>1</sup>A. Yu. Yurkov, <sup>2</sup>A. E. Uskov, <sup>2</sup>T. I. Shustova, <sup>2</sup>P. V. Nacharov

## VOCAL FUNCTION CONDITION AFTER THE SURGICAL LARYNGOPLASTY FOR PATIENTS WHO SUFFER FROM BILATERAL PARALYTIC LARYNGEAL STENOSIS

<sup>1</sup>Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency  
<sup>2</sup>Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of Russia

**РЕФЕРАТ.** Данное исследование представляет анализ и оценку голосовой функции пациентов с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани в процессе хирургической реабилитации. Проведено исследование функции голосообразования методом акустического анализа голоса до и после оперативного лечения в отдаленный послеоперационный период. Состояние голосовой функции оценивали по показателям, характеризующим частоту и амплитуду звуковой волны, а также соотношение шумовых и гармонических компонентов в спектре гласного звука. В работе показано, что оперативное лечение данного заболевания наиболее эффективным на сегодняшний день хирургическим методом (эндоскопической ларингопластикой) приводит к ухудшению фонаторной функции пациентов, а комплекс реабилитационных мероприятий, включающих фонопедическую коррекцию голоса – к оптимизации результатов оперативного вмешательства. Выделены наиболее чувствительные показатели акустического анализа голоса (PPQ, APQ, Shim, NHR) при его оценке в процессе хирургического лечения. Они показывают тенденцию приближения к норме после фонопедической реабилитации. Наиболее значимым является показатель NHR, указывающий на отсутствие нормального смыкания голосовых складок при операциях по восстановлению дыхания за счет расширения межскладкового пространства. Указанные акустические показатели целесообразно использовать для оценки состояния голосовой функции в процессах хирургической и фонопедической реабилитации больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** голосовая функция, акустический анализ голоса, паралитический стеноз гортани.

**SUMMARY.** This study provides an analysis and evaluation of the voice function of patients with chronic bilateral paralytic stenosis of the larynx during surgical rehabilitation. The study of the function of voice formation by acoustic analysis of voice before and after surgical treatment in the remote postoperative period was carried out. The state of voice function was assessed by the indicators that characterize the frequency and amplitude of sound waves, as well as the ratio of noise and harmonic components in the spectrum of vowel sound. The work shows that the surgical method of the most effective to date (endoscopic laryngoplasty) leads to the deterioration of the phonator function of patients, and a set of rehabilitation measures, including phonopedic voice correction – to optimize the results of surgery. The most sensitive indicators of acoustic voice analysis (PP, AP, Shim, NHR) have been highlighted when assessing it during surgical treatment. They show a tendency to approach the norm after this treatment. The most significant indicator is NHR, indicating the absence of normal locking of voice folds in operations to restore breathing due to the expansion of inter-warehouse space. These acoustic indicators should be used to assess the state of voice function in the surgical and phonopedic rehabilitation of patients.

**KEY WORDS:** voice function, acoustic voice analysis, paralytic stenosis of the larynx.

### Введение

Проблема хирургической реабилитации больных с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани является одной из наиболее актуальных в современной оториноларингологии. По данным литературы, до 15% хирургических вмешательств на шее со-

провожаются развитием осложнений в виде паралича или пареза гортани с вовлечением в процесс голосовых складок, что приводит к разнообразным нарушениям голоса [5]. При этом установлено, что в условиях парамедианной фиксации голосовых складок эти нарушения отличаются незначительной выраженностью,

хотя голосовая щель становится резко суженной и составляет до 2–3 мм в ее задней трети. Функция дыхания, напротив, существенно нарушается. В связи с дыхательной недостаточностью часто требуется проведение плановой или срочной трахеостомии [14]. В то же время двусторонние парезы (параличи) с интермеданным положением голосовых складок сопровождаются существенным нарушением голосовой функции. При этом просвет голосовой щели достаточно широк для осуществления адекватного дыхания, и симптомов стеноза не наблюдается [1, 19]. Двусторонние нарушения подвижности голосовых складок с фиксацией их в боковой (латеральной) позиции сопровождаются выраженной потерей голоса (афонией) и нарушением защитной функции гортани, что вызывает поперхивание за счет попадания частиц пищевых продуктов в нижние дыхательные пути и развитие в них хронических воспалительных процессов [6, 16]. Все это приводит к нарушению системы коммуникаций и снижению качества жизни больных. У них осложнена «социальная адаптация», а в ряде случаев теряется и профессиональное мастерство [7, 13, 15, 17].

На современном этапе наиболее эффективным методом лечения хронических паралитических стенозов гортани является хирургический, предназначенный для устранения обструкции дыхательных путей и улучшения фонаторной функции и функции глотания [2, 11]. Важно отметить, что в результате ряда оперативных вмешательств на гортани (различные варианты резекции голосовых складок и черпаловидных хрящей) происходит механическое расширение межскладкового отдела гортани, позволяющее восстановить или улучшить дыхание, но ухудшающее голосовую функцию. В таких случаях требуется осуществлять фонопедическую реабилитацию пациентов, для того чтобы оптимизировать результаты операции, направленной на восстановление не только дыхательной, но и голосовой функций.

В настоящее время для оценки результатов операции и фонопедической реабилитации больных с патологическими процессами в гортани используется методика акустического анализа голоса [3, 4, 10, 12]. Она позволяет количественно оценить состояние голосовой функции и является актуальной при хронических паралитических стенозах гортани [8, 9, 18]. В работе Ю. Ю. Подкопаевой для лечения больных с хроническими стенозами в голосовом отделе гортани паралитической этиологии применялся диодный лазер и проводился акустический анализ голоса до и после оперативных вмешательств. Автором указано на значительное ухудшение голоса после операции, когда все показатели его акустического анализа в 3–5 раз превышали дооперационное значение [7].

Аналогичных исследований при операциях с помощью «холодного» инструментария не проводилось.

#### **Цель исследования**

Акустический анализ голоса у пациентов с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани после эндоскопической ларингопластики с применением «холодного» инструментария.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 15 женщин в возрасте от 44 до 65 лет с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани в I–II стадии стеноза (компенсированный и субкомпенсированный) до оперативного лечения в клинике ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России и 12 из них спустя 6 месяцев – 3 года после операции. Все пациенты были без трахеостомы. Сроки заболевания составляли от 1 года до 18 лет. Диагноз основывался на анализе жалоб пациентов, анамнезе заболевания, данных стандартного оториноларингологического обследования, результатов видеоэндоларингоскопии и видеоэндоларингостробоскопии гортани. Во всех указанных случаях причиной заболевания были операции на щитовидной железе, приведшие к повреждению возвратных нервов гортани.

Методика оперативного лечения (эндоскопическая ларингопластика) заключалась в односторонней хордоаритеноидотомии с применением «холодного» инструментария по методике Kleinsasser в собственной модификации. Производился продольный разрез слизистой оболочки по верхней поверхности голосовой складки с переходом на черпаловидный хрящ. Под слизистой оболочкой резецировали задние отделы щиточерпаловидной мышцы и часть черпаловидного хряща, на разрез накладывались два латерализующих складку шва. Операции выполняли при прямой опорной микроларингоскопии в условиях общей анестезии. Такая оперативная методика позволяет избегать проведения превентивной трахеостомии.

Методика акустического анализа голоса состояла в следующем: сначала записывали голос пациента, который называл имя, отчество, фамилию, год рождения и дату, а далее произносил протяжно гласный звук «а». Для обработки голоса использовали аппаратно-программный комплекс Multi-Speech (версия 3700), предназначенный для записи, воспроизведения и анализа акустического сигнала. Выбирали один из вариантов программного обеспечения Multi-Speech – Multi-Dimensional Voice Program. Программа автоматически вычисляла следующие параметры:

- среднее значение частоты основного тона (ЧОТ) ( $F_0$ );
- самое низкое значение ЧОТ ( $F_{lo}$ );
- самое высокое значение ЧОТ ( $F_{hi}$ );
- относительная оценка изменения высоты от периода к периоду в пределах анализируемого образца с коэффициентом сглаживания в 5 периодов (PPQ);
- относительная оценка изменения размаха амплитуды от периода к периоду в пределах анализируемого образца с коэффициентом сглаживания в 11 периодов (APQ);
- относительная оценка изменения высоты от периода к периоду в пределах анализируемого образца ( $Jitt$ );
- относительная оценка изменения амплитуды от периода к периоду (краткосрочный период) в пределах анализируемого образца ( $Shim$ );
- среднее отношение негармонической спектральной энергии в диапазоне 70–4200 Гц к гармонической спектральной энергии в пределах 70–4200 Гц (NHR);
- отношение спектральной негармонической высокой энергии в пределах 1800–5800 Гц к спектральной гармонической энергии в пределах 70–4200 Гц, полученное в одинарном 1024-точечном блоке сигнала, где влияние изменений частоты и амплитуды, голосовых пауз и субгармонических компонентов минимально (VTI) – измеряет относительный энергетический уровень высокочастотного шума;
- относительное стандартное отклонение ЧОТ ( $F_0$ ), вычисленное от периода к периоду ( $VF_0$ );
- относительное стандартное отклонение размаха амплитуды, вычисленное от периода к периоду ( $VAm$ ) – отражает изменения амплитуды в долгосрочном периоде в пределах анализируемого образца.

После обработки записи на экране монитора автоматически появлялись несколько окон с диаграммами и оцениваемыми параметрами. Основное окно отчета содержало радиальную диаграмму, отражающую значения всех расчетных величин, их пороговые (нормативные) значения и индивидуальный профиль голоса конкретного пациента. По индивидуальному профилю больного оценивали отклонения в состоянии голосовой функции. Если индивидуальный профиль выходил за рамки круга нормативных значений, то проводили более детальный анализ отклоняющегося параметра. С помощью статистической программы обрабатывали изучаемые характеристики голоса, вычисляли их среднее значение и статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Каждая запись больного оформлялась в виде протокола.

### Результаты исследования

Основной жалобой больных до проведения оперативного лечения являлось затруднение ды-

хания при физических нагрузках (обычная ходьба, работа по дому и др.). Кроме того, их беспокоила повышенная утомляемость голоса и охриплость различной степени выраженности. Некоторые пациенты отмечали першение, ощущение сухости в глотке, поперхивание при приеме пищи и жидкости. При сборе анамнеза было выяснено, что многие из них страдали такими хроническими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический бронхит. У всех больных при видеозендоскопической ларингоскопии слизистая оболочка гортани была розового, а слизистая оболочка голосовых складок – светло-серого цвета. Голосовые складки были неподвижными и находились в парамедианном положении. Голосовая щель на вдохе имела треугольную форму, расстояние между складками в задней трети составляло от 1,5 до 2,5 мм. Слизистая волна и амплитуда колебаний голосовых складок были незначительными. В 43% случаев амплитуда колебаний была асимметричной, фаза контакта укороченной.

Состояние голосовой функции оценивали по показателям, характеризующим частоту и амплитуду звуковой волны, а также соотношение шумовых и гармонических компонентов в спектре гласного звука. У 2 пациенток определить показатели не удалось, что, возможно, связано с отсутствием смыкания голосовых складок в переднем отделе и отсутствием компенсаторной активности вестибулярных складок. Результаты акустического анализа голоса пациентов до хирургической реабилитации представлены в таблице 1.

После устранения дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде все пациенты продолжали жаловаться на состояние голоса, многих больных продолжало беспокоить поперхивание при приеме жидкости и пищи. При видеозендоскопии слизистая оболочка гортани была розового, а слизистая оболочка голосовых складок – светло-серого цвета. Голосовые складки оставались неподвижными. Прооперированная складка была истончена в задних отделах и находилась в латеральном положении. В 40% случаев при фонации отмечалась гиперфункция вестибулярной складки на стороне оперативного вмешательства, и у такого же количества больных (40%) – на обеих сторонах. Голосовая щель на вдохе имела треугольную форму, расстояние между складками в задней трети составляло около 5–8 мм. В некоторых случаях, когда гиперфункция вестибулярных складок была слабо выраженной, обнаружены малая асимметричная амплитуда их колебаний и малая слизистая волна. На прооперированной складке эти симптомы были зафиксированы только в передней ее половине. Смыкание голосовых складок было отмечено только в передних отделах. В 3 случаях был проведен акустический анализ

Таблица 1

**Результаты акустического анализа голосов пациентов до и после реабилитационных мероприятий при фонации звука «а»**

Показатели	Норма	До операции, N = 13	После операции, N = 13	После фонопедической реабилитации, N = 3
Частота о. т. MFo(Hz)	241,080 + 25,11	237,392 + 63,0	182,0 + 20,84	201,43 + 21,3
Fhi (Hz)	252,724 + 26,57	317,332 + 11,0	251,73 + 29,53	250,72 + 33,1*
Flo (Hz)	234,861 + 28,97	155,639 + 62,0	115,17 + 40,15	156,84 + 47,7
PPQ (%)	0,366 + 0,21	2,135 + 0,2	3,93 + 0,03	1,37 + 0,05
APQ (%)	1,397 + 0,53	6,04 + 2,3	9,82 + 0,36	5,1 + 1,4
NHR	0,112 + 0,009	0,218 + 0,02	0,388 + 0,04	0,121 + 0,01*
Jitter (%)	0,633 + 0,35	3,475 + 3,05	7,786 + 4,89	5,69 + 3,1
Shim (%)	1,997 + 0,79	7,232 + 1,1	13,5 + 1,33	4,28 + 1,8
VTI	0,046 + 0,012	0,101 + 0,14	0,159 + 0,05	0,161 + 0,12
ATRI (%)	2,658 + 1,93	5,711 + 2,32	5,434 + 1,64	5,534 + 1,02
FTRI (%)	0,304 + 0,16	3,41 + 5,73	2,579 + 1,34	2,784 + 4,1
VAm (%)	10,743 + 5,69	27,350 + 8,32	22,83 + 2,91	21,775 + 4,4
Vfo (%)	1,149 + 1,005	13,529 + 14,1	13,956 + 7,94	13,621 + 6,8
SPI	7,534 + 4,13	13,126 + 5,99	8,364 + 2,49	8,59 + 6,1
RAP (%)	0,378 + 0,21	2,0583 + 1,82	4,545 + 2,87	4,208 + 1,6

Примечание: \* – статистически незначимые различия при  $p < 0,05$ .

голоса у тех пациентов, которые проходили курс послеоперационной фонопедической реабилитации. Результаты акустического анализа голоса пациентов после реабилитационных мероприятий представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что все полученные показатели до оперативного вмешательства и после него имеют статистически значимые отличия от нормы и только показатель самого высокого значения частоты основного тона (Fhi) достоверно не отличался от нормы после проведения хирургической реабилитации и далее не менялся.

В общем плане мелодические кривые, зафиксированные до и после операции у обследованных больных, свидетельствуют, что наиболее существенные отличия от нормы (увеличение цифровых значений в 10 раз и более) были характерными для показателей PPQ, APQ и Shim. Показатель NHR сразу после операции был увеличен практически в 4 раза. После проведения курса фонопедической реабилитации все четыре показателя демонстрировали изменения, отражающие отчетливую тенденцию к нормализации, однако только показатель NHR статистически достоверно соответствовал нормальным значениям.

Полученные данные совпадают с оценкой результатов операции теми пациентами, которым была проведена фонопедическая реабилитация. Сами больные считали операцию успешной из-за устранения дыхательной недостаточности и улучшения голоса, что позволило одной из них вернуться к работе по «голосовой специальности».

Таким образом, сравнительный акустический анализ голоса, проведенный у каждого из обследованных больных с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани, показал статистически значимые различия между данными, полученными в до- и послеоперационном периодах. Фонопедическая реабилитация больных приводила к изменению акустических показателей голоса по направлению к норме. При этом показатели, отражающие изменения частоты основного тона, размаха колебаний негармонической и гармонической энергии в диапазоне 7–420 Гц от периода к периоду оказались наиболее чувствительными, что и определило критерии оценки состояния голосовой функции в процессе послеоперационной реабилитации. Состояние этих показателей представлено на рисунке 1.

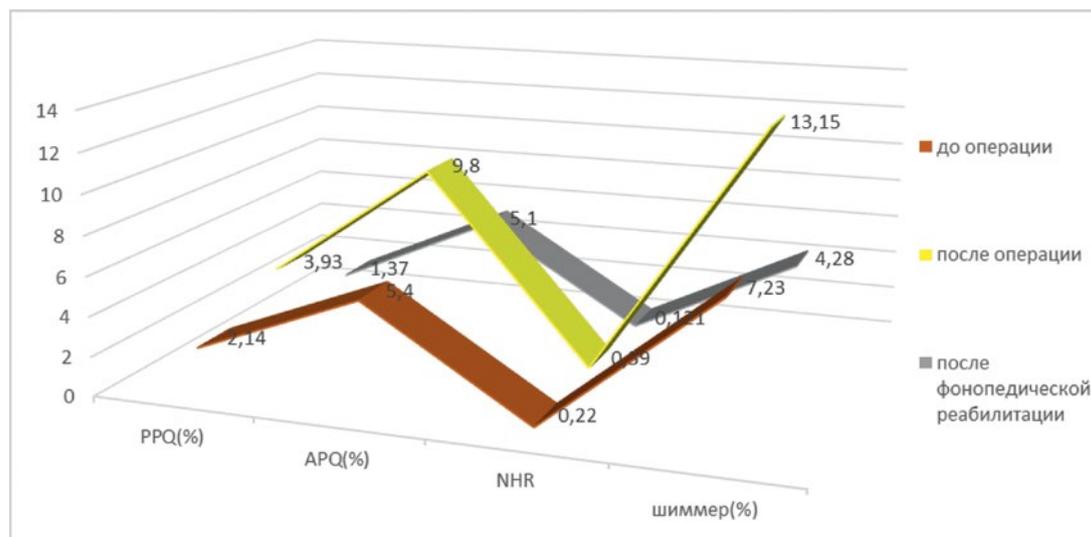


Рис. 1. Акустические характеристики голосов пациентов (женщин) с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани в до- и послеоперационном периодах

### Заключение

Методика акустического анализа, использованная для оценки состояния голосовой функции при паралитических стенозах гортани, позволила получить достоверные данные об изменениях голоса в процессе хирургической и фонопедической реабилитации больных. Показано, что наибольшей чувствительностью обладают такие показатели, как: PPQ, APQ, Shim и NHR. Они же ярче всего демонстрируют тенденцию приближения к норме после фонопедической реабилитации. Особое значение имеет показатель NHR, указывающий на отсутствие нормального смыкания голосовых складок при операциях по восстановлению дыхания за счет расширения межскладкового пространства. В отличие от других параметров,

имеющих существенное превышение цифровых значений до и после операции, этот показатель возвращается к норме в результате реабилитационных мероприятий.

Проведенное исследование показало, что акустический анализ голоса целесообразно использовать для количественной оценки состояния голосовой функции после эндоскопической ларингопластики. Комплекс реабилитационных мероприятий, включающих фонопедическую коррекцию голоса, приводит к оптимизации результатов оперативного вмешательства, повышает возможности социальной адаптации пациентов, а в ряде случаев позволяет им осуществлять свою прежнюю профессиональную деятельность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко Ю. С. Голос. Фониатрические аспекты. – М.: Энергоиздат, 2002. – 480 с. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21272243>
2. Грекова М. М., Аникин И. А., Рязанцев С. В. Хирургическое лечение двусторонних паралитических стенозов гортани // Российская оториноларингология. – 2012. – № 5 (60). – С. 144–155. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18410650>
3. Динамические спектры речевых сигналов / М. Ф. Деркач, Р. Я. Гумецкий, Б. М. Гура, М. Е. Чабан; под ред. М. Ф. Деркача. – Львов: Вища школа, 1983. – 168 с. – URL: <https://b-ok.global/book/3258801/0ed423>
4. Иванов С. В. Реабилитация голосовой функции у больных, перенесших органосохраняющие операции по поводу злокачественных опухолей гортани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 19 с. – URL: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_1129851](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1129851)
5. Кирасирова Е. А., Тарасенкова Н. Н., Лафуткина Н. В. Реабилитация больных с двусторонним параличом гортани во временном аспекте // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 3. – С. 44–47. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9511883>
6. Павлова З. К. Алгоритм обследования и комплексное лечение больных с односторонними параличами гортани // Российская оториноларингология. – 2009. – № 1 (38). – С. 143–148. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565119>

7. Подкопаева Ю. Ю. Экспериментальное обоснование и оценка эффективности применения диодного лазера 980 НМ в хирургическом лечении хронических стенозов голосового отдела гортани (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2016. – 25 с. – URL: <https://www.dissercat.com/content/eksperimentalnoe-obosnovanie-i-otsenka-effektivnosti-primeneniyadiodnogo-lazera-980-nm-nv>
8. Усков А. Е., Юрков А. Ю. Количественная оценка голоса у пациентов с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани // Российская оториноларингология. – 2013. – № 2 (63). – С. 105–107. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18929746>
9. Усков А. Е., Юрков А. Ю. Состояние голосовой функции у пациентов с хроническими двусторонними паралитическими стенозами гортани // Материалы III Петербургского международного форума оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 23–25 апреля, 2014 год). – СПб., 2014. – С. 341–342. – URL: <https://remedium.ru/doctor/detail.php?ID=70335>
10. Физиология речи. Восприятие речи человеком / под. ред. Л. А. Чистович, А. В. Венцова, П. М. Гранстрем [и др.]. – Л.: Наука, 1976. – 388 с. – URL: <https://superlinguist.ru/psikho-i-neirolingvistika-skachat-knigi-besplatno/chistovichfiziologija-rechi.html>
11. Хирургическое лечение двусторонних паралитических стенозов гортани / А. А. Кривопапов, И. И. Брайко, П. А. Шамкина [и др.] // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18, № 3 (100). – С. 79–86. – URL: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-79-86>
12. Dagli A. S., Mahieu H. F., Festen I. M. Quantitative analysis of voice in early glottic laryngeal carcinoma treated with radiotherapy // Eur. Arch. Otorhinolaryng. – 1997. – Vol. 254 (2). – P. 78–80. – URL: <https://doi.org/10.1007/bf01526184>
13. Goding G. Bilateral Vocal Fold Immobility. – Berlin: Springer – Verlag, 2006. – 203 p. – URL: [https://doi.org/10.1007/3-540-32504-2\\_25](https://doi.org/10.1007/3-540-32504-2_25)
14. Kosztyla-Hojna B., Rogowski M. Usefulness of videolaryngostroboscopy in the diagnosis of laryngeal pathology // Pol. Merkur. Lekarski. – 2003. – Vol. 14 (83). – P. 413–416. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/10596499\\_Usefulness\\_of\\_videolaryngostroboscopy\\_in\\_the\\_diagnosis\\_of\\_laryngeal\\_pathology](https://www.researchgate.net/publication/10596499_Usefulness_of_videolaryngostroboscopy_in_the_diagnosis_of_laryngeal_pathology)
15. Levine H., Tucker H. M. Surgical management of the paralyzed larynx. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1985. – P. 117–134. – URL: <https://archive.org/details/surgeryoflarynx0000unse>
16. Sulica L., Blitzer A. Vocal fold paresis: evidence and controversies // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 15 (3). – P. 159–162. – URL: <https://doi.org/10.1097/moo.0b013e32814b0875>
17. Sulica L., Blitzer A. Vocal fold paralysis. – Berlin: Springer – Verlag, 2006. – 253 p. – URL: <https://doi.org/10.1007/3-540-32504-2>
18. Surgical Management of Upper Airway Stenosis / D. Goldenberg, R. Esclamado, P. Flint [et al.]. – Philadelphia: PA, Elsevier Mosby, 2005. – URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-05283-2.00072-0>
19. The surgical dilation of glottic rima with laser surgery in paralysis dysphonia / J. Luczaj, B. Kosztyla-Hojna, R. Rutkowski [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2008. – Vol. 24 (143). – P. 385–391. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/51408893\\_The\\_surgical\\_dilation\\_of\\_glottic\\_rima\\_with\\_laser\\_surgery\\_in\\_paralysis\\_dysphonia](https://www.researchgate.net/publication/51408893_The_surgical_dilation_of_glottic_rima_with_laser_surgery_in_paralysis_dysphonia)

УДК 616.329/33.-005.1

## ОЦЕНКА ЗАМЫКАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАЛЛОРИ – ВЕЙССА

<sup>1</sup>О. С. Данилин, <sup>2,3</sup>К. Г. Кубачев, <sup>4</sup>В. В. Хромов<sup>1</sup>«СМ Клиника»<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 25»<sup>4</sup>Клиника «Эльбланда»<sup>1</sup>O. S. Danilin, <sup>2,3</sup>K. G. Kubachev, <sup>4</sup>V. V. Chromov

### ASSESSMENT OF THE CLOSURE FUNCTION THE CARDIA IN PATIENTS WITH MALLORI – WEISS SYNDROME

<sup>1</sup>SM Clinic<sup>2</sup>Mechnikov' North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia<sup>3</sup>City Polyclinic N 25<sup>4</sup>Elbland Clinic

**РЕФЕРАТ.** Статья представляет собой анализ состояния пищеводно-желудочного перехода и замыкательной функции кардии у больных с синдромом Маллори – Вейсса посредством проведения манометрии. Подчеркивается, что снижение возможностей замыкательной функции кардии является главным предрасполагающим фактором к развитию синдрома Маллори – Вейсса. Наличие в анамнезе больных скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагита способствуют повышению риска развития синдрома Маллори – Вейсса, но не являются обязательными факторами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Маллори – Вейсса, манометрия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит.

Считается, что ключевую роль в развитии синдрома Маллори – Вейсса (СМВ) занимает предшествующая алкогольная интоксикация, однако алкоголь не всегда играет главенствующую роль в патогенезе заболевания. В качестве предрасполагающего фактора развития СМВ рассматривают скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и, как следствие, заброса «агрессивного» содержимого желудка, рефлюкс-эзофагита [1, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 19, 29, 33, 35, 37, 41]. Авторы считают, что скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является практически неотъемлемой составляющей СМВ.

При наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы внутреннее давление в грыжевой полости идентично внутрижелудочному [6, 14, 18, 24, 28]. При этом стенка кардиального отдела желудка подвергается в большей степени воздействию этого положительного давления, чем отрицательного внутригрудного. В результате такого воздействия кардиальный отдел желудка становится участком наименьшего сопротивления, испытывая тем самым сильное трансмуральное давление, возникающее во время рвотных сокращений, вследствие чего и образуются кровотокающие разрывы желудочной стенки со стороны слизистой [9, 20, 30, 36, 39, 42].

Анатомические виды трещины зависят от того, насколько глубоко повреждается желудочная стен-

**SUMMARY.** The article is an analysis of the state of the gastroesophageal junction and the closure function of the cardia in patients with Mallory – Weiss syndrome by means of manometry. It is emphasized that a decrease in the possibilities of the closure function of the cardia is the main predisposing factor for the development of Mallory – Weiss syndrome. A history of patients with sliding hiatal hernia and reflux esophagitis increase the risk of developing Mallory – Weiss syndrome, but are not essential factors.

**KEY WORDS:** Mallory – Weiss syndrome, manometry, hiatal hernia, reflux esophagitis.

ка при внедрении в расширенное пищеводное отверстие диафрагмы и в какой степени желудочная стенка может противостоять внезапному подъему внутриполостного давления. При значительной травматизации стенок трещины, которые возникают у больных со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, всегда распространяются на слизистую кардиального отдела желудка [7, 16, 20, 21, 23, 32, 38].

Для изучения взаимосвязи несостоятельности замыкательной функции кардии и разрывно-геморрагического синдрома нами изучено ее функциональное состояние посредством манометрии. Известно, что нижний сфинктер пищевода как анатомическое образование у человека отсутствует. Он представлен порцией циркулярной части гладкой мускулатуры нижней трети пищевода протяженностью около 3 см. От вышерасположенных отделов эта структура циркулярной мышцы отличается более высоким и постоянно выраженным тонусом. Он обычно расположен на уровне диафрагмы, где пищевод проходит из грудной полости в брюшную. Учитывая тот факт, что давление внутри полости желудка составляет около 5 мм рт. ст., а внутриторакальное – 5 мм рт. ст., создается градиент давления, направленный из желудка в пищевод.

Таким образом, нижний пищеводный сфинктер выполняет важнейшую барьерную функцию по пре-

дотворачиванию заброса желудочного содержимого в пищевод благодаря сохранению зоны высокого давления между желудком и пищеводом. Помимо тонуса мышц в формировании замыкательной функции кардии принимают участие клапан Губарева, угол Гиса (должен быть менее 300), протяженность абдоминального отдела пищевода и ряд других второстепенных факторов. Однако известно, что каждый эпизод рефлюкса является следствием недостаточности замыкательной функции кардии на фоне пониженного базального давления нижнего пищеводного сфинктера или увеличения числа эпизодов спонтанного расслабления, что особенно выражено у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Манометрия пищевода дает представление о точных количественных и качественных данных внутрипросветного давления, координации и моторике мышц нижнего пищеводного сфинктера, что позволяет оценить его замыкательную функцию [2, 15]. С этой целью у 76 больных, поступивших в СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница» города Санкт-Петербурга с 2010 по 2016 год на 9–12-е сутки после эндоскопического гемостаза выполнялась водно-перфузионная манометрия с использованием прибора «Гастроскан Д». В его структуру входит водноперфузионный катетер, оснащенный системой капиллярных трубок, открывающихся в определенных точках (портах) на его поверхности. Нами использовался 8-просветный катетер. Восемь отверстий устроены таким образом, что четыре дистальные имеют радиальную ориентацию в 90 градусов друг от друга и открываются на одном уровне либо в пределах 1 см. Четыре проксимальных порта ориентированы таким же образом, однако находятся на расстоянии 5 см друг от друга и от дистальных отверстий. Водная помпа подает внутрь капилляра воду со скоростью 0,5 мл/мин. Каждый капилляр соединен с внешним датчиком давления (трансдюсером), фиксирующим возрастание давления воды при закрытии порта вследствие мышечного сокращения.

Перед исследованием за сутки пациентам отменяли медикаменты, способные изменить моторику пищевода и тонус НПС (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, антихолинергические препараты, агонисты b-адренорецепторов, теофиллин, прокинетики, седативные средства, а также при необходимости блокаторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторы). Исследование проводилось утром натощак в положении лежа. За 3–4 часа до начала процедуры исключались курение и прием жидкости, употребление жевательной резинки.

Исследование проводилось в два этапа. Перед проведением исследования производилась калибровка системы. После местной анестезии (в качестве местной анестезии перед интубацией проводилось орошение полости носа спреем с лидокаином либо нанесение на катетер лубриканта с лидокаином) катетер вводился в просвет пищевода трансназально,

что значительно улучшало переносимость исследования. Катетер продвигали на глубину 50–60 см от крыла носа, располагая дистальные датчики (5–8) в желудке. Маркером программы отмечали «базовую глубину». После 3–5-минутной паузы, необходимой для стабилизации моторики, осуществляется I этап манометрии пищевода – «калибровка пациента». Она предусматривает определение базового давления желудка. Это связано с тем, что при манометрии пищевода получают не абсолютные показатели, а относительные: давление в области НПС измеряется относительно давления в желудке. Сначала убеждались, что дистальные датчики расположены в желудке: прося пациента сделать глубокий вдох, при этом должно наблюдаться повышение давления (позитивная волна графика) на датчиках 5–8 и его снижение (негативная волна) на датчиках, расположенных в грудном отделе пищевода. Затем проводили измерение внутрижелудочного давления в течение 1 минуты. II этап – манометрическая оценка давления покоя НПС (дистальные датчики 5–8 катетера в зоне высокого давления НПС). Пациенту предлагалось сделать глубокий вдох, выдох, удержать дыхание на середине выдоха и не глотать. Медленно вручную осуществлялось выведение катетера до подъема манометрической кривой, соответствующего зоне высокого давления (давление покоя НПС). Изменение глубины катетера отмечали маркерами программы. Измерение давления покоя НПС производилось настолько возможно долго, но не более 30 сек., после чего пациенту позволяли дышать и глотать. Подобным образом измеряли давление покоя НПС 3 раза. Маркером программы отмечался уровень НПС от крыла носа. Перед началом каждого измерения следует выдержать 30-секундную паузу после глотка, необходимую для реполяризации гладкой мускулатуры. В норме давление покоя НПС составляет 10–45 мм рт. ст. У всех обследуемых пациентов давление покоя НПС составляло меньше 10 мм рт. ст. и ниже.

Исследуемая группа из 76 пациентов, которым производилась оценка замыкательной функции кардии путем проведения манометрии, была разделена на подгруппы:

1 – с характерными эндоскопическими признаками измененной слизистой оболочки пищевода, свойственными для ГЭРБ;

2 – с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с пищеводными и внепищеводными жалобами. К эндоскопическим признакам ГЭРБ относили катаральные изменения (гиперемия, отек слизистой пищевода без образования эрозий). Для определения степени тяжести рефлюкс-эзофагита была использована Лос-анджелесская классификация (1997 год). Согласно этой классификации, рефлюкс-эзофагит имеет четыре степени тяжести.

A-степень – повреждения слизистой оболочки, ограниченные ее одной складкой; длина каждого не превышает 5 мм.

Таблица 1

**Показатель градиента давления покоя НПС у пациентов  
с выявленными эндоскопическими признаками ГЭРБ (n = 76)**

Эндоскопические признаки ГЭРБ	Количество больных	Градиент давления НПС
1. Катаральные изменения		
Гиперемия	0	–
Отек слизистой пищевода без образования эрозий	0	–
2. Признаки рефлюкс-эзофагита		
A-степень повреждения слизистой оболочки	3 (3,9%)	3 мм рт. ст.
B-степень повреждения слизистой оболочки	15 (19,7%)	3 мм рт. ст.
C-степень повреждения слизистой оболочки	21 (27,6%)	2 мм рт. ст.
D-степень повреждения слизистой оболочки охватывают как минимум 75% окружности пищевода	37 (48,6%)	2 мм рт. ст.
3. Вариант нормы	0	–

Таблица 2

**Показатель градиента давления покоя НПС у пациентов с выявленными эндоскопическими признаками  
грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (n = 76)**

Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	Количество больных	Градиент давления НПС
Расположение Z-линии выше 2 см над хиатусом	45 (59,2%)	2 мм рт. ст.
Неплотное смыкание кардии	76 (100%)	2 мм рт. ст.
Гастроэзофагеальный пролапс	5 (6,5%)	3 мм рт. ст.

Таблица 3

**Корреляция пищеводных жалоб с выявленными показателями градиента давления НПС (n = 76)**

Виды жалоб	Количество больных	Градиент давления НПС
Изжога	30 (39,4%)	2 мм рт. ст.
Отрыжка воздухом	20 (26,3%)	2 мм рт. ст.
Регургитация	8 (10,5%)	3 мм рт. ст.
Трудности при глотании	3 (3,9%)	3 мм рт. ст.
Рвота	5 (6,5%)	3 мм рт. ст.

Таблица 4

**Корреляция вне пищеводных жалоб с выявленными показателями  
градиента давления НПС (n = 76)**

Виды жалоб	Количество больных	Градиент давления НПС
Боли за грудиной	30 (39,4%)	2 мм рт. ст.
Сердцебиения	25 (32,8%)	2 мм рт. ст.
Затруднения дыхания	12 (15,7%)	3 мм рт. ст.
Приступы удушья	9 (11,8%)	3 мм рт. ст.

В-степень – повреждения слизистой оболочки, ограниченные ее одной складкой; длина как минимум одного превышает 5 мм.

С-степень – повреждения слизистой оболочки, распространяющиеся на две и более складки; охватывают менее чем 75% окружности пищевода.

Д-степень – повреждения слизистой оболочки охватывают как минимум 75% окружности пищевода.

Признаки рефлюкс-эзофагита по степени тяжести и взаимосвязь с градиентом давления представлены в таблице 1.

Как видно из предоставленных выше данных, у всех пациентов с выявленными эндоскопическими признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни показатель градиента давления покоя НПС был ниже 10 мм рт. ст. Также выявлена прямая взаимосвязь градиента давления покоя НПС и степени повреждения слизистой оболочки. У пациентов с охватом окружности более 75% показатели градиента давления были значительно ниже.

К эндоскопическим признакам грыжи пищеводного отверстия диафрагмы относили: расположение Z-линии выше 2 см над хиатусом, неплотное смыкание кардии, гастроэзофагеальный пролапс (табл. 2).

У всех пациентов с выявленными эндоскопическими признаками грыжи пищеводного отверстия диафрагмы мы наблюдали снижение показателей градиента давления.

Из данных таблиц 3 и 4 следует, что у всех обследованных пациентов с наличием пищеводных и вне пищеводных жалоб выявлено снижение давления покоя ниже 10 мм рт. ст.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что недостаточность замыкательной функции кардии со снижением давления области кардии ниже 10 мм рт. ст. является предрасполагающим фактором развития разрывно-геморрагического синдрома, что отмечается у всех больных с синдромом Маллори – Вейсса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аппликационный метод эндоскопического лечения желудочно-кишечных кровотечений / А. И. Ковалев, И. В. Грицкова, Г. И. Перминова [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 60–63.
2. Бордин Д. С., Бор С. Клиническое значение манометрии пищевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 6. – С. 25–34.
3. Борисов Д. Н. Эндоскопическая диагностика и лечение больных с синдромом Маллори – Вейсса, осложненным кровотечением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Д. Н. Борисов. – М., 2007. – 23 с.
4. Бурков С. Г., Арутюнов А. Т., Дудаева Н. Г. Особенности течения, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2007. – № 2. – С. 15–21.
5. Еремин А. П. Результаты лечения и качество жизни больных с синдромом Маллори – Вейсса // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. Архангельск. – 2011. – № 1. – С. 11–13.
6. Инструментальная диагностика рефлюкс-эзофагита / А. С. Ермолов, Т. П. Пинчук, М. М. Абакумов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2003. – № 10. – С. 25–32.
7. Крылов Н. Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 76–87.
8. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Грищенко Е. Б. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С. 56–62.
9. Мидленко В. И., Соломянник И. А. Общие вопросы клиники и диагностики синдрома Маллори – Вейсса // Проблемы и перспективы здравоохранения: материалы 36-й научно-практической межрегиональной конференции, посвященной 200-летию Ульяновской областной клинической больницы. – Ульяновск: [Б. и.], 2001. – С. 170–171.
10. Мирошников Б. И., Королев М. П., Рассказов А. К. Патогенез, клиника и диагностика синдрома Маллори – Вейсса // Клиническая медицина. – 1991. – № 8. – С. 105–108.
11. Неуточненные желудочно-кишечные кровотечения: современные возможности диагностики / В. А. Кащенко, Е. Г. Солоницын, Д. В. Распереза [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 763–765.
12. Павлов А. Л., Богомоллов Д. В., Савин А. А. Роль суррогатов алкоголя в возникновении синдрома Маллори – Вейсса // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58, № 1. – С. 22–25.
13. Панцирев Ю. М., Федоров Е. Д., Тимофеев М. Е. Эндоскопическое лечение кровотечений, обусловленных синдромом Маллори – Вейсса // Хирургия. – 2003. – № 10. – С. 35–40.
14. Роль эндоскопии в определении показаний к оперативному лечению синдрома Маллори – Вейсса и кровоточащих острых гастродуоденальных язв / О. Н. Скрябин, А. А. Коробченко, С. М. Лобач [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 35–37.
15. Сторонова О. А., Трухманов А. С. Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования / под ред. акад. РАМН, проф. В. Т. Ивашкина. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. – 36 с.

16. Тверитнева Л. Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и 12-перстной кишки при неотложных состояниях // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 74–78.
17. Тимербулатов Ш. В. Синдром внутриполостной и внутриорганной гипертензии. Патологические и клинические аспекты // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 2. – С. 32–37.
18. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего (памяти А. Л. Гребенева) // Клиническая медицина. – 2003. – № 6. – С. 4–8.
19. Эндоскопическая и морфологическая диагностика гастроэзофагеального рефлюкса / М. М. Абакумов, Т. П. Пинчук, И. Е. Галанкина [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2004. – Т. 163, № 6. – С. 11–14.
20. Этиология и патогенез синдрома Маллори – Вейсса / Ш. В. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов, Р. В. Сагитов [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 10. – С. 42–45.
21. A prospective randomized trial of either famotidine or pantoprazole for the prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection / H. K. Jeong, C. H. Park, C. H. Jun [et al.] // J. Korean. Med. Sci. – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 1055–1059.
22. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system / J. E. Pandolfino, J. E. Richter, T. Ours [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 740–749.
23. Analysis of thrombosis and bleeding complications in patients with polycythemia vera: a Turkish retrospective study / A. M. Yesilova, S. Yavuzer, H. Yavuzer [et al.] // Int. J. Hematol. – 2017. – Vol. 105 (1). – P. 70–78.
24. Araujo-Barrera J. L. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Treatment options. What do I do? The surgeon // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2007. – Vol. 72, suppl. 2. – P. 57–61.
25. Ballesteros Amozurrutia M. A. Endoscopy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2005. – Vol. 70, suppl. 1. – P. 48–62.
26. Bodger K., Trudgill N. Guidelines for esophageal manometry and pH monitoring // BSG Guidelines in Gastroenterology. – 2006. – November. – P. 1–11.
27. Church N. I., Palmer K. R. Ulcers and nonvariceal bleeding // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35 (1). – P. 22–26.
28. CTA as an adjuvant tool for acute intra-abdominal or Gastrointestinal Bleeding / M. Storace, J. G. Martin, J. Shah [et al.] // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2017. – Vol. 20 (4). – P. 248–257.
29. Esophageal intramural pseudodiverticulosis with Mallory – Weiss syndrome: report of a case / N. Yamamoto, M. Nakamura, S. Tachibana [et al.] // Surg. Today. – 2002. – Vol. 32 (6). – P. 519–522.
30. Farin G., Grund K. E. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic application // End. Surg. – 1994. – Vol. 2 (1). – P. 71–77.
31. Ineffective motility is not a marker for gastresophageal reflux disease / E. Vinjirayer, B. Gonzalez, C. Brensinger [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 771–776.
32. Inflammation at the cardio-oesophageal junction: relationship to acid and bile exposure / D. J. Bowrey, G. T. Williams, P. D. Carey [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15 (1). – P. 49–54.
33. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study / C. N. Andrews, A. Levy, M. Fishman [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19 (11). – P. 667–671.
34. Kahrilas P. J., Pandolfino J. E. Ineffective esophageal motility does not equate to GERD // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 715–717.
35. Mallory – Weiss syndrome is not associated with hiatal hernia: a matched case-control study / J. E. Corral, T. Keihanian, P. T. Kröner [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 52 (4). – P. 462–464.
36. Park H. W., Jeon S. W. Clinical Outcomes of Patients with Non-ulcer and Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Multicenter Study of Risk Prediction Using a Scoring System // Dig. Dis. Sci. – 2018. – Vol. 63 (12). – P. 3253–3261.
37. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers / C. H. Chau, W. T. Siu, B. K. Law [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 57 (4). – P. 455–461.
38. Rich K. Overview of Mallory – Weiss syndrome // J. Vasc. Nurs. – 2018. – Vol. 36 (2). – P. 91–93.
39. Risk factors for Mallory – Weiss Tear during endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms / W. Chen, X. N. Zhu, J. Wang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25 (34). – P. 5174–5184.
40. Shuster M. M., Crowell M. D., Koch K. L. Schuster Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease. – 2nd ed. – Hamilton (Canada): BC Decker Inc., 2002. – 472 p.
41. Transition of a Mallory – Weiss syndrome to a Boerhaave’s syndrome confirmed by anamnestic, necroscopic, and autopsy data: A case report / M. Cucci, F. Caputo, G. Orcioni [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (49). – e13191.
42. Younes Z., Johnson D. A. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: perforations, Mallory – Weiss tears, and hematomas // J. Clin. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 29 (4). – P. 306–317.

УДК 616.71-007.234

## FRAX: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ИНСТРУМЕНТА ОЦЕНКИ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ И ПРОБЛЕМЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Т. С. Семенова, <sup>1,2</sup>С. О. Мазуренко<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»<sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России<sup>1</sup>T. S. Semenova, <sup>1,2</sup>S. O. Mazurenko

### FRAX: THE HISTORY OF THE CREATION OF THE FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL AND THE PROBLEMS OF ITS APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University<sup>2</sup>Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ.** Остеопороз – широко распространенное в современном мире заболевание. Его актуальность заключается в основном осложнении – низкоэнергетических переломах, заболеваемости и смертности у пожилых людей. Калькулятор оценки риска переломов (FRAX) был разработан для расчета этого риска переломов с использованием минимального арсенала факторов, доступных каждому врачу. Эта статья посвящена истории метода, а также краткому обзору его преимуществ и ограничений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеопороз, переломы, прогноз, FRAX.

**SUMMARY.** Osteoporosis is a widespread disease in the modern world. Its relevance lies in the main complication – low-energy fractures, morbidity and mortality in elderly people. Fracture risk assessment tool (FRAX) was developed to calculate this risk of fractures using the minimal arsenal of factors available to every doctor. This article is devoted to the history of the method, as well as a brief overview of its advantages and limitations.

**KEY WORDS:** osteoporosis, fractures, prognosis, FRAX.

#### Введение

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, приводящее к уменьшению прочности кости и повышенному риску переломов [1].

Опасность остеопороза заключается в повышенном риске развития низкоэнергетических переломов и их осложнениях [8].

Статистика переломов в России следующая: 33–40% пострадавших от перелома госпитализируются, и только 13% из них получают квалифицированное медицинское лечение. Это приводит к высокой смертности, доходящей до 45–52%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), статистика следующая: из 100% пострадавших 25% полностью восстанавливается, 50% остается инвалидами, 25% умирает. Причинами смерти становятся тромбоз и тромбоземболии, развивающиеся на фоне перелома и гиподинамии.

Согласно рекомендациям ВОЗ, для оценки риска развития низкоэнергетического перелома у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет рекомендовано использование калькулятора FRAX [7].

FRAX – это компьютерный алгоритм (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), рассчитывающий

10-летнюю вероятность серьезного остеопоротического перелома (бедря, клинического перелома позвоночника, плечевой кости или запястья) и 10-летнюю вероятность перелома бедра. Риск перелома рассчитывается на основе возраста, индекса массы тела и хорошо подтвержденных дихотомических факторов риска. Минеральная плотность кости шейки бедра (МПК) может быть дополнительно введена для улучшения прогноза риска перелома. Вероятность перелома заметно различается в разных регионах мира, поэтому FRAX откалиброван для тех стран, где известна эпидемиология переломов и смерти (в настоящее время 64 страны). Ежегодно в 173 странах мира выполняется около 6 миллионов вычислений. FRAX был запущен в апреле 2008 года, однако история создания данного калькулятора началась еще в 1994 году [2].

#### История создания калькулятора

Главный недостаток оценки МПК, четко обозначенный в отчете ВОЗ за 1994 год, состоял в том, что большинство переломов из-за хрупкости возникает у людей без остеопороза, определяемого МПК. Другими словами,  $BMD \leq -2,5 SD$  имела высокую специфичность, но чувствительность была низкой и варьировала от 30 до 50% при наиболее

разумных предположениях. Низкая чувствительность была основной причиной, по которой МПК не использовалась для популяционного скрининга населения [2].

Первым шагом в создании системы было выявление соответствующих рисков. Считалось важным выявить именно риски перелома, а не риск остеопороза. Процесс начался с исследования эффективности измерений МПК как показателя риска перелома. По мере изучения проблемы стал очевидным тот факт, что на вероятность перелома, кроме МПК, влияют риски смерти. Таким образом, у человека с низкой МПК вероятность перелома может быть низкой, если вероятность летального исхода в заданный промежуток времени высока [2].

После принятия решения применить вероятностный подход к оценке рисков важно было определить временной горизонт. Вероятность перелома в течение одного года на выходе выдает крайне низкие для применения в клинической практике цифры. С другой стороны, временной период ограничивает продолжительность жизни, которая с возрастом не увеличивается, в то время как частота переломов бедра растет.

Еще одна проблема, которую нужно было решить – это целевой критерий. В идеале он должен включать все остеопоротические переломы. Но как их определить? В отсутствие единого золотого стандарта были разработаны локальные критерии, основанные на их связи с низкой МПК, прогностической ценностью для других переломов и закономерностью их возникновения с возрастом. Эти критерии в настоящее время получили широкое признание. Однако до настоящего времени сохраняется проблема сложности диагностики ряда переломов. По этой причине выделили три основных локализации низкоэнергетических переломов (бедро, позвоночника, предплечья и проксимального отдела плеча) [2].

Основным открытием, определившим будущее оценки риска переломов, было то, что МПК, являющаяся основным критерием диагностики остеопороза до стадии переломов, имела относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности.

Как указано в отчете ВОЗ за 1994 год, было очевидно, что сама по себе МПК оказалась неидеальным инструментом для скрининга, поскольку большинство переломов в сообществе происходило у людей без остеопороза или на стадии остеопении. Однако изучаемые прогностические модели показали, что МПК шейки бедренной кости имеет различное значение в оценке риска перелома в разном возрасте. Таким образом, возраст имеет огромное значение в оценке риска переломов независимо от МПК. Этот факт побудил исследователей к поиску дополнительных индикаторов риска перелома, которые могли бы еще больше повысить чувствительность и специфичность метода в оценке прогноза.

Приняв участие в международных исследованиях в 2002 году, команде FRAX необходимо было определить дополнительные клинические факторы, которые могли бы предоставить необходимую информацию о риске переломов. Для этого требовался доступ к первичным данным пациентов, а не к материалам чужих исследований, пригодных только для метаанализа. Это было необходимо из-за непредсказуемого взаимодействия между оцениваемыми факторами. Например, если мы определили курение как фактор риска перелома, то оставалось неясным, насколько он зависел от других факторов риска, например, потребления алкоголя. Использование первичных данных пациентов также уменьшает риск систематических ошибок, неизбежно допускаемых в публикациях.

В то время команда FRAX имела доступ к двум популяционным когортам с обширной базовой характеристикой и долгосрочными конечными результатами (смерть и перелом). Однако для определения достоверных факторов риска этого было недостаточно.

Была поставлена задача – собрать как можно больше когорт из различных стран, чтобы результаты исследования приобрели международную ценность. Поиск когорт был завершен в 2004 году после включения в первичный анализ девяти когорт из Австралии, Канады, США, Японии и многих европейских стран [2].

В итоге в 2004 и 2005 годах была также проведена серия метаанализов потенциальных факторов риска переломов. Эта работа стала возможной только благодаря грантам из ряда коммерческих источников. Факторы риска, которые в конечном итоге были отобраны, включали:

- индекс массы тела;
- МПК шейки бедра;
- предыдущий низкоэнергетический перелом;
- указание в анамнезе родителей о переломе шейки бедра;
- курение табака в настоящее время;
- указание в анамнезе о длительном применении пероральных глюкокортикоидов;
- ревматоидный артрит;
- другие причины вторичного остеопороза;
- ежедневное употребление 3 или более единиц алкоголя в день (1 единица ≈ 10 мл 100% этанола).

В этот список не включили результаты большого количества исследований, не прошедших квалификацию. Но анализируемые в них факторы риска переломов попали в Технический отчет ВОЗ за 2008 год. Ниже приводится их неполный перечень:

- рост и вес. Ни те ни другие не были значимыми факторами риска в международном контексте, но включены в FRAX для расчета индекса массы тела;

- инсульт, который, как ранее было показано, является сильным фактором риска перелома шейки бедра;
- биохимические маркеры костного метаболизма;
- воздействие эстрогенов;
- количественное ультразвуковое исследование МПК;
- МПК поясничного отдела позвоночника;
- сахарный диабет;
- эндокринные расстройства, такие как тиреотоксикоз, заболевания околощитовидных желез, надпочечников, гипофиза;
- падения;
- потребление кальция и упрощенные тесты на рацион кисломолочной продукции [2].

Следующим этапом работы было создание прогностических моделей. Каждый из отобранных факторов риска переломов был исследован на предмет взаимодействия с полом, возрастом, МПК, временем наблюдения.

На основе анализа факторов риска были построены четыре прогностические модели. Они включали оценку вероятности перелома бедра с учетом МПК и без нее, а также вероятность других типичных для остеопороза переломов (предплечья, проксимального отдела плечевой кости и клинического позвоночника) с учетом МПК и без нее.

Для каждой прогностической модели риски перелома и смерти как конечные пункты наблюдения были рассчитаны с использованием модифицированного регрессионного анализа Пуассона.

На основании выполненного анализа был выделен набор факторов, комбинация которых обладала наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении риска перелома.

В разных регионах мира частота ассоциированных с возрастом переломов и смертность заметно различается, поэтому калькуляторы FRAX необходимо было создавать с учетом результатов эпидемиологических исследований в конкретной стране. Первыми странами были выбраны Швеция и Великобритания из-за объема и качества доступных эпидемиологических данных. Затем вошли и другие страны.

Отчет ВОЗ был завершён в конце 2007 года, и единственной оставшейся задачей было дать инструменту оценки имя. В итоге предложили название fracture risk assessment tool (в аббревиатуре FRAX для гармоничного звучания буква T была заменена на X) [3].

Внедрению программы FRAX предшествовали публикации статей в ведущих научных журналах. В 2008 году калькулятор FRAX был запущен в восьми странах. Количество стран, вовлеченных в создание собственных национальных моделей FRAX, постепенно увеличивалось. На данный момент доступны модели FRAX, адаптированные для 64 стран

и представленные на 34 языках. Они охватывают более 80% населения мира [2].

С помощью калькулятора FRAX существует возможность рассчитывать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедренной кости и других типичных переломов, связанных с остеопорозом (позвонок, лучевой и плечевой костей) у лиц в возрасте от 40 до 90 лет даже без использования показателей МПК. При наличии возможности измерения МПК ее результаты также могут быть включены в расчет риска переломов для увеличения точности прогноза.

Введение FRAX вызвало определенные споры. Инструмент получил высокую оценку за простоту со стороны конечных пользователей, врачей и других специалистов в области здравоохранения, но подвергся критике со стороны ученых по той же причине. Было очевидно, что программа FRAX (как и все доступные инструменты оценки клинического риска) имеет несколько ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов оценки риска переломов [3].

#### **Преимущества и недостатки метода**

Как и у любого используемого в современной медицине метода, у калькулятора FRAX, кроме положительных моментов, есть ряд недостатков.

Если говорить о достоинствах калькулятора, нельзя не упомянуть простоту его использования в повседневной общеврачебной практике. Данный калькулятор разрабатывался преимущественно для врачей первичного звена, специалистов широкого профиля, не рассматривающих проблему остеопороза достаточно глубоко в своей практике [3]. Однако он позволяет быстро и просто выявить проблему на момент обращения пациента за медицинской помощью и выбрать тактику дальнейшего ведения, а при необходимости назначить консультацию узкопрофильного специалиста. Более того, калькулятор может быть применен и без оценки МПК. Исследование, выполненное в Индии, показало, что без анализа МПК калькулятор FRAX довольно точно определяет риск переломов. 86,61% исследуемых пациентов получили одинаковые результаты оценки FRAX как с включением показателя МПК, так и без него [4].

Однако если углубляться в проблему остеопороза, при детальном рассмотрении метода вскрывается ряд недостатков.

Ниже приводится список ограничений метода:

- подсчет абсолютного риска перелома с помощью калькулятора FRAX используется только в отношении нелеченых больных. К таким пациентам относят лица, не получавшие антиостеопоротические препараты и менопаузальную гормональную терапию в течение последних двух лет. Прием витамина D и препаратов кальция в данном случае не рассматривается как метод лечения;

- калькулятор FRAX не может применяться для мониторинга эффективности лечения;
- не применим к женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 50 лет;
- не применим к детям;
- не учитывает длительность и интенсивность курения;
- не учитывает длительность злоупотребления алкоголем;
- не учитывает тяжесть заболеваний, приводящих к развитию вторичного остеопороза;
- не учитывает число предшествующих переломов;
- не учитывает анамнез низкоэнергетических переломов другой локализации, помимо перелома бедра у родителей в возрасте после 50 лет;
- не учитывает анамнез низкоэнергетических переломов у всех родственников первой степени родства (например, у сестры);
- не учитывает конкретную длительность приема глюкокортикоидов, а при приеме менее 3 месяцев выбирается ответ «нет»;

- не учитывает частоту падений или риск падений;
- не учитывает МПК других областей (поясничного отдела позвоночника и всего проксимального отдела бедра);
- не включает показатели маркеров костного обмена и статус витамина D [5, 6].

В случае ведения пациентов с остеопорозом данные ограничения метода необходимо учитывать, и для каждого пациента рассматривать риски индивидуально.

### Заключение

История создания калькулятора FRAX была долгой. Было проведено много исследований, даны ответы на возникающие вопросы. К сожалению, включить в расчеты все факторы риска переломов не было реальным, что наложило определенные ограничения на возможности этого метода. Однако простота использования калькулятора в общей врачебной практике и на этапе оказания первичной медицинской помощи стала причиной его широкого применения во всем мире.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуренко С. О. Метаболические заболевания костей. Диагностика и лечение. Учебно-методическое пособие. – СПб.: Издательство Санкт-Петербургского государственного университета, 2007. – 48 с.
2. A brief history of FRAX / J. A. Kanis, H. Johansson, N. C. Harvey [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 118. – URL: DOI: 10.1007/s11657-018-0510-0
3. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? / J. A. Kanis, N. C. Harvey, H. Johansson [et al.] // Aging. Clin. Exp. Res. – 2020. – Vol. 32 (2). – P. 187–196. – URL: DOI: 10.1007/s40520-019-01432-y
4. FRAX First – Pragmatic Approach in Resource Poor Settings / A. R. Asirvatham, K. Balachandran, S. Kannan [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 22 (6). – P. 757–759. – URL: DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_412\_18
5. Nguyen T. V. Individualized fracture risk assessment: State-of-the-art and room for improvement // Osteoporos. Sarcopenia. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 2–10. – URL: DOI: 10.1016/j.afos.2018.03.001
6. Silverman S. L., Calderon A. D. The utility and limitations of FRAX: A US perspective // Curr. Osteoporos. Rep. – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 192–197. – URL: DOI: 10.1007/s11914-010-0032-1
7. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool. – URL: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
8. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice / O. Lesnyak, E. Gladkova, N. Aleksandrov [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2020. – Vol. 15 (1). – P. 184. – URL: DOI: 10.1007/s11657-020-00851-z

# ПРОБЛЕМНО ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ЛИЧНОСТНЫЙ ТИП: МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ СУБЪЕКТИВНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ШУМА В УШАХ

А. И. Мелехин

НОЧУ ВО «Гуманитарный институт имени П. А. Столыпина»

A. I. Melekhin

## PROBLEM-ORIENTED PERSONALITY TYPE: A MARKER OF THE RISK OF DEVELOPING SUBJECTIVE IDIOPATHIC TINNITUS

Stolypin' Humanitarian Institute

**РЕФЕРАТ.** Впервые в России представлены результаты эмпирического исследования личностных характеристик (нейротизм, экстраверсия, эмоциональная стабильность) наличия или отсутствия проблемно ориентированного личностного типа у 55 пациентов с субъективным идиопатическим шумом в ушах (средний возраст  $49,6 \pm 11,2$  года, 60% мужчин и 40% женщин) и без (средний возраст  $48,5 \pm 12,2$  года, 55% мужчин и 45% женщин). Показано, что тяжесть шума в ушах была выше у женщин по сравнению с мужчинами. У последних риск возникновения шума в ушах был в два раза выше, чем у женщин. По сравнению с людьми без тиннитуса пациенты с шумом в ушах имеют статистически и клинически значимые более высокие уровни нейротизма, негативной аффективности и социального торможения (изоляция) с одной стороны и более низкие уровни экстраверсии и эмоциональной стабильности с другой. Пациенты с тиннитусом и выраженным тиннитус-дистрессом с большей вероятностью имеют проблемно ориентированный личностный тип. Он связан с наличием шума в ушах и способствует его воспринимаемой тяжести. Негативная аффективность как одно из измерений проблемно ориентированного личностного типа оказывает неблагоприятное влияние на степень выраженности тиннитуса и является фактором риска возникновения тиннитус-дистресса. В связи с этим в статье приведены практические рекомендации по психологическому обследованию пациентов с шумом в ушах и тактике когнитивно-поведенческой терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиннитус, шум в ушах, нейротизм, экстраверсия, проблемно ориентированный личностный тип, негативная аффективность, изоляция, соматизация.

### Введение

За последние несколько лет за психологической консультацией в России все чаще обращаются пациенты с жалобами на шум, звон в ушах (субъективный идиопатический тиннитус) [2]. Поскольку шум в ушах является симптомом, а не болезнью, необходимо определить его основную причину, чтобы наилучшим образом помочь пациентам. В этих случаях лечение сосредоточено на лечении заболевания, но реакция на лечение у разных пациентов значительно различается. До сих пор не до конца понятно, почему клинически доступные методы лечения не надежно и эффективно подавляют дистресс, связанный с шумом в ушах, но гетерогенность может быть важ-

**SUMMARY.** The article presents the results of an empirical study of personality characteristics (neuroticism, extraversion, emotional stability) of the presence or absence of a problem-oriented personality type in 55 patients with subjective idiopathic tinnitus (average age  $49.6 \pm 11.2$  years, 60% of men and 40% of women) and without (average age  $48.5 \pm 12.2$  years, 55% of men and 45% of women). The use of the Tinnitus Severity Index (TSI), the problem-oriented personality type assessment questionnaire (DS-14), the Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) and the Emotional stability assessment subscale from the Five-Factor Personality Questionnaire (FFPQ) made it possible for the first time to describe the affective style of patients with tinnitus. It was shown that the severity of tinnitus was higher in women compared to men. In the latter, the risk of tinnitus was twice as high as in women. Compared to people without tinnitus, patients with tinnitus have statistically and clinically significant higher levels of neuroticism, negative affectivity and social inhibition (isolation), on the one hand, and lower levels of extraversion and emotional stability, on the other hand. Patients with tinnitus and severe tinnitus distress are more likely to have a problem-oriented personality type, a problem-oriented personality type is associated with the presence of tinnitus and contributes to its perceived severity. Negative affectivity, as one of the dimensions of a problem-oriented personality type, has an adverse effect on the severity of tinnitus, and is a risk factor for tinnitus distress. In this regard, the article provides practical recommendations for the psychological examination of patients with tinnitus and the tactics of cognitive behavioral therapy.

**KEYWORDS:** tinnitus, neuroticism, extraversion, problem-oriented personality type, negative affectivity, isolation, somatization.

ным объясняющим фактором. Чаще всего тиннитус протекает в структуре соматоформного расстройства или соматизированной психической реакции на стрессовое событие или период длительной мобилизации (до 45–56%), депрессии или работы утраты (до 35%), ипохондрического расстройства или тревоги о здоровье (до 28%), обсессивно-компульсивного расстройства, нарциссического расстройства личности (полученной нарциссической раны) [16]. Также наличие хронической инсомнии является одним из нейропсихиатрических факторов, который имеет наивысшую прогностическую ценность для развития тиннитуса. Это означает, что проблемы со сном могут быть вызваны шумом в ушах



Рис. 1. Проявления тиннитус-дистресса у пациентов с шумом в ушах

и что сам шум в ушах может быть фактором, приводящим к его развитию. Сам шум в ушах, его изменения по характеру и громкости влияют на качество жизни пациентов, включая физическое, эмоциональное и социальное функционирование, что вызывает психологический дистресс, или тиннитус-дистресс (рис. 1) [14], сопровождающийся ростом тревожных проявлений, изоляции и беспомощности.

Однако не все пациенты с шумом в ушах испытывают одинаковые уровни дистресса и нарушения качества жизни, в связи с этим было показано, что определенные психологические факторы играют важную роль во влиянии и протекании тиннитуса. Этот факт подтверждается тем, что большинству пациентов психотерапевтические вмешательства (например, специальные протоколы когнитивно-поведенческой терапии «второй» и «третьей» волны, терапия переобучения звукового восприятия) приносят существенную пользу. Согласно нейрофизиологической модели тиннитуса, предложенной П. Джастрибоффом (neurophysiological approach to tinnitus [13]), шум в ушах становится хроническим и декомпенсированным вследствие нарушения функционирования цепи в сложной нейронной сети, включающей сенсорные, лимбические и вегетативные компоненты. Наблюдается связь субъективного восприятия звона в ушах с чрезмерной спонтанной электрической, метаболической активностью в слуховом центре, лимбической системе, изменениями в вегетативной нервной системе. Таким образом, чаще всего в основе тиннитуса лежит дисрегуляция в нервной системе, которая может быть вызвана различными психологическими причинами.

За последние пять лет ряд зарубежных исследований показал связь между возникновением шума в ушах как формы телесного дистресса и личностными особенностями пациента [4, 6, 10, 11, 12, 15, 16, 18]. Например, показано, что наличие высокого нейротизма и низкой экстраверсии увеличивает риски развития тиннитуса и переход его в тяжелую форму. Люди с высоким показателем нейротизма испытывают больше беспокойства, зависти, гнева, вины и депрессии в дополнение к неадаптивным механизмам совладания с повседневными проблемными ситуациями. Экстраверсия, как правило, встречается у общительных, разговорчивых, напористых, энергичных и общительных людей, в то время как интроверсия в основном встречается у более замкнутых и одиноких людей. Люди с нейротизмом и интроверсией склонны испытывать негативные эмоции, такие как печаль, и переживать мрачную жизнь, которая связана с шумом в ушах. Степень выраженности тиннитуса сопряжена с наличием у пациента (по обследованию с помощью опросника MMPI [3, 7]): истерии (Hy), склонности к ипохондрическим фиксациям (Hs), замкнутости (Sc), эмоциональной изоляции (Si) и психастении (Pt). Последнее относится к наличию у пациента чувства низкой уверенности в себе, беспокойства, повышенной чувствительности, капризности и неспособности противостоять повседневному стрессу с развитием неадаптивного избегающего поведения. Использование пациентом определенных когнитивных стратегий совладания со стрессом, таких как катастрофизация, наклеивание на себя негативных ярлыков, черно-белое мышление, негативное чтение будущего повышают

гипермобилизацию, чувствительность и приводит к соматизации в форме тиннитуса [16].

Личностные особенности пациента являются важным посредником в совладании с хроническим или повседневным стрессами. В последнее время активно проводятся исследования проблемно ориентированного, «страдающего», дистресс-личностного типа (Distressed Type D Personality), или поведения типа «Д» [5].

Таксономия данного типа определяется сочетанием двух устойчивых личностных черт [9]:

- Негативная аффективность (возбудимость) относится к склонности испытывать негативные эмоции (раздражение, гнев) в различных ситуациях. Пациенты с высоким уровнем негативной аффективности испытывают больше чувств дисфории, тревоги и раздражительности. Они также негативно относятся к себе и воспринимают мир в поисках признаков надвигающейся беды, пребывают в режиме «автопилота» с чрезмерным планированием, негативным чтением будущего.

- Социальная изоляция, или торможение (social inhibition), относится к тенденции подавлять, не выражать эмоции или поведение в социальных взаимодействиях, чтобы избежать неодобрения со стороны других. Пациенты с высоким уровнем изоляции склонны чувствовать себя подавленными, напряженными и неуверенными в общении с другими.

Люди с проблемно ориентированным личностным типом, как правило, испытывают повышенные негативные эмоции, чувствуют подавленность и имеют пессимистичный (настороженный) взгляд на жизнь. Это сочетается со склонностью не делиться этими эмоциями с другими из-за опасений по поводу того, как они могут отреагировать. Следовательно, у этих людей также обычно меньше социальных связей и, следовательно, часто отсутствует социальная поддержка. В связи с этим они испытывают больше стрессов в своей жизни и подвергаются повышенному риску широкого спектра неблагоприятных последствий для здоровья, включая депрессию, тревогу, раздражительность, а также имеют низкий уровень самооценки и психологического благополучия. Кроме того, трудности, с которыми сталкиваются пациенты с проблемно ориентированным личностным типом, связаны не только с психическим неблагополучием, но и с рисками развития различных болевых проявлений и отказом от работы.

По сей день существует некоторое заблуждение, что проблемно ориентированный личностный тип – это не что иное, как депрессия. Однако данный тип является нормальным, хроническим предрасположением, охватывающим не только негативную аффективность, но и то, как пациенты справляются с этими негативными эмоциями, в то время как депрессия является эпизодическим психопатологическим маркером.

Проблемно ориентированный личностный тип больше исследовался у пациентов с ишемической

болезнью сердца, раком предстательной железы и синдромом раздраженного кишечника. Исследования показали, что у порядка 40–51% данных пациентов наблюдается проблемно ориентированный личностный тип, и он связан с тяжестью симптомов, снижением качества жизни и эффективности предложенного врачами лечения [18]. Появляется все больше доказательств, что пациенты с этой личностной особенностью являются группой риска к развитию соматизаций (не только со стороны сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем, но и частым рецидивам), рефрактерного течения заболевания. Подвержены трехкратному риску плохого прогноза независимо от показателей тяжести заболевания и традиционных биомедицинских факторов риска. В связи с этим целью исследования является определить, какие личностные характеристики (нейротизм, экстраверсия, эмоциональная стабильность, личностный тип «Д») отличают людей, страдающих шумом в ушах, от людей без данного расстройства. Может ли проблемно ориентированный личностный тип (негативная аффективность, социальная изоляция) быть психологическим фактором различия между пациентами с шумом в ушах и без с поправкой на факторы на нейротизм, экстраверсию и эмоциональную стабильность.

#### Материалы и методы исследования

Участники исследования были разделены на следующие группы:

- основная группа – 55 пациентов, страдающих от шума в ушах более 3 месяцев (средний возраст –  $49,6 \pm 11,2$  года, 60% мужчин и 40% женщин, работали – 44%, находились в отношениях – 80%), направленных врачом-оториноларингологом (сурдологом), неврологом к клиническому психологу для прохождения психологического обследования и когнитивно-поведенческой терапии;

- контрольная группа – 55 пациентов (средний возраст –  $48,5 \pm 12,2$  года, 55% мужчин и 45% женщин, работали – 77%, находились в отношениях – 74%), посещавшие врача-оториноларинголога по поводу всех видов симптомов, кроме шума в ушах, без серьезных заболеваний, влияющих на физическое и эмоциональное функционирование, которые указали, что они не страдают от шума в ушах.

Методики исследования были разделены на следующие диагностические блоки:

- индекс тяжести шума в ушах оценивался с помощью Tinnitus Severity Index (TSI);

- проблемно ориентированный личностный тип оценивался с помощью опросника 14-item Type D Scale (DS-14);

- оценка нейротизма, экстраверсии проводилась с помощью личностного опросника Айзенка (EPQ);

- эмоциональная стабильность оценивалась с помощью подшкалы ES из Пятифакторного личностного опросника (FFPQ).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS v. 23 для OS X. Дискретные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат, критерия Фишера. В связи с тем, что переменные были нормально распределены (по критерию Шапиро – Уилка,  $p < 0,05$ ), применялся t-критерий Стьюдента. Использовался множественный регрессионный анализ (с применением теста Хосмера – Лемешоу).

**Результаты исследования**

По сравнению с контрольной группой пациенты с шумом в ушах имели статистически ( $p < 0,01$ ) и клинически значимые (величина статистического эффекта  $> 0,23$ ) более высокие уровни нейротизма, негативной аффективности, социального торможения с одной стороны и более низкий уровень экстраверсии и эмоциональной стабильности с другой (табл. 1). Негативная аффективность у пациентов с тиннитусом выражалась в форме беспокойства по разным поводам, ощущения себя несчастными, раздражительности, мрачного восприятия окружающего, плохого настроения и подавленности.

Социальное торможение выражалось в форме тревожности (мобилизации) при общении с людьми, чувство скованности, трудностях начать разговор, изоляции, наличии дистанции с людьми. Хотя анализ личностных черт не показал существенной разницы между двумя группами в отношении психотизма ( $p = 0,288$ ). Кроме того, пациенты с шумом в ушах с большей вероятностью имели проблемно ориентированный личностный тип, чем контрольная группа (по критерию Фишера, 35,5% против 10,6%;  $p < 0,001$ ). Показано, что тяжесть шума в ушах была

выше у женщин по сравнению с мужчинами. В этой группе 78,1% женщин имели сильный шум в ушах (7–10 баллов по TSI), тогда как наиболее распространенная категория интенсивности шума в ушах у мужчин (46,7%) была средней (4–6 баллов по TSI). Эта разница не была статистически значимой ( $p = 0,069$ ). Основываясь на баллах 1–10, 3 (9,1%) пациента оценили свой шум в ушах как «легкий», 10 (30,3%) – как «умеренный» и 20 – (60,6%) как «тяжелый».

Применение пошаговой множественной регрессии, в которую мы включили четыре личностных черты и социодемографические характеристики участников исследования, позволило показать, что у мужчин риск возникновения шума в ушах был в два раза выше, чем у женщин. Пациенты с тиннитусом с большей вероятностью будут жить с партнером, меньше работать по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Нейротизм, эмоциональная нестабильность и интроверсия связаны с шумом в ушах и увеличением риска его развития. Анализ показал, что пациенты с шумом в ушах, как правило, имели более высокие баллы по нейротизму и эмоциональной стабильности (что указывает на тенденцию к эмоциональной нестабильности), но более низкие баллы по экстраверсии и с большей вероятностью имели проблемно ориентированный личностный тип по сравнению с контрольными субъектами.

Все личностные черты были связаны с шумом в ушах, но, как указывает функция логарифмического правдоподобия, уровень прогнозирования предикторной модели улучшился с добавлением фактора «индекс проблемно ориентированного личностного типа» ( $\chi^2 = 5,049$ ;  $df : 1$ ;  $p = 0,02$ ). Сравнение числа пациентов, фактически классифицированных

Таблица 1

**Специфика личностных особенностей пациентов с шумом в ушах и без (M ± SD и размер эффекта)**

Личностные особенности	Основная группа, с тиннитусом (n = 55)	Контрольная группа, без тиннитуса (n = 55)	p*	Размер эффекта (ES)	95% – доверительный интервал относительно изменения величины эффекта
Нейротизм	16,9 ± 4,7	10,1 ± 4,4	0,001	0,73	0,43/0,96
Экстраверсия	9,7 ± 3,2	14,1 ± 2,3	0,001	0,74	0,51/0,88
Психотизм	4,1 ± 2,0	3,5 ± 1,1	0,0892	0,09	0,11/0,09
Эмоциональная стабильность	51,90 ± 13,29	40,61 ± 11,16	0,001	0,70	0,48/0,86
Негативная аффективность	14,1 ± 7,41	6,10 ± 4,77	0,001	1,12	0,95/1,33
Социальная изоляция (торможение)	11,30 ± 6,33	6,54 ± 5,1	0,001	1,01	0,46/0,81
Проблемно ориентированный личностный тип***	93%	12%	0,001**	0,08	17,8%/31,7%

Примечание: \* – t-критерий Стьюдента; \*\* – критерий Фишера; \*\*\* – пациент относится к проблемно ориентированному личностному типу, если показатель негативной аффективности равен 10 баллам или более и показатель социального торможения равен 10 баллам или более.

Таблица 2

**Многомерный логистический регрессионный анализ: предикторы наличия и степени выраженности шума в ушах**

Переменные	Коэффициент регресс (B)	Стандартная ошибка (SE)	Тест Вальда	p	Отношение шансов (OR)	95% от доверительного интервала (CI)	
						Нижний	Верхний
Хронологический возраст	0,004	0,008	10,21	0,70	1,00	0,97	1,01
Пол	0,721	0,220	0,153	0,01	2,03	1,31	3,12
Занятость	-0,610	0,248	5,981	0,01	0,55	0,34	0,89
Наличие партнера	-0,721	0,292	5,468	0,01	0,47	0,27	0,84
Нейротизм	0,0750	0,039	8,079	0,01	1,08	1,00	1,17
Экстраверсия	-0,119	0,035	10,713	0,001	0,89	0,83	0,96
Эмоциональная стабильность	0,024	0,010	4,447	0,003	1,02	1,00	1,04
Проблемно ориентированный личностный тип	0,692	0,312	5,938	0,01	2,00	1,10	3,55

в каждой группе (шум в ушах по сравнению с отсутствием шума в ушах), с числом, предсказанным в каждой группе, оценивалось с помощью статистического теста Хосмера – Лемешоу. Соответствие модели было приемлемым ( $p = 0,18$ ), что указывает на то, что в отношении статистически значимых социально-демографических и личностных характеристик большинство пациентов с шумом в ушах находилось в более высоких децилях риска соматизации по сравнению с контрольной группой.

### Обсуждение

Более высокая распространенность мужчин среди пациентов с шумом в ушах, выявленная в текущем исследовании, соответствует результатам других исследований. Хотя ранее сообщалось, что шум в ушах увеличивается с возрастом, он не был значимым предиктором шума в ушах в нашем исследовании.

Распространенность проблемно ориентированного личностного типа значительно выше среди пациентов с шумом в ушах, обратившихся за помощью, по сравнению с контрольной группой. Эти результаты согласуются с результатами наших зарубежных коллег [9], которые обнаружили, что проблемно ориентированный личностный тип был значительно более распространен у пациентов с заболеваниями периферических артерий по сравнению со здоровыми контрольными группами. Поскольку пациенты с данным личностным типом восприимчивы к переживанию широкого спектра негативных эмоций, включая тревогу и депрессию, когда сталкиваются с непреодолимыми проблемами со здоровьем, такими как шум в ушах, пациенты с этой таксономией личности могут испытывать более сильный шум в ушах, что создает возможности для поведенческих и психологических подходов к лечению. Кроме того, наши результаты показали, что негативная аффективность

как одно из измерений проблемно ориентированного личностного типа может оказывать неблагоприятное влияние на степень выраженности тиннитуса [5]. Пациенты с тиннитусом имеют тенденцию к высокому нейротизму, эмоциональной нестабильности, интровертированности, чем люди без данного недуга. Не все исследования обнаружили значительные обратные корреляции между сниженной экстраверсией и воспринимаемой тяжестью шума в ушах, что было показано нами. Насколько нам известно, это первое исследование, посвященное изучению роли эмоциональной стабильности в шуме в ушах, тогда как предыдущие исследования наших зарубежных коллег преимущественно описывали личностную черту эмоциональной стабильности как часть личностного профиля, например, такого как психотическая триада в MMPI [3, 7]. Эти психотические характеристики включают повышенный уровень социальной интроверсии, тревожности, внутреннего конфликта, замкнутости, эмоциональной изоляции и несоответствия внутренним стандартам. В предыдущих исследованиях были обнаружены значительно более высокие баллы по этой личностной предрасположенности у пациентов с тиннитусом, что согласуется с нашими данными. Взятые вместе полученные результаты свидетельствуют о том, что личностные черты и специфические социально-демографические характеристики могут быть использованы в клинической практике для отличия пациентов с идиопатическим шумом в ушах (тиннитусом) от пациентов без шума в ушах, что показано нами на рис. 2.

Проблемно ориентированный личностный тип может быть принят в качестве различающего фактора между пациентами с тиннитус-дистрессом или без него. Данный личностный тип независимо связан с шумом в ушах и может помочь в различении групп риска пациентов, которые могут быть склонны

к развитию тяжелого шума в ушах с серьезными последствиями для повседневной деятельности и качества жизни.

**Выводы**

- Тяжесть шума в ушах была выше у женщин по сравнению с мужчинами. У последних риск возникновения шума в ушах был в два раза выше, чем у женщин. Пациенты с тиннитусом с большей вероятностью будут жить с партнером, меньше работать по сравнению с людьми без данной формы соматизации.
- По сравнению с людьми без тиннитуса пациенты с шумом в ушах имеют статистически значимые и клинически значимые более высокие уровни нейротизма, негативной аффективности и социального торможения с одной стороны и более низкие уровни экстраверсии и эмоциональной стабильности с другой.
- Пациенты с тиннитусом и выраженным тиннитус-дистрессом с большей вероятностью имеют проблемно ориентированный личностный тип.
- Проблемно ориентированный личностный тип связан с наличием шума в ушах и способствует

его воспринимаемой тяжести, формирует спектр перестраховочного (прием алкоголя, маскировки, злоупотребление препаратами), избегающего (не находиться в тишине) поведения.

- Негативная аффективность как одно из измерений проблемно ориентированного личностного типа оказывает неблагоприятное влияние на степень выраженности тиннитуса и является фактором риска возникновения тиннитус-дистресса.

**Практические рекомендации**

- Психологическое обследование, помимо оценки степени симптомов тревоги, депрессии (PHQ-SADS), выраженности тиннитус-дистресса (Tinnitus Handicap Inventory, THI), должно делать акцент на наличие у пациентов проблемно ориентированного личностного типа (DS-14), нейротизма, изменений в экстраверсии (EPQ), эмоциональной стабильности (FFPQ) и качества жизни (Tinnitus Functional Index, TFI) [2].
- По нашему мнению, психотерапевтические стратегии, учитывающие проблемно ориентированный личностный тип, должны быть направлены не на изменение самой личности, а скорее, на когни-

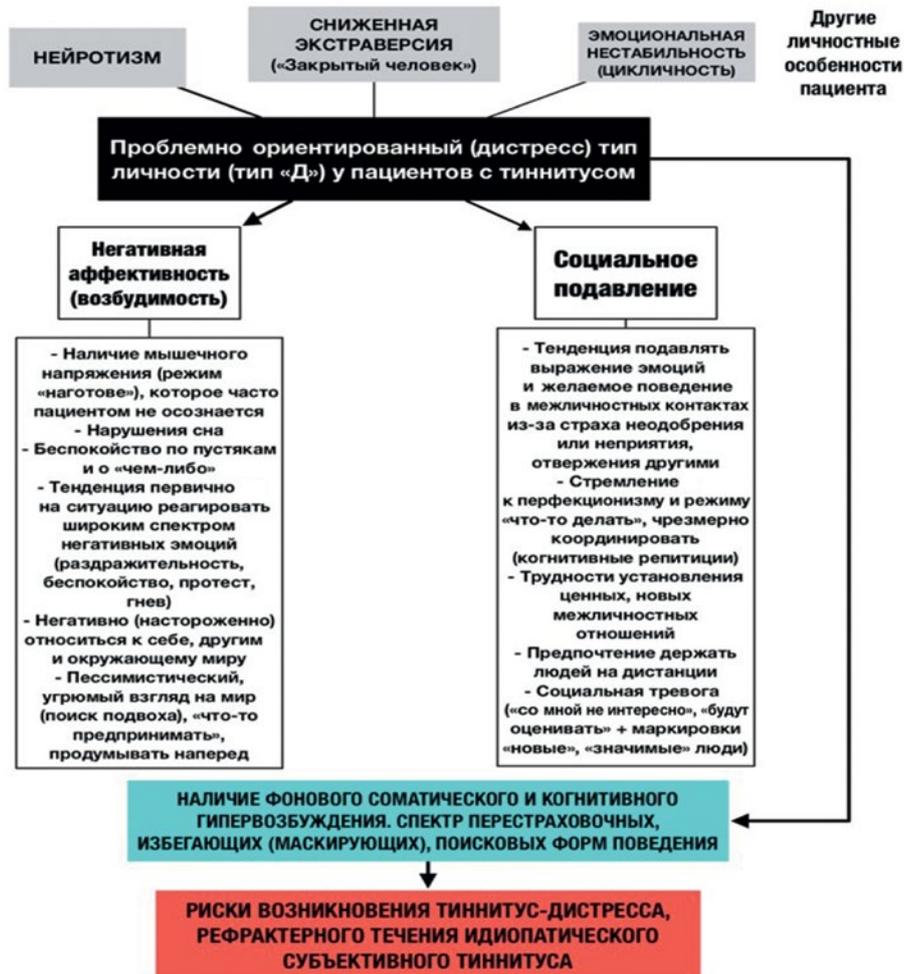


Рис. 2 Модель влияния проблемно ориентированного типа личности на возникновение тиннитуса

тивно-поведенческие основы, которые подвергают людей данного типа к более высокому риску ухудшения состояния здоровья.

- Наряду с протоколами когнитивно-поведенческой терапии «второй» волны при лечении тиннитуса, мы рекомендуем применять метакогнитивную терапию (Metacognitive Therapy [1, 8]), которая ориентирована на негативную аффективность пациента, его дисфункциональные метакогнитивные убеждения, травматический опыт и копинг-стратегии (развитие навыка наблюдательного пункта или режим «смотровой площадки»), аффективные стили. Наличие искаженных стратегий совладания со стрессом приводит к различным паттернам дисфункциональных мыслей, тревожным руминациям и формам соматизации. Данная терапия начинается с обучения тактике «отделения» (Attention Training Technique), которая подразумевает когнитивную остановку или габитуацию любого

ответа на мысль и поведение. Далее осваивается усиление осознанности (Detached Mindfulness), ориентированное на отход от проблемно ориентированного поведения, умение различать негативные мысли от последующего дезадаптивного ответа на эту мысль, что позволяет сформировать психологическую гибкость.

- Рекомендовано применять интерперсональную терапию (Interpersonal Therapy, IPT), которая может быть эффективна у пациентов с тиннитусом с проблемно ориентированным личностным типом, так как они очень нуждаются в поддерживающих и стимулирующих межличностных контактах из-за трудностей с установлением ценных межличностных отношений. Они чувствуют потребность поделиться своими негативными эмоциями и мыслями с другими, но воздерживаются от этого, потому что боятся неодобрения или отвержения, особенно это актуально для мужчин [2, 9].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мелехин А. И. Дистанционная когнитивно-поведенческая терапия при лечении шума в ушах и болезни Меньера // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 31–44.
2. Мелехин А. И. Тактика лечения звона в ушах (тиннитуса) с точки зрения клинического психолога // Экспериментальная и клиническая оториноларингология. – 2021. – Т. 5, № 2. – С. 66–79.
3. Bayar N., Oguzturk O., Koc C. Minnesota Multiphasic Personality Inventory Profile of Patients with Subjective Tinnitus // J. Otolaryngol. – 2002. – Vol. 31 (5). – P. 317–322.
4. Big Five Personality Traits are Associated with Tinnitus Improvement Over Time / J. Simões, W. Schlee, M. Schecklmann [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 18234. – URL: DOI: 10.1038/s41598-019-53845-4
5. Denollet J. DS-14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67 (1). – P. 89–97.
6. Holgers K. M., Erlandsson S. I., Barrenas M. L. Predictive factors for the severity of tinnitus // Audiology. – 2000. – Vol. 39 (5). – P. 284–291.
7. Minnesota Multiphasic Personality Inventory in Tinnitus Disorders / L. Collet, M. F. Moussu, F. Disant [et al.] // Audiology. – 1999. – Vol. 29 (2). – P. 101–106.
8. MinT-trial: Mindfulness Versus Cognitive Behavioral Therapy in Tinnitus Patients: Protocol for a Randomised Controlled, Non-Inferiority Trial / M. M. Rademaker, I. Stegeman, A. Liefink [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10 (2). – e033210.41. – URL: DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033210
9. Pedersen S. S., Schiffer A. A. The Distressed (Type D) Personality. A Risk Marker for Poor Health Outcomes in ICD Patients // Herzschrittmacherther Elektrophysiol. – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 181–188. – URL: DOI: 10.1007/s00399-011-0139-9
10. Psychological Distress in Patients with Tinnitus / R. Rizzardo, M. Savastano, M. B. Maron [et al.] // J. Otolaryngol. – 1998. – Vol. 27 (1). – P. 21–25.
11. Reich G. E., Johnson R. M. Personality Characteristics of Tinnitus Patients // J. Laryngol. Otol. – 1984. – Vol. 98. – P. 228–232.
12. Rutter D. R., Stein M. J. Psychological Aspects of Tinnitus: a Comparison with Hearing Loss and Ear, Nose, and Throat Disorders // Psychol. Health. – 1999. – Vol. 14. – P. 711–718.
13. Sedley W., Friston K. J., Gander P. E. An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision // Trends Neurosci. – 2016. – Vol. 39 (12). – P. 799–812. – URL: DOI: 10.1016/j.tins.2016.10.004
14. The Impact of Tinnitus Distress on Cognition / P. Neff, J. Simões, S. Psatha [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 2243. – URL: DOI: 10.1038/s41598-021-81728-0
15. The Influence of Psychological Factors on Tinnitus Severity / J. Milerová, M. Anders, T. Dvořák [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2013. – Vol. 35 (4). – P. 412–436. – URL: DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2013.02.008
16. The Study on Psychological Resilience of Tinnitus and Associated Influencing Factors / F. Xin, Q. Li, F. Guan [et al.] // J. Otol. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 13–17. – URL: DOI: 10.1016/j.joto.2021.08.001
17. Tinnitus and Its Associations with General Health, Mental Health and Hearing Loss / I. Stegeman, R. H. Eikelboom, A. L. Smit [et al.] // Prog. Brain Res. – 2021. – Vol. 262. – P. 431–450. – URL: DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.01.023
18. Type D Personality and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome / R. B. Sararoudi, H. Afshar, P. Adibi [et al.] // J. Res. Med. Sci. – 2011. – Vol. 16 (8). – P. 985–992.

УДК 615.225.2

## ПАНЕГИРИК КЛОНИДИНУ (КЛОФЕЛИНУ)

<sup>1,2</sup>Н. Ю. Семиголовский, <sup>1,3</sup>И. С. Симутис

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

<sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

<sup>1,2</sup>N. Yu. Semigolovskii, <sup>1,3</sup>I. S. Simutis

## PANEGYRIC TO CLONIDINE (CLOPHELIN)

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University

<sup>2</sup>Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency

<sup>3</sup>Mechnikov' North-West Medical University of the Ministry of Health of Russia

**РЕФЕРАТ.** Клонидин (клофелин) прошел непростой путь – от присадки к крему для бритья до «препарата от давления», боли, радиации и стимулятора гормона роста, «короля криминального мира». Откуда у препарата способность стимулировать выброс эндорфинов и соматотропного гормона? Его именуют центральным  $\alpha_2$ -адреноагонистом. А какие рецепторы – имидазолиновые (подразделяемые к тому же на I<sub>1</sub>- и I<sub>2</sub>-типы) или центральные  $\alpha_2$ -адренорецепторы – реально отвечают за стимуляцию выброса соматотропного гормона под влиянием клонидина? Как задействованы пуриновые рецепторы в его эффектах? Препарату присущи отчетливые антигипоксические свойства, отчего им практически невозможно убить человека. Существует ли и как выглядит «эндогенная клонидин-замещающая субстанция»? Эти и другие вопросы освещает обзор, предлагаемый вашему вниманию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клонидин, клофелин, моxonидин, рилменидин, эндорфины,  $\alpha_2$ -адренорецепторы, имидазолиновые рецепторы, пуриновые рецепторы.

История изучения клонидина поистине напоминает детектив.

Рассказывают, что сначала он был... в составе крема для бритья, пока наблюдательный парикмахер не заметил улучшения самочувствия своих клиентов-гипертоников. Так препарат стал гипотензивным средством. Гипотензивное действие объяснили поначалу понижением тонуса симпатической нервной системы, что обусловлено активирующим влиянием препарата на симпатодепрессорные структуры продолговатого мозга в связи с возбуждением  $\alpha_2$ -адренорецепторов соответствующих нейронов. Так за клофелином закрепилась кличка «центрального  $\alpha_2$ -адреноагониста».

Но так ли это?

На сегодня несомненны и активно используются антигипоксические, анальгетические свойства клофелина и его способность стимулировать выброс эндорфинов и соматотропного гормона. На двух последних эффектах этого волшебного препарата мы остановимся позже, но именно они,

**SUMMARY.** Clonidine (clophelein) has passed a difficult path – from an additive to shaving cream to “a pressure drug”, pain, radiation and a growth hormone stimulant, “the king of the criminal world”. Where does the drug have the ability to stimulate the release of endorphins and somatotrophic hormone? It is called the central  $\alpha_2$ -adrenoagonist, and which receptors – imidazoline (subdivided, moreover, into I<sub>1</sub>- and I<sub>2</sub>-types) or central  $\alpha_2$ -adrenoreceptors – are really responsible for stimulating the release of somatotrophic hormone under the influence of clonidine? How are purine receptors involved in its effects? The drug has distinct antihypoxic properties, which makes it almost impossible for them to kill a person. Does “an endogenous clonidine replacement substance” exist and what does it look like? These and other issues are covered by the review offered to your attention.

**KEY WORDS:** clonidine, clophelin, moxonidine, rilmenidine, endorphins,  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, imidazoline receptors, purine receptors.

с нашей точки зрения, объясняют невероятно широкий спектр защитного действия клофелина.

Действительно, в последнее время появились работы, ставящие под сомнение участие  $\alpha_2$ -адренорецепторной стимуляции в гипотензивном действии препарата [6, 18]. Оказалось, что на гипотензивное его действие не влияет ни истощение запасов норадреналина, ни замедление его синтеза.

Многие авторы считают, что за гипотензивное действие препарата ответственны имидазолиновые рецепторы (подразделяемые на I<sub>1</sub>- и I<sub>2</sub>-типы), а центральные  $\alpha_2$ -адренорецепторы – за стимуляцию выброса СТГ под влиянием клофелина (см. далее). Само существование имидазолиновых рецепторов в ЦНС и воздействие на них клонидина было постулировано еще в 1984 году.

Последующие исследования с применением радиолигандного связывания подтвердили существование этих рецепторов не только в ЦНС, но и в ряде периферических органов и тканей, в частности, хромоффинных клетках мозгового слоя надпочечников и в каротидном клубоч-

ке. Однако сходство и тесное функциональное взаимодействие между  $\alpha_2$ -адренергическими и  $I_1$ -имидазолиновыми рецепторами, как выяснилось, очень велико. По некоторым данным, аффинность клонидина к  $I_1$ -имидазолиновым рецепторам в 4 раза превышает таковую к  $\alpha_2$ -рецепторам.

Впрочем, до сегодняшнего дня не установлена структура (последовательность аминокислот)  $I_1$ -рецепторов. Постулировано существование  $I_2$ -рецепторов, но их участие в регуляции АД сомнительно.

$I_1$ -рецепторы, регулирующие АД, располагаются преимущественно в ростровентrolateralном отделе мозга. Установлена локализация, но не определена функциональная роль этих рецепторов в других областях головного мозга, в частности, в *corpus striatum* и *pallidum*. Имеются предварительные данные о том, что  $I_1$ -рецепторы, расположенные в вентромедиальной области гипоталамуса, вовлечены в механизмы центральной регуляции гликемии.

Углубление представлений о структуре и функции имидазолинового рецептора интенсифицировали поиски химических соединений, которые, являясь экзогенными лигандами этих рецепторов, могли бы быть и гипотензивными соединениями. Эти поиски привели к созданию двух новых лекарственных препаратов – моксонидина и рилменидина – и пересмотру старых представлений о механизмах гипотензивного действия клонидина.

Наконец, была выделена эндогенная клонидин-замещающая субстанция – белок массой 45 кД, которая, с другой стороны, по химической структуре представляет собой агматин, то есть декарбоксилированный аргинин. Фермент, синтезирующий агматин (аргинин декарбоксилаза), присутствует в мозге.

Был сделан вывод, что именно агматин, синтезируемый локально, является эндогенным агонистом имидазолиновых рецепторов, некатехоламинергическим агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, лигандом имидазолиновых рецепторов, имеет способности эндогенного нейротрансмиттера и может выступать в качестве нейромедиатора. Одновременно он может блокировать глутаматные (подтип N-метил-D-аспартата, NMDA) рецепторы [16, 17].

Появилось мнение, что депрессии, пристрастие к опиоидам, нейрогенеративные заболевания и глиальные опухоли связаны каким-то образом именно с имидазолиновыми рецепторами в мозге. В частности, при депрессии уровень имидазолинового рецепторного белка (потенциально-го имидазолинового рецептора I типа) увеличен на 51% [11, 13].

Однако в настоящее время многие исследователи ставят под сомнение участие и имидазолиновых рецепторов в реализации гипотензивных

свойств клофелина. Было обнаружено, что этот эффект клонидина после введения антагонистов имидазолиновых рецепторов сохранялся.

Странно, что мимо внимания научного мира прошли работы, в которых было показано, что в гипотензивном действии клофелина принимает участие выделяющийся в стволе мозга  $\alpha$ -эндорфин, а само гипотензивное действие препарата снимается налоксоном.

Помимо гипотензивного действия, клофелин обладает седативным, анальгезирующим, радио- и стресс-протективным.

Клофелин увеличивает продолжительность жизни животных в гермокамере, то есть является антигипоксантом. Препарат способен вызывать снижение потребления кислорода и гипотермию. Антигипоксический эффект клофелина объясняли «снижением активности метаболизма» под его влиянием.

Активно изучать антиангинальные свойства препарата начали в середине 1980-х годов. Анализ болеутоляющих свойств клофелина показал, что он не уступает морфину в силе и превосходит по скорости наступления эффекта. Он сохраняет активность при длительном применении, однако все это, мол, неопиатный механизм действия [2].

Но так ли это? – повторим мы и здесь.

Было отмечено немало случаев, когда эффект клофелина проявлялся в условиях толерантности к опиатам. На супрасегментарном уровне было выявлено взаимодействие адренергических и опиатных систем, позволяющее клофелину потенцировать действие наркотических анальгетиков, что делает возможным снижение их дозы [2].

Внутривенное введение препарата при остром инфаркте миокарда по обезболивающему эффекту сопоставляли с внутривенным введением нитроглицерина, а при послеоперационном болевом синдроме – с действием петидина, то есть препарата, по химической структуре и фармакологическим свойствам сходного с промедолом [7].

Причем уменьшение операционного стресса и послеоперационную анальгезию могут вызвать, как показали исследования, самые разные пути введения препарата: и внутримышечное, и внутривенное введение клофелина и даже его пероральный прием в составе премедикации [14]. Было установлено также, что обезболивающие свойства клофелина потенцируются амитриптилином.

Именно опиатергическим действием препарата объясняется его прекрасный анальгезирующий эффект при суб- и эпидуральном введении в комплексе с местными анестетиками и/или опиатами (либо без них в виде моноанальгезии), широко используемый в стационарной и амбулаторной практике [10, 19].

**Локализация и последствия активации центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов и  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов**

Локализация	$\alpha_2$ -адренорецепторы	$I_1$ -имидазолиновые рецепторы
Продолговатый мозг	Снижение тонуса ЦНС, повышение тонуса блуждающего нерва, седативный эффект, сонливость	Снижение тонуса ЦНС, повышение тонуса блуждающего нерва
Гипоталамус	Увеличение секреции гормона роста	
Спинной мозг	Снижение тонуса ЦНС	
Корковое вещество и другие участки головного мозга	Функция неизвестна	
Пресинаптическая мембрана окончаний адренергических нервов	Уменьшение высвобождения норадреналина	
Пресинаптическая мембрана холинергических нервов	Увеличение высвобождения ацетилхолина	
Постсинаптическая мембрана гладкомышечных клеток артерий и вен	Вазоконстрикция	
Слюнные железы	Уменьшение саливации	
Почки	Уменьшение секреции ренина, увеличение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах	Уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах
Надпочечники		Уменьшение высвобождения катехоламинов из хромаффинных клеток
Тромбоциты	Усиление агрегации	
Поджелудочная железа	Торможение секреции инсулина	Увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой
Жировая ткань (адипоциты)	Торможение липолиза	Усиление липолиза
Каротидный клубочек	Торможение баро- и хеморефлекторной функции (реакция на снижение АД и гипоксию)	Усиление баро- и хеморефлекторной функции (реакция на снижение АД и гипоксию)

При сравнении клонидина, бупивакаина и мепидафона, вводимых эпидурально для послеоперационного обезболивания после торакалотомии для резекции легкого, наиболее эффективным препаратом оказался клонидин, применение которого сопровождалось выраженной анальгезией и наиболее быстрым восстановлением функций внешнего дыхания.

Такое введение клофелина используют для обезболивания, предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты у беременных с поздними токсикозами [15]. Кстати, по данным последних авторов, в эксперименте клофелин превосходил по антигипоксическому действию другие известные антигипоксиканты, включая гутимин, пирарцетам и депаксин.

Исследователи приводят следующие преимущества клофелина перед опиатными анальгетиками: способность оказывать симпатодепримирующее действие, устранять геодинамические и ноцицептивные реакции, отсутствие нарушений дыхания при его введении и наркогенную безопасность.

Антигипоксические свойства клофелина показаны и в модели гипоксической гипоксии.

В анестезиологии препарат применяют внутривенно и внутримышечно в премедикации, интра- и послеоперационном периодах для обезболивания, стабилизации гемодинамики, потенцирования анестезии, сглаживания гипертензивного действия кетамина. Интраоперационное потребление наркотических анальгетиков при этом снижается на 30–50% [5]. Появились даже термины «адренергическая анальгезия» и «альфалептаналгезия».

Выполненное проспективное двойное слепое клиническое испытание показало, что клонидин уменьшает периоперационную (30-дневную) летальность у пациентов с ИБС, которым проводятся внесердечные операции (сосудистые, абдоминальные, торакальные, нейрохирургические, на голове и шее, ортопедические, пластические и т. д.) [8]. Клонидин при этом рандомизированно назначался в виде таблеток (0,2 мг вечером накануне операции и в той же дозе утром перед операцией) и пластыря (аппликация вечером перед

операцией, удаление спустя 4 дня). Пероральное введение клофелина накануне операции аортокоронарного шунтирования сглаживало гемодинамические сдвиги и гормональный профиль [9]. Премедикация с использованием препарата облегчает и выход из анестезии.

Не случайно сразу же с обнаружением опиатергических свойств препарата заинтересовались использованием клофелина при синдроме отмены опиатов. Клонидин вводят для уменьшения неприятных ощущений при использовании налоксона. Применение клофелина облегчает проведение родов при токсикозе беременности у опионаркоманок и выполнение им кесарева сечения.

Таким образом, клофелин среди показаний к применению имеет абстинентный синдром опийной наркомании (в составе комплексной терапии). Препарат может также подавлять зуд, возникающий при длительном (метод контролируемой аутоаналгезии) введении морфина.

Способность клофелина повышать выброс соматотропного гормона известна уже очень давно. Поэтому в педиатрии (наряду с инсулином, аргинином и леводопой) используется клофелиновый тест для определения соматотропной функции гипофиза. Пик секреции СТГ наступает через 60–90 минут после перорального приема препарата. И это, на наш взгляд, второй важнейший механизм антигипоксического действия препарата.

Наряду с пероральным, предлагались и трансдермальные формы клофелина, причем не только для гипотензивной терапии гипертонической болезни, но и для лечения болевого синдрома в послеоперационном периоде, и для терапии климактерических «приливов».

В клинике было апробировано и интраназальное введение препарата у больных с артериальной гипертензией.

В эксперименте клофелин снижает летальность при ожоговом шоке [20]. Он оказывает радиопротекторное действие. Были обнаружены также в эксперименте и дегидратирующие свойства препарата.

Препарат применяют и у больных с сердечной недостаточностью [1], при токсикозах (гестозах) беременности. При раке молочной железы в постменопаузе применение клонидина уменьшает частоту возникновения и выраженность приливов, обусловленных приемом тамоксифена.

Клофелин значительно снижал уровень катехоламинов и свободных жирных кислот крови у больных нестабильной стенокардией, он уменьшал экскрецию катехоламинов после ночного сна у больных с артериальной гипертензией (но не с феохромоцитомой), потому предлагался даже для соответствующей дифференциальной диагностики.

Хотя, с другой стороны, клофелин-фентаниловую аналгезию некоторые авторы считают адекватной именно при операциях на надпочечниках, включая удаление феохромоцитомы.

Основная заслуга во внедрении клофелин-фентаниловой анестезии при нейрохирургических операциях принадлежит А. Н. Кондратьеву, причем клофелин, по мнению этого выдающегося анестезиолога, имеет несомненные преимущества перед тиопенталом и бензодиазепинами [3, 4].

Препарат способен вызывать сухость во рту и тормозить желудочную секрецию, оттого является средством выбора у гипертоников с язвенной болезнью. Отчасти из этих же соображений препарат рекомендуют для интенсивной терапии гастродуоденальных кровотечений.

Отмечалось, что введение клофелина не оказывает влияния на уровень фибриногена и фибринолиза, что весьма важно для острых коронарных больных.

Основными (фармакопейными) показаниями для назначения клофелина служат гипертонические кризы, артериальная гипертензия, острый период инфаркта миокарда (при отсутствии признаков кардиогенного шока и сопутствующем повышении АД) и одна из разновидностей глаукомы.

Препарат уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и улучшает ее отток, снижает внутриглазное давление, поэтому одним из общепринятых показаний для применения препарата является и первичная открытоугольная глаукома с высоким и средним уровнем внутриглазного давления.

Препарат используют в разных формах – наочно, внутрь, парентерально (внутривенно, внутримышечно), в эпи- и субдуральное пространство, в виде глазных капель.

Клофелин хорошо всасывается из ЖКТ при пероральном приеме, пик концентрации в плазме крови – через 60–90 минут, максимальный его эффект развивается через 2–4 часа и сохраняется около 5 часов. Длительность действия составляет от 6 до 12 часов. Период полувыведения составляет 8–12 часов. Половина дозы метаболизируется в печени, другая выводится почками в неизменном виде.

Препарат понижает ОПСС, частоту сердечных сокращений, сердечный выброс.

Длительное применение клофелина сопровождается задержкой воды в организме. При быстром внутривенном введении теоретически возможно непродолжительное повышение АД в связи со стимуляцией периферических адренорецепторов.

Основными противопоказаниями к применению препарата считаются гиперчувствительность, кардиогенный шок, артериальная гипотензия,

облитерирующие заболевания периферических артерий, АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусного узла, депрессивные состояния.

Был описан синдром рикошета артериального давления при отмене клофелина, включая его трансдермальную форму. Поэтому лечение клофелином гипертоников (используемым перорально в больших дозах – от 0,45 мг/сутки) прекращают, постепенно понижая дозу препарата, так как в противном случае может произойти резкое повышение артериального давления, развиться тахикардия, головные боли, тошнота, нервозность, дрожание и беспокойство (синдром отмены). Депрессия после отмены препарата рассматривалась даже как достойная модель ее в экспериментальных условиях. А клофелиновая агрессия у животных объяснена блокадой препаратом пуриновых рецепторов. Клофелин может изменять специфические лабораторные параметры: тест Кумбса, функциональные печеночные пробы.

Для премедикации внутривенно вводят 100 мкг препарата за 15–30 минут до начала операции.

С целью спинномозговой анальгезии – 50–100 мкг, а эпидурально – 100–200 мкг клофелина в сочетании с местными анестетиками и/или наркотическими анальгетиками. В США выпускается специальная форма клонидина для эпидурального введения под названием дураклон [5]. Интратекальное введение дает более выраженный анальгезирующий эффект и в меньшей степени гипотензивное и седативное действие по сравнению с пероральным.

Внутри для лечения артериальной гипертензии препарат назначают в дозе 0,075 мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза – 0,3 мг, суточная – 2,4 мг. Внутривенно струйно вводят медленно по 1 мл 0,01%-ного раствора в разведении. Внутримышечно и подкожно 0,5–1,5 мл. Любопытно, что гипотензивное действие клофелина уменьшается под влиянием нифедипина (антагонизм во влиянии на кальциевые каналы).

Глазные капли (0,125, 0,25 и 0,5%-ные растворы) закапывают в субконъюнктивальный мешок 2–4 раза в сутки.

При алкогольной и опиатной абстиненции клофелин назначают внутрь в условиях стационара по 0,15–0,30 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней, понижая затем разовые дозы за 2–3 дня.

Острые отравления клофелином редко заканчиваются летально (а следовало ли ожидать иного от антигипоксанта?). Могут отмечаться своеобразные нарушения сознания (эффект «зомби» с последующей амнезией, что используется в криминальном мире), артериальная гипотония, бледность кожных покровов, миоз (световые рефлексы сохранены), ослабление или исчезновение рефлексов, сухость во рту, выраженная бради-

кардия и блокады сердца (уширение комплекса QRS, замедление AV-проводимости, синдром ранней реполяризации).

Брадикардия и блокады, как считается, обусловлены гипертономусом вагуса и поддаются лечению холинолитиками.

Вопреки часто публикуемым в справочниках сведениям о возможности угнетения дыхания (вплоть до апноэ), клофелин не подавляет его даже в дозах 20 000 мкг, не потенцирует депрессорный эффект опиатов, а, напротив, уменьшая потребность в опиатах для послеоперационного обезболивания, он может снизить риск апноэ.

Сравнительно недавно появились новые гипотензивные препараты (моксонидин и рилменидин) сходного с клонидином механизма действия, но аффинность к  $I_1$ -имидазолиновым рецепторам у них в 30 раз выше, чем к  $\alpha_2$ -рецепторам. Пока неясно, имеют ли они эффекты клофелина в плане защиты от гипоксии, обезболивающий и СТГ-позитивный.

Считают, что моксонидин (физиотенз, цинт) занимает участки связывания имидазолина, что ведет к снижению симпатической активности и последующему снижению периферического сопротивления в артериолах практически без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.

Показано, что физиотенз не уступает по эффективности применяемым в настоящее время для лечения первичной (эссенциальной) гипертензии препаратам первого выбора, включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция.

Физиотенз хорошо переносится. Он обладает относительно слабым сродством к  $\alpha_2$ -адренорецепторам, которые, как считается, обуславливают седативный эффект и появление сухости во рту. Поэтому указанные побочные эффекты редко фигурируют в отчетах о действии препарата при продолжительном применении.

Не сообщается о случаях привыкания к препарату (снижение эффективности) при продолжительном применении и о случаях синдрома отмены препарата. Он хорошо переносится при продолжительном применении и удобен в использовании – достаточно одного приема раз в день.

Показан физиотенз для лечения широкого круга больных гипертензией [12], в том числе:

- лиц старшего возраста и молодых (после 16 лет) людей;
- больных диабетом;
- больных астмой;
- больных дислипидемией;
- больных с нарушениями функции почек средней тяжести;
- больных ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджанов С. Ш., Васюк Ю. А. Применение клофелина при сердечной недостаточности // Советская медицина. – 1988. – № 6. – С. 73–76.
2. Зайцев А. А., Петряевская Н. В. Влияние клофелина на анальгетический эффект морфина // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 4. – С. 40–44.
3. Кондратьев А. Н. Сочетанное введение фентанила и клофелина для индукции наркоза у больных с внутречерепной гипертензией: информационное письмо. – СПб., 1992. – 8 с.
4. Кондратьев А. Н., Тиглиев Г. С., Берсенев В. П. Фентанил-клофелиновый наркоз в нейрохирургии // Нейроанестезиология и интенсивная терапия: сб. научных трудов РНХИ имени проф. А. Л. Поленова. – 1991. – С. 107–111.
5. Корячкин В. А., Страшнов В. И. Анестезия и интенсивная терапия: справочник. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2004. – 468 с.
6. Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. Мета-анализ // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24 (1). – С. 80–93. – URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-80-93>
7. Лоуренс Д. Р., Беннит П. Н. Руководство по клинической фармакологии / пер. с англ.; под ред. В. И. Метелицы. – В 2 т. – М.: Медицина, 1991. – 704 с.
8. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery / A. W. Wallace, D. Galindez, A. Salahieh [et al.] // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 101 (2). – P. 284–293.
9. Effect of oral clonidine premedication on anesthetic requirement, hormonal response, hemodynamics, and recovery in coronary artery bypass graft surgery patients / M. B. Howie, D. C. Hiestand, M. W. Jopling, [et al.] // Clin. Anesth. – 1996. – Vol. 8 (4). – P. 263–272. – URL: DOI: 10.1016/0952-8180(96)00033-5
10. Enhancement of intrathecal lidocaine by addition of local and systemic clonidine / I. Dobrydnjov, Samarütel // J. Acta Anaesthesiol Scand. – 1999. – Vol. 43 (5). – P. 556–562. – URL: DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430512.x
11. García-Sevilla J. A., Escribá P. V., Guimón J. Imidazoline receptors and human brain disorders // Ann. NY Acad. Sci. 1999. – Vol. 881. – P. 392–409. – URL: DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09388.x
12. Haenni A., Lithell H. J. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // Hypertens Suppl. – 1999. – Vol. 17 (3). – S. 29–35.
13. I<sub>2</sub>-imidazoline receptors in the healthy and pathologic human brain / J. García-Sevilla, A. Miralles, M. Sastre [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. – Vol. 763. – P. 178–193. – URL: DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32406.x
14. Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia / M. De Kock, B. Crochet, C. Morimont [et al.] // Anesthesiology. – 1993. – Vol. 79 (3). – P. 525–531. – URL: DOI: 10.1097/0000542-199309000-00016
15. Kobayashi N., Ishii S. Effectiveness of clonidine in postoperative nausea and vomiting – epidural versus oral administration // Masui. – 1997. – Vol. 46 (4). – P. 538–542.
16. Piletz J. E., Chikkala D. N., Ernsberger P. J. Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine-displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors // Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 272 (2). – P. 581–587.
17. Piletz J. E., Halaris A. Involvement of I<sub>1</sub>-imidazoline receptors in mood disorders // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. – Vol. 763. – P. 510–519. – URL: DOI: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32443.x
18. Prichard B. N., Graham B. R., Cruickshank J. M. New approaches to the uses of beta blocking drugs in hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Suppl. 1. – S. 63–68. – URL: DOI: 10.1038/sj.jhh.1000989
19. Tamsen A., Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia // Lancet. – 1984. – Vol. 2 (8396). – P. 231–232. – URL: DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90523-3
20. Zhang X. J., Shi J. X. Preliminary study of muscle protein breakdown in burned patients // Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. – 1986. – Vol. 2 (4). – P. 284–287.

УДК 618.11-008.61:616.211-003.282

# СПОНТАННАЯ НАЗАЛЬНАЯ ЛИКВОРЕЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Е. В. Шелеско, Н. А. Черникова, В. А. Доронина, Д. Н. Зинкевич, В. А. Охлопков, А. Д. Кравчук  
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика  
Н. Н. Бурденко» Минздрава России*

E. V. Shelesko, N. A. Chernikova, V. A. Doronina, D. N. Zinkevich, V. A. Okhlopov, A. D. Kravchuk  
**SPONTANEOUS NASAL LIQUORRHEA AS A COMPLICATION OF POLYCYSTIC OVARY  
SYNDROME. CASE REPORT**

Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia

**РЕФЕРАТ. ВВЕДЕНИЕ.** Синдром поликистозных яичников – многофакторное эндокринное расстройство, при котором развивается бесплодие, андрогензависимая дерматопатия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, сердечно-сосудистая патология, ожирение. Спонтанная назальная ликворея – истечение спинномозговой жидкости в полость носа из-за наличия дефекта в костях основания черепа и твердой мозговой оболочке, не связанного с травмой или операцией. Ведущими факторами возникновения данной патологии являются: повышение внутричерепного давления, остеопороз, эндокринные и метаболические нарушения. В данной статье мы приводим редкий случай пациентки с поликистозом яичников, у которой развилась спонтанная назальная ликворея.

**ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ.** Пациентка К., 30 лет, обратилась с жалобами на прозрачные выделения из правой половины носа, которые появились без видимых причин. У нее отмечался классический фенотип синдрома поликистоза яичников: ановуляция, гиперандрогения (акне, гирсутизм) и поликистозная структура яичников по данным УЗИ. По данным КТЦГ, МРТ – дефект в области ситовидной пластинки справа. Произведена операция «Эндоскопическая эндоназальная пластика ликворной фистулы основания черепа в области ситовидной пластинки справа с использованием аутотрансплантатов».

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Спонтанная назальная ликворея может являться осложнением синдрома поликистозных яичников вследствие развития метаболических и гормональных нарушений, приводящих к развитию остеопороза костей основания черепа. Методом выбора является эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа с необходимостью последующего снижения веса и коррекции метаболических нарушений для профилактики рецидивов и/или образования дефектов других локализаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром поликистозных яичников, спонтанная назальная ликворея, ожирение, дефект основания черепа, эндоскопическая эндоназальная хирургия основания черепа.

## Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – многофакторное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими нарушениями, так и воздействием внешней среды [18]. СПЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста (распространенность – от 8 до 21%), при котором развивается бесплодие, андрогензависимая дерматопатия (акне, гирсутизм,

**SUMMARY. INTRODUCTION.** Polycystic ovary syndrome is a multifactorial endocrine disorder in which infertility, androgen-dependent dermopathy, type 2nd diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular pathology, and obesity develop. Spontaneous nasal liquorhea is the outflow of cerebrospinal fluid into the nasal cavity due to the presence of a defect in the bones of the base of the skull and the dura mater, not associated with trauma or surgery. The leading factors for the occurrence of this pathology are increased intracranial pressure, osteoporosis, anomalies in the structure of the paranasal sinuses, endocrine and metabolic disorders. In this article, we present a rare case of a female patient with polycystic ovaries who developed spontaneous nasal liquorhea. **CASE REPORT.** Patient K., aged 30, applied with complaints of transparent discharge from the right half of the nose, which appeared for no apparent reason. She had the classic phenotype of polycystic ovary syndrome: anovulation, hyperandrogenism (acne, hirsutism), and polycystic ovarian structure on ultrasound. According to CTG, MRI is a defect in the area of the sieve plate on the right. The operation “Endoscopic endonasal plasty of the cerebrospinal fluid fistula of the skull base in the region of the sieve plate on the right using autografts” was performed. The postoperative period proceeded smoothly. In a satisfactory condition, the patient was discharged on the 7th day after the operation.

**CONCLUSION.** Spontaneous nasal liquorhea can be a complication of polycystic ovary syndrome due to the development of metabolic and hormonal disorders leading to the development of osteoporosis of the skull base bones. The method of choice is endoscopic endonasal plasty of the skull base defect, with the need for subsequent weight loss and correction of metabolic disorders to prevent relapses and/or the formation of defects in other localizations.

**KEY WORDS:** polycystic ovary syndrome, spontaneous nasal liquorhea, obesity, skull base defect, endoscopic endonasal skull base surgery.

алопеция), сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, сердечно-сосудистая патология [14, 16]. Также возможны появление гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства), онкологических заболеваний (рак эндометрия, некоторые формы рака молочной железы) [19].

У 40–85% женщин с СПЯ имеется избыточная масса тела или ожирение. В патогенезе заболевания



*Ход лечения*

Под общим наркозом произведена операция «Эндоскопическая эндоназальная пластика ликворной фистулы основания черепа в области ситовидной пластинки справа с использованием аутотрансплантатов».

После анемизации слизистой оболочки полости носа 0,1%-ным раствором Ксилена проведена латерализация средней и верхней носовой раковины справа. При осмотре 0-градусным эндоскопом в проекции средней трети ситовидной пластинки справа выявился дефект слизистой, через который отмечалось истечение прозрачной жидкости (ликвора) с пульсацией. Проведено удаление слизистой оболочки с помощью монополярной коагуляции, при этом открылся костный дефект размерами около 7-8 мм. Через дефект пролабировали ткани мозга, отмечалось профузное истечение ликвора. Интракраниально с помощью микрохирургических инструментов установлены пластины Тахокомба. Поверх дефекта с его значительным перекрытием дефекта уложен назосептальный лоскут на питающей ножке, выкроенный из верхних отделов носовой перегородки. Уложена гемостатическая марля. Пластика фиксирована фибрин-тромбиновым клеем Ивисел 1 мл. Средняя носовая раковина смещена к дефекту. В область среднего носового хода установлен эластичный тампон с мазью левомеколь (рис. 3 а-в).

Послеоперационный период протекал гладко. Неврологически и соматически пациентка находилась на дооперационном уровне. Клинические анализы в норме. При лор-осмотре признаков назальной ликвореи не отмечалось. При осмотре окулиста отчетливой нейроофтальмологической симптоматики не выявлено.

В удовлетворительном состоянии пациентка выписана на 7-е сутки после операции под амбулаторное наблюдение нейрохирурга, невролога, оториноларинголога, эндокринолога.

**Дискуссия**

СПЯ – наиболее часто встречающаяся эндокринопатия у женщин в гинекологии. В мировой литературе существует множество исследований, посвященных этиологии и патогенезу этого заболевания, способам его диагностики и лечения [6, 13]. Сообщается, что СПЯ сопровождается многими рисками, связанными с метаболической дисфункцией и эндокринными нарушениями (сахарный диабет 2-го типа, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, ночные апноэ, рак эндометрия, преждевременные роды, перинатальная смертность, психические расстройства). Одной из наиболее серьезных проблем синдрома является нарушение жирового и углеводного обменов, что проявляется гиперинсулинемией, нарушением толерантности к углеводам (инсулинорезистентностью) и ожирением [7]. Таким образом, СПЯ, как сказано в статье О. А. Белодед, – это синдром рисков, требующий междисциплинарного подхода [1].

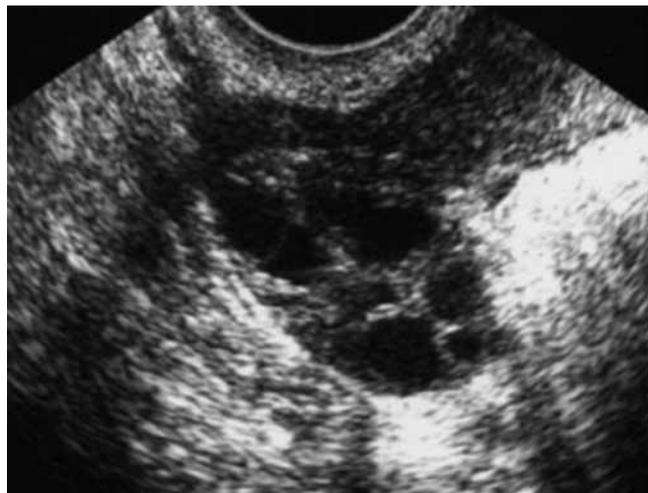


Рис. 1. УЗИ органов малого таза, трансагинальный датчик. Поликистозная структура яичника, увеличение объема яичника

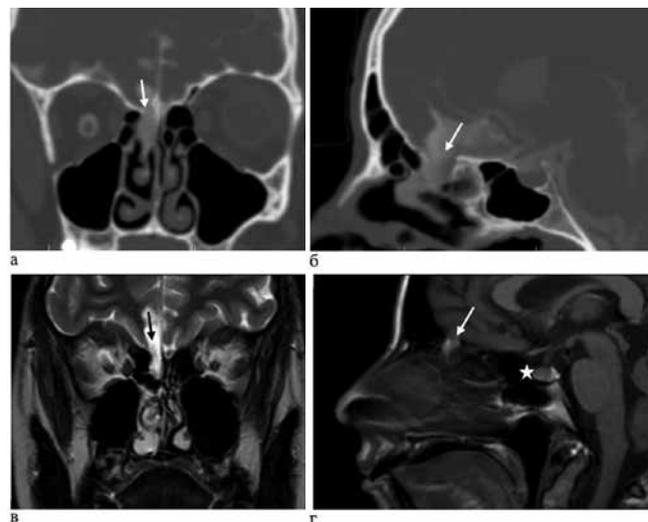


Рис. 2. а – КТ головного мозга (фронтальная проекция) – дефект ситовидной пластинки справа (указан стрелкой); б – КТ головного мозга (сагиттальная проекция) – дефект ситовидной пластинки справа (указан стрелкой); в – МРТ головного мозга (фронтальная проекция, T2 режим проекция) – дефект ситовидной пластинки справа (указан стрелкой); г – МРТ головного мозга (сагиттальная проекция) – дефект ситовидной пластинки справа (указан стрелкой), синдром пустого турецкого седла (указан звездочкой)

В научных исследованиях последних лет сообщается о том, что дислиппротеидемия и низкая минеральная плотность костной ткани не единственные, но основные факторы риска остеопороза. Результаты научных исследований последних лет подтверждают, что участвующие в формировании гиперлипидемии окисленные холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) потенциально могут стимулировать вызываемую остеокластами резорбцию костной ткани и развитие остеопороза.

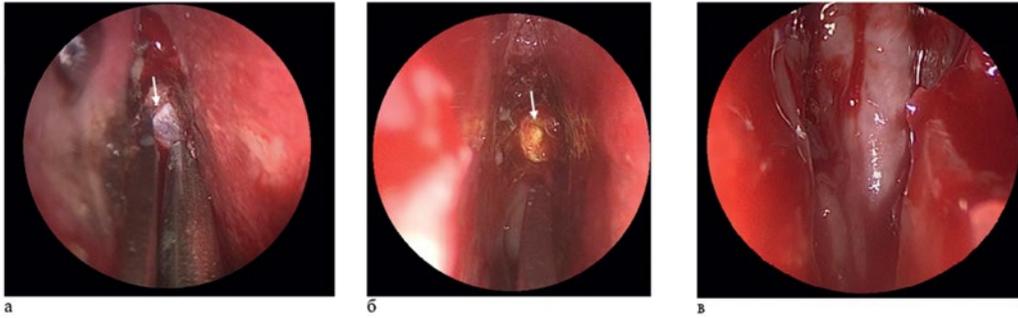


Рис. 3. Операционное фото, эндоскоп 0 градусов: а – дефект в области ситовидной пластинки справа; б – установленный Тахокомб интракраниально, в – назосептальный лоскут, уложенный поверх дефекта с его значительным перекрытием

При ожирении снижение уровня соматотропного гормона может приводить к повышению секреции лептина, контролирующего массу тела и индуцирующего остеопению, воздействуя на гипоталамус. С другой стороны, при ожирении отмечается более высокий уровень эстрогенов (подавляют активность остеокластов и влияют на дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность остеобластов) за счет фермента ароматазы, необходимого для их синтеза и локализирующегося в жировой ткани [2, 9].

Именно поэтому спонтанная назальная ликворея развивается у женщин в постменопаузе, когда уровень эстрогенов уменьшается и происходит остеопороз и образование патологических дефектов костей основания черепа. В представленном случае имелся схожий механизм развития спонтанной ликвореи на фоне СПЯ и гормональных изменений, приведших к нарушению кальциевого гомеостаза, функции остеобластов, деминерализации костей и развитию остеопороза. Дефект располагался в наиболее слабом месте – ситовидной пластинке. Эта локализация требует особого внимания при диагностике назальной ликвореи, так как является наиболее распространенной ввиду наименьшей толщины кости. В литературе описаны случаи, когда дефекты ситовидной пластинки образовывались на фоне сильного кашля, при натуживании или незначительных травмах на фоне остеопении отверстий, через которые проходят обонятельные нити [17].

Для лечения спонтанной назальной ликвореи применяется эндоскопический эндоназальный доступ. Преимущества этого метода включают отсутствие внешнего разреза, низкую травматизацию мягких тканей и костей, хорошую визуализацию, высокую эффективность, малое количество осложнений, быстрое восстановление. Однако работа с помощью эндоскопии в области ситовидной пластинки может быть технически сложной задачей из-за узкого рабочего пространства, что требует у хирурга определенного навыка. Также при планировании операции необходимо тщательно проанализировать анатомию полости носа, околоносовых пазух и структур основания черепа, чтобы исключить все возможные риски осложнений во время операции или рецидива заболевания [10].

Для пластики дефектов можно применять различные материалы: фрагменты широкой фасции бедра, жира, кости, хрящ, гемостатические материалы, васкуляризированные лоскуты. По данным ряда авторов, использование васкуляризированных лоскутов для пластики дефектов основания черепа уменьшает риск развития послеоперационной назальной ликвореи и менингита. Методика применения васкуляризированных лоскутов для пластики дефекта основания черепа после удаления опухолей хиазмально-селлярной области в настоящее время является общепринятой, что связано с ее надежностью и низкой частотой послеоперационных осложнений. В данном случае также применялся назосептальный лоскут. Для выкраивания лоскута поднадхрящично проводят гидросепаровку 1%-ным раствором лидокаина. Затем серповидным скальпелем делают вертикальные надрезы на 0,5–1,0 см кзади и кпереди от краев дефекта для значительного перекрытия краев дефекта по длине. Надрезы доводят до границы верхней и средней трети высоты носовой перегородки и соединяют горизонтальной линией. Это позволяет значительно перекрыть края дефекта по ширине ситовидной пластинки [5, 20].

Однако, несмотря на успешно выполненную операцию, в представленном случае у пациентки имеются факторы риска рецидива назальной ликвореи или формирования нового дефекта другой локализации. Поэтому необходимо отметить, что пластика дефекта не устраняет основную проблему. Во избежание рецидивов необходимы снижение веса и коррекция метаболических нарушений.

### Заключение

Спонтанная назальная ликворея может являться осложнением СПЯ вследствие развития метаболических и гормональных нарушений, приводящих к развитию остеопороза костей основания черепа. Методом выбора является эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа с необходимостью последующего снижения веса и коррекции метаболических нарушений для профилактики рецидивов и/или образования дефектов других локализаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белодед О. А. Синдром поликистозных яичников. Управление рисками, или риск-менеджмент // Женский леккер. – 2018. – № 4 (78). – С. 8–14.
2. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани с маркерами липидного обмена у женщин в постменопаузальном периоде на фоне ожирения / Т. Х.-М. Хашаева, М. А. Идрисова, А. Э. Эседова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 111–114. – URL: <https://doi.org/10.17116/repro2017233111-114>
3. Власова М. М., Пискунов И. С. Возможности компьютерной томографии в диагностике спонтанной назальной ликвореи // Российская ринология. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 13–19. – URL: <https://doi.org/10.17116/rosrino201624213-19>
4. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 208 с.
5. Опыт применения аутоотканей с сохраненным кровоснабжением для пластики дефектов основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных вмешательств / М. А. Кутин, П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2012. – Т. 76, № 2. – С. 42–44.
6. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. В. Чеботникова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 3–8. – URL: <https://doi.org/10.14341/probl20105643-8>
7. Соболева Е. Л. Состояние углеводного обмена при синдроме поликистозных яичников // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 41–45. – URL: <https://doi.org/10.14341/probl201258541-45>
8. Шелеско Е. В., Кравчук А. Д., Капитанов Д. Н. Современный подход к диагностике назальной ликвореи // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 3. – С. 103–111. – URL: <https://doi.org/10.17116/neiro2018823103>
9. Шишкова В. Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 21–26. – URL: <https://doi.org/10.14341/osteo2011121-26>
10. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendations / G. M. Oakley, J. A. Alt, R. J. Schlosser [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2016. – Vol. 6 (1). – P. 8–16. – URL: <https://doi.org/10.1002/alar.21637>
11. Escobar-Morreale H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. – 2018. – Vol. 14 (5). – P. 270–284. – URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
12. Glueck C. J., Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics // Metabolism. – 2019. – Vol. 92. – P. 108–120. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
13. Jin P., Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome // Gynecol Endocrinol. – 2018. – Vol. 34 (4). – P. 272–277. – URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395841>
14. Keen M. A., Shah I. H., Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study // Indian Dermatol. Online J. – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 104–110. – URL: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.202275>
15. Lobo B. C., Baumanis M. M., Nelson R. F. Surgical repair of spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leaks: A systematic review // Laryngoscope Investig. Otolaryngol. – 2017. – Vol. 2 (5). – P. 215–224. – URL: <https://doi.org/10.1002/lio2.75>
16. Meier R. K. Polycystic Ovary Syndrome // Nurs Clin. North Am. – 2018. – Vol. 3 (3). – P. 407–420. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>
17. Middle Turbinate Friendly Technique for Cribriform Cerebrospinal Fluid Leak Repair / L. J. Luk, A. Ikeda, S. K. Wise [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2019. – Vol. 161 (3). – P. 522–528. – URL: <https://doi.org/10.1177/0194599819847944>
18. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 110 (3). – P. 364–379. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
19. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk / P. Chedraui, B. Meczekalski, G. R. Pérez-Roncero [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2020. – Vol. 36 (4). – P. 289–293. – URL: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>
20. Wang E. W., Vandergrift W. A. 3rd, Schlosser R. J. Spontaneous CSF Leaks // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 44 (4). – P. 845–856. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.06.018>

**Список сокращений:***СПЯ – синдром поликистозных яичников**УЗИ – ультразвуковое исследование**КТ – компьютерная томография**МРТ – магнитно-резонансная томография**КТЦГ – компьютерная цистернография**ХС – холестерин**ЛПНП – липопротеины низкой плотности*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Данилин Олег Сергеевич, эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии «СМ Клиника», 192288, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Дунайский пр., д. 47, тел. +7 (911) 849-90-74, e-mail: danilko1984@mail.ru
2. Доронина Виктория Александровна, аспирант группы оториноларингологических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (499) 972-85-47, e-mail: VDoronica@nsi.ru, ORCID 0000-0002-2484-481X
3. Зинкевич Денис Николаевич, врач группы оториноларингологических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (499) 972-85-47, e-mail: Dzhinkevich@nsi.ru, ORCID 0000-0003-1295-0612
4. Кравчук Александр Дмитриевич, заведующий отделением нейротравмы, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (499) 250-14-63, e-mail: Kravtchouk@nsi.ru, ORCID 0000-0001-5711-3629
5. Кубачев Кубач Гаджимагомедович, д. м. н., профессор кафедры Н. Д. Монастырского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Пискаревский пр., д. 47; хирург, заведующий отделением хирургии, ГБУЗ «Городская поликлиника № 25», 193312, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Солидарности, д. 1, к. 2, тел. +7 (921) 955-61-14, e-mail: kubachev\_kubach@mail.ru
6. Мазуренко Сергей Олегович, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9; руководитель центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (911) 794-28-45, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
7. Мелехин Алексей Игоревич, к. псих. н., доцент, клинический психолог, психоаналитик, сомнолог, когнитивно-поведенческий терапевт, НОЧУ ВО «Гуманитарный институт имени П. А. Столыпина», 107076, РОССИЯ, МОСКВА, 1-я ул. Бухвостова, д. 12/11, к. 20, тел. +7 (926) 572-53-26, e-mail: clinmelehin@yandex.ru
8. Накатис Яков Александрович, заслуженный врач Российской Федерации, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9; Почетный президент, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (812) 558-05-08, e-mail: referentlor2@med122.com, ORCID 0000-0001-8837-6085
9. Начаров Петр Васильевич, д. м. н., заведующий лабораторно-диагностическим отделом, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, 190013, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ул. Бронницкая, д. 9, ORCID 0000-0002-2222-1977
10. Охлопков Владимир Александрович, врач отделения нейротравмы, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (499) 972-86-65, e-mail: Ova@nsi.ru, ORCID 0000-0001-8911-2372
11. Семенова Татьяна Сергеевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9
12. Семиголовский Никита Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Университетская наб., д. 7–9; врач отделения реанимации, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (921) 931-79-62, e-mail: semigolovski@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4168-1853
13. Симулис Ионас Стасио, к. м. н., заведующий отделением реанимации Клинической больницы № 122, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В. Л. Ваневского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 195067, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, Пискаревский пр., д. 47, e-mail: simutis@mail.ru, ORCID 0000-0002-2537-0142

14. Усков Андрей Евгеньевич, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, 190013, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7 (950) 013-04-42, e-mail: aeuskov@mail.ru, ORCID 0000-0002-0242-4929
15. Хромов Виталий Викторович, к. м. н., эндоскопист отделения внутренней медицины II – гематология, онкология и гастроэнтерология клиники «Эльбланда», 01589, ГЕРМАНИЯ, РИЗА, ул. Вайнберг, д. 8, тел. +49 (3525) 75-35-52, e-mail: datenschutz@elblandkliniken.de
16. Черникова Надежда Алексеевна, врач группы оториноларингологических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (965) 420-87-19, e-mail: Chernikhope@gmail.com, ORCID 0000-0002-4895-233X
17. Шелеско Елизавета Владимировна, к. м. н., руководитель группы оториноларингологических исследований, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, РОССИЯ, МОСКВА, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16, тел. +7 (926) 923-29-91, e-mail: Eshelesko@nsi.ru, ORCID 0000-0002-8249-9153
18. Шустова Татьяна Ивановна, д. б. н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, 190013, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ул. Бронницкая, д. 9, ORCID 0000-0002-6365-2407
19. Юрков Александр Юрьевич, к. м. н., оториноларинголог, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России, 194291, РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, пр. Культуры, д. 4, тел. +7 (921) 551-73-81, e-mail: yurkovaleks@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5313-8332

## DATA ON AUTHORS

1. Chernikova N. A., Doctor of the Otorhinolaryngological Research Group, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (965) 420-87-19, e-mail: Chernikhope@gmail.com, ORCID 0000-0002-4895-233X
2. Chromov V. V., PhD, endoscopist of the Department of Internal Medicine II – Hematology, Oncology and Gastroenterology, Elbland Clinic, dom 8, ulitsa Weinberg, RIESA, GERMANY, 01589, +49 (3525) 75-35-52, e-mail: datenschutz@elblandkliniken.de
3. Danilin O. S., endoscopist, head of the endoscopy department "SM Clinic", dom 47, Dunaiskii pr., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 192288, +7 (911) 849-90-74, e-mail: danilko1984@mail.ru
4. Doronina V. A., Postgraduate Student of the Otorhinolaryngological Research Group, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (499) 972-85-47, e-mail: VDoronina@nsi.ru, ORCID 0000-0002-2484-481X
5. Kravchuk A. D., Head of the Neurotrauma Department, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (499) 250-14-63, e-mail: Kravtchouk@nsi.ru, ORCID 0000-0001-5711-3629
6. Kubachev K. G., MD, professor of the Monastyrskii' Department, Mechnikov' North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia, dom 47, Piskarevskii pr., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 195067; Surgeon, Head of the Department of Surgery, City Polyclinic N 25, building 2, dom 1, pr. Solidarnosti, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 193312, +7 (921) 955-61-14, e-mail: kubachev\_kubach@mail.ru
7. Mazurenko S. O., professor, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034; Head of the Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the skeleton, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (911) 794-28-45, e-mail: dr\_mazurenko@mail.ru
8. Melekhin A. I., PhD of Psych. Sci., Associate Professor, Clinical Psychologist, Psychoanalyst, Somnologist, Cognitive Behavioral Therapist, Stolypin' Humanitarian Institute, building 20, dom 12/11, 1-ya ulitsa Bukhvostova, MOSCOW, RUSSIA, 107076, +7 (926) 572-53-26, e-mail: clinmelehin@yandex.ru
9. Nacharov P. V., MD, Head of the Laboratory and Diagnostic Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of Russia, dom 9, Bronnitskaya ulitsa, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 190013, ORCID 0000-0002-2222-1977
10. Nakatis Ya. A., the Honored Doctor of the Russian Federation, MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Medical Department, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034; Honorary President, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; +7 (812) 558-05-08, e-mail: referentlor2@med122.com, ORCID 0000-0001-8837-6085
11. Okhlopov V. A., Doctor of the Neurotrauma Department, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (499) 972-86-65, e-mail: Ova@nsi.ru, ORCID 0000-0001-8911-2372
12. Semenova T. S., postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034
13. Semigolovskii N. Yu., MD, Professor, Head of the Department of Introductory Course of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, dom 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 199034; doctor of the Intensive Care Unit, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (921) 931-79-62, e-mail: semigolovski@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4168-1853
14. Shelesko E. V., PhD, Head of the Otorhinolaryngological Research Group, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (926) 923-29-91, e-mail: Eshesko@nsi.ru, ORCID 0000-0002-8249-9153
15. Simutis I. S., PhD, Head of the Intensive Care Unit of Clinical Hospital N 122, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291; Associate Professor of the Vanevskii' Department of Anesthesiology and Resuscitation,

- Mechnikov' North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia, dom 47, Piskarevskii pr., SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 195067, e-mail: simutis@mail.ru, ORCID 0000-0002-2537-0142
16. Shustova T. I., Dr. Biol. Sci., Professor, Chief Scientist of the Laboratory Diagnostic Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of Russia, dom 9, Bronnitskaya ulitsa, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 190013, ORCID 0000-0002-6365-2407
  17. Uskov A. E., PhD, Senior Researcher at Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of Russia, dom 9, Bronnitskaya ulitsa, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 190013, +7 (950) 013-04-42, e-mail: aeuskov@mail.ru, ORCID 0000-0002-0242-4929
  18. Yurkov A. Yu., PhD, Otorhinolaryngologist, Sokolov' North-West Regional Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, dom 4, pr. Kultury, SANKT PETERSBURG, RUSSIA, 194291, +7 (921) 551-73-81, e-mail: yurkovaleks@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5313-8332
  19. Zinkevich D. N., Doctor of the Otorhinolaryngological Research Group, Burdenko' National Medical Research Center of Neurosurgery Translation of the Ministry of Health of Russia, dom 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ulitsa, MOSCOW, RUSSIA, 125047, +7 (499) 972-85-47, e-mail: Dzhinkevich@nsi.ru, ORCID 0000-0003-1295-0612

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

Журнал «Клиническая больница» ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» ФМБА России выпускается ежеквартально.

В журнал принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической, а также учебной и учебно-методической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии со следующими требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, с полуторным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Текст необходимо печатать в редакторе Word версии до 2003 включительно, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц печатного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10 страниц, включая список литературы.

3. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр, подписанный на титульном листе всеми авторами с указанием даты, и электронный вариант на электронном носителе. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, наименование учреждения\*, где выполнена работа (на русском и английском языках), краткие сведения об авторах, а также должность, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.

4. Первая страница должна содержать реферат на русском и английском языках (объемом не более 100 слов). В реферате должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках (не более 10 слов).

5. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не должен содержать смысловых, орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

6. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну происхождения.

7. Недопустимо использовать в статье фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

8. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. Все иллюстрации должны быть предоставлены отдельными файлами в CMYK-модели, в формате TIFF либо EPS (без использования JPG-компрессии) с разрешением не меньше 300 dpi в масштабе 1:1. Название приложенного файла должно соответствовать порядку нумерации рисунка в тексте. Подписи к иллюстрациям должны быть размещены в основном тексте. На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть выполнены в программе Excel и приложены отдельным файлом.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках и соответствовать списку литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – зарубежные, также в алфавитном порядке. Общий объем ссылок – не более 15.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ Р 7.0-100-2018 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», ГОСТ 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования к правилам составления».

12. Не принимаются работы, ранее опубликованные в других изданиях.

13. Редакция имеет право требовать от авторов уточнений, изменений, а также сокращения объема материала.

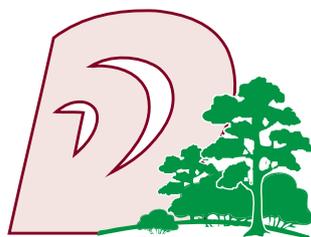
14. Материалы, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

**Примечание**

\* – Указывается полное название организации, учреждения, как в учредительных документах.





Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ОКРУЖНОЙ  
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР им. Л. Г. СОКОЛОВА**

Федерального медико-биологического агентства

Лауреат Премии Санкт-Петербурга по качеству 2003 года  
Дипломант Премии Правительства России по качеству 2004 года

**ВАЛДАЙСКИЙ ФИЛИАЛ**  
**ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ  
«ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДОРОЖНОГО ДВИЖЕНИЯ В 2013–2020 ГОДАХ»

Лицензия № ФС-78-01-003162 от 31 августа 2020 года

Наш адрес:

175402, Новгородская область, г. Валдай, ул. Песчаная, д. 1б  
(на территории Валдайской центральной районной больницы)

**+ 7 (911) 636-1-122**

регистратура +7 (81666) 2-88-22

тел./факс +7 (81666) 2-88-35

e-mail: [vkb@med122.com](mailto:vkb@med122.com)

**WWW.MED122.COM**

