

ISSN 2658-6649

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

www.discover-journal.ru



Volume 12, Number 4
2020

ISSN 2658-6649 (print)
ISSN 2658-6657 (online)

**Siberian Journal of
Life Sciences
and Agriculture**

Том 12, №4, 2020

www.discover-journal.ru

Импакт-фактор
РИНЦ 2018 = 0,322

Журнал основан
в 2008 г.

Главный редактор – С.В. Дентовская
Зам. глав. редактора – Л.Н. Медведев, З.П. Оказова, О.Л. Москаленко
Шеф-редактор – Я.А. Максимов
Выпускающие редакторы – Д.В. Доценко, Н.А. Максимова
Корректор – С.Д. Зливко
Компьютерная верстка, дизайн – Р.В. Орлов
Технический редактор – Ю.В. Бяков

**Siberian Journal of
Life Sciences
and Agriculture**

Volume 12, №4, 2020

www.discover-journal.ru

RSCI IF (2018) =
0,322

Founded
2008

Editor-in-Chief – S.V. Dentovskaya
Deputy Editors – L.N. Medvedev, Z.P. Okazova, O.L. Moskalenko
Chief Editor – Ya.A. Maksimov
Managing Editors – D.V. Dotsenko, N.A. Maksimova
Language Editor – S.D. Zlivko
Design and Layout – R.V. Orlov
Support Contact – Yu.V. Byakov

Красноярск, 2020
Научно-Инновационный Центр

Krasnoyarsk, 2020
Science and Innovation Center Publishing House

12+

ISSN 2658-6649 (print)
ISSN 2658-6657 (online)

*Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)*

ПИ № ФС 77 - 71726 от 30.11.2017 г.

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2020. Том 12, № 4. 138 с.

Периодичность – 4 выпуска в год.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН: <http://catalog.viniti.ru/>, а также в международную реферативную базу данных и систему цитирования Chemical Abstracts.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны, в Научной Электронной Библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Правила для авторов доступны на сайте журнала: <http://discover-journal.ru/guidelines.html>

Адрес редакции, издателя и для корреспонденции:
660127, г. Красноярск, ул. 9 Мая, 5 к. 192
E-mail: editor@discover-journal.ru
<http://discover-journal.ru/>

Подписной индекс в каталоге Почты России "Подписные издания" - ПИ900.
Подписной индекс в каталоге периодических и сетевых изданий «Сиб-Пресса» – 94089.

Учредитель и издатель: Издательство ООО «Научно-инновационный центр»

Свободная цена

© Научно-инновационный центр, 2020

Члены редакционной коллегии

Анисимов Андрей Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, пос. Оболенск, Серпуховский р-н, Московская обл., Российская Федерация)

Балакирев Николай Александрович, доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН, профессор, проректор по науке и инновациям, зав. кафедрой мелкого животноводства (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Российская Федерация)

Батырбекова Светлана Есимбековна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан)

Буко Вячеслав Ульянович, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом биохимической фармакологии (Институт биохимии биологически активных соединений АН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь)

Глотов Александр Гаврилович, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнологии, главный научный сотрудник (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, пос. Краснообск, Российская Федерация)

Игнатова Ирина Акимовна, доктор медицинских наук, профессор ЛОР кафедры КГМУ им В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник лаборатории "Клинической патофизиологии" ФИЦ КНЦ СО РАН; руководитель лаборатории "Инновационных методов обследования и коррекции сенсорных систем человека" КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», Красноярск, Российская Федерация)

Казакова Алия Сабировна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой агробиотехнологии (Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, Зерноград, Российская Федерация)

Козлов Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Федеральное государственное ав-

тономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация)

Лесовская Марина Игоревна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры экономики и агробизнеса (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет»), Красноярск, Российская Федерация)

Лисняк Анатолий Анатольевич, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лесного почвоведения УкрНИИЛХА; доцент кафедры экологии и неэкологии ХНУ (Украинский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации им. Г.Н. Высоцкого (УкрНИИЛХА); Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (ХНУ), Харьков, Украина)

Манчук Валерий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Мойсеёнок Андрей Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий Отделом витаминологии и нутрицевтики ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси" (Гродно), главный научный сотрудник Отдела питания НПЦ НАН Беларуси по продовольствию (Минск) (Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь)

Музурова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека (Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация)

Науанова Айнаш Пахуашовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник (Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Республика Казахстан)

Никитюк Дмитрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация)

Пуликов Анатолий Степанович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения РФ, главный научный сотрудник группы функциональной морфологии клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрос-

лых и детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Полунина Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация)

Рапопорт Жан Жозефович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный изобретатель СССР, почетный профессор НИИ МПС; консультант (Больничная касса "Леумит", Хайфа, Израиль)

Рахимов Александр Имануилович, доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре «Органическая химия» (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Рахимова Надежда Александровна, доктор химических наук, профессор (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Родин Игорь Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», Краснодар, Российская Федерация)

Рожко Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Сетков Николай Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация)

Смелик Виктор Александрович, доктор технических наук, профессор, директор научно-исследовательского института управления технологическими системами в АПК, заведующий кафедрой «Технические системы в агробизнесе» (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет", Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ; профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ХГУ (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, Красноярск, Российская Федерация)

Суханова Светлана Фаилевна, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор по научной работе (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганская государственная сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева», Курганская обл., Кетовский р-н, с. Лесниково, Российская Федерация)

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тирранен Ляля Степановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тыщенко Елизавета Алексеевна, доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Товароведения и управление качеством» (Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, Кемерово, Российская Федерация)

Шелепов Виктор Григорьевич, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией «Разработка продуктов для функционального питания человека и животных (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, Новосибирский район, р.п. Краснообск, Российская Федерация)

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии (Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Editorial Board Members

Andrey Anisimov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science (Federal Service for Supervision in the Sphere of Customers Rights and Human Well-Being Federal State Institution of Science State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation)

Nikolai Balakirev, Doctor of Agricultural Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pro-Rector for Science and Innovation, Head of the Department of Small Animal Husbandry (Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation)

Svetlana Batyrbekova, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher (Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan)

Vyacheslav Buko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biochemical Pharmacology (Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus)

Alexander Glotov, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology, Chief Scientific Officer (Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Irina Ignatova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Endocrinology; Leading Researcher of the Laboratory "Clinical Pathophysiology"; Head of the Scientific-Practical Laboratory "Innovative Methods of Examination and Correction of the Sensory Systems of Man" (Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Aliya Kazakova, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Agrobiotechnology (Azov-Black Sea State Agroengineering Academy, Zernograd, Russian Federation)

Vasily Kozlov, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Assistant Professor of Public Health and Health Care (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation)

Marina Lesovskaya, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department 'Economics and Agribusiness' (Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Anatoly Lisnyak, Candidate of Agricultural Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Forest Soil Science; Associate Professor of the Department of Ecology and Neocology (Ukrainian Research Institute of

Forestry and Agroforestry named after G.M. Vysotsky, Kharkiv National University of V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine)

Valery Manchuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Director of the Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Andrei Moiseenok, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceutical Technologies of the State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" (Grodno), Chief Researcher of the Nutrition Department of the National Center for Food of Belarus (Minsk) (The National Academy of Sciences of Belarus, Belarus)

Lyudmila Muzurova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy (Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation)

Aynash Nauanova, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher (S.Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Republic of Kazakhstan)

Dmitry Nikitjuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Director (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation)

Anatoly Pulikov, Doctor of Medicine, Professor, chief researcher group of the functional morphology of the clinical department of pathology of the digestive system in children and adults (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Natalya Polunina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Public Health and Health Economics of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation)

Jan Rapoport, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of the USSR Public Health, Honored Inventor of the USSR, Honorary Professor of the Research Institute of the Ministry of Railways; Consultant (Health Insurance Fund "Leumit", Haifa, Israel)

Aleksandr Rakhimov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic Chemistry (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Nadezhda Rakhimova, Doctor of Chemical Sciences, Professor (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Igor Rodin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Veterinary Obstetrics and Surgery (Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation)

Tatiana Rozhko, Candidate of Biology (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Nikolay Setkov, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body, Professor of the Department of Biophysics, Institute of Basic Biology and Biotechnology (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Viktor Smelik, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Management of Technological Systems in the Agroindustrial Complex, Head of the Department "Technical Systems in Agribusiness" (St. Petersburg State Agrarian University, St. Petersburg, Russian Federation)

Olga Smirnova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology; Professor of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental Biology and Biotechnology; Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical-Psychological-Social Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University; Khakass State University named after N.F. Katanov, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Svetlana Sukhanova, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vice-Rector (Kurgan State Agricultural Academy by T.S. Maltsev, Kurgan region, Ketovsky district, Leshnikovo village, Russian Federation)

Sergey Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinical Department of Physical and Mental Health of Children (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Lyalya Tirranen, Doctor of Biology, Leading Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Elizaveta Tyshchenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Commodity and quality management (Kemerovo Institute of Food Science and Technology, Kemerovo, Russian Federation)

Viktor Shelepov, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory "Development of Products for Functional Nutrition of Humans and Animals" (Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Natalya Shnaider, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology (V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-11-24

УДК 616.314-056

ПЛАНИРОВАНИЕ И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНИХ ЧЕЛЮСТЯХ

Маругина Т.Л., Левенец А.А., Киприн Д.В., Череватенко А.И.

При планировании будущей имплантации активно используется аугментация, показания к которой не всегда достаточно четко определены. На наш взгляд увеличение количества осложнений, связано с предоперационной подготовкой больного, при которой не были учтены индивидуальные особенности.

Цель. *Повышение эффективности реабилитации больных с отсутствием зубов во фронтальном отделе верхней челюсти.*

Материалы и методы. *Обследовано 57 пациентов в возрасте от 35 до 45 лет. В предоперационной подготовке пациенты были разделены на 4 группы. В первую группу вошли пациенты с 2 типом костной ткани, толстым биотипом десны и прямым прикусом. Во вторую группу – пациенты с глубоким прикусом, 3 типом кости и тонким биотипом десны. В третью группу пациенты с ортогнатическим прикусом, 2 типом кости и средним биотипом десны, в четвертую группу с ортогнатическим прикусом, 3 типом костной ткани и средним биотипом десны. Изучение биотипа десны проводили путем визуального осмотра и зондированием. Оценивали тип костной ткани с помощью рентгенологического метода исследования. Исследование прикуса производилось клинически. Для оцен-*

ки результатов лечения учитывали параметры костной ткани и продолжительность лечения, для оценки эстетического результата учитывали параметры мягких тканей.

Результаты. В 1 и 3 группах исследования были выявлены параметры костного гребня, позволяющие провести денальную имплантацию без применения методики аугментации костной ткани. Во 2 группе всем пациентам потребовалось применение методики аугментации мягких тканей. В 3 группе в трех случаях, пациентам потребовалось проведение пластики мягких тканей.

Заключение. Применение пластики костной и мягких тканей при проведении денальной имплантации позволяет значительно повысить качество лечения и эстетический результат.

Ключевые слова: аугментация; тип челюстных костей; биотип слизистой оболочки.

PLANNING AND PREOPERATIVE PREPARATION FOR SURGICAL INTERVENTIONS ON THE MAXILLA

Marugina T.L., Levenets A.A., Kiprin D.V., Cherevatenko A.I.

While planning future dental implantation, augmentation is actively used, the indications for which are not always clearly detected. In our view increase in the number of complications is associated with preoperative preparation of the patient, in which individual characteristics were excluded.

Background. *Improve the effectiveness of rehabilitation of patients with adentia in the anterior maxilla.*

Materials and methods. *57 patients aged from 35 to 45 years were examined. Patients were divided into 4 groups in preoperative preparation. The first group included patients with 2nd type of bone tissue, a thick gingiva biotype and a direct occlusion. The second group included patients with supraocclusion, 3rd type of bone and thin gingiva biotype. The third group included patients with orthognathic occlusion, 2nd type of bone and average gingiva biotype. The fourth group included patients with orthognathic occlusion, 3rd type of bone and average gingiva biotype. The study of the gingiva biotype was performed by visual inspection and probing. Type of bone tissue was assessed using the x-ray method. The study of the occlusion was performed clinically.*

To assess the results of treatment dimensions of bone tissue and treatment duration were taken into account, to assess the aesthetic result dimensions of soft tissues were included.

Results. *In the studied groups 1 and 3, dimensions of crest bone were identified allowing dental implantation without using bone augmentation technique. In group 2 all patients required the use of soft tissue augmentation technique. In group 3 in three cases patients required soft tissue grafting.*

Conclusion. *The use of bone and soft tissue grafting during dental implantation significantly improves quality of treatment and aesthetic result.*

Keywords: *augmentation; type of jaw bones; mucosa biotype.*

В последние годы дентальная имплантация приобрела массовый характер. Ведущие имплантологические фирмы совершенствуют форму и структуру покрытия интраосальной части дентального имплантата для улучшения остеоинтеграции [1–2]. Однако статистика отдаленных результатов указывает на увеличение числа периимплантитов [3–7]. В рамках планирования будущей имплантации активно используется аугментация, показания к которой не всегда достаточно четко определены [8–12]. На наш взгляд увеличение количества осложнений связано с предоперационной подготовкой больного, при которой не были учтены анатомо-топографические особенности челюстно-лицевой области Структура и тип костной ткани челюстных костей, а также биотип мягких тканей полости рта имеет важное значение при диагностике и планировании лечения с использованием дентальных имплантатов [13–16].

Цель

Повышение эффективности реабилитации больных с отсутствием зубов во фронтальном отделе верхней челюсти путем разработки новых подходов при предоперационной подготовке больных с учетом анатомо-топографических особенностей челюстно-лицевой области при планировании дентальной имплантации.

Материалы и методы

Для проведения сравнительного анализа пациентов с различным типом окклюзионных соотношений челюстей, структурой костной ткани и биотипа слизистой оболочки в клинике было обследовано 57 пациентов в возрасте 35–45 лет, которым было проведено удаление зуба верхней челюсти в эстетически значимой зоне с последующим замещением дефекта

имплантатом. В предоперационной подготовке пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от типа костной ткани, биотипа десны и вида прикуса. В первую группу были отобраны пациенты с вторым типом костной ткани, толстым биотипом десны и прямым прикусом, которым было проведено атравматическое удаление. Во вторую группу были отобраны пациенты с глубоким видом прикуса, третьим типом костной ткани и тонким биотипом десны, которым сразу после удаления проводилась аугментация костной ткани и применялись коллагеновые мембраны в процессе аугментации мягких тканей. В третью группу отобрали пациентов с ортогнатическим прикусом, средним биотипом десны и вторым типом костной ткани, которым было проведено атравматическое удаление. В четвертую группу были отобраны пациенты с третьим типом кости и средним биотипом десны, ортогнатическим прикусом, которым сразу после удаления проводилась аугментация костной ткани.

Таблица 1.

Распределение пациентов по группам

Вид прикуса	Биотип десны	Тип костной ткани	Количество пациентов
Прямой	Толстый	2	6
Глубокий	Тонкий	3	19
Ортогнатический	Средний	2	12
	Средний	3	14

Таблица 2.

Распределение пациентов по полу в группах сравнения

Пол	Группы сравнения			
	1	2	3	4
Мужской	2	8	7	7
Женский	4	11	5	7
Итого:	6	19	12	14

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет; согласие на лечение; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, поливалентной аллергии; частичное отсутствие зубов во фронтальном отделе верхней челюсти.

Критерием не включения пациентов в исследование являлось несогласие с условиями исследования. Критериями исключения являлись: наличие соматической патологии, такой как: сахарный диабет декомпенсированный, онкологические заболевания, нарушение свертываемости крови.

Оценка биотипа десневого края во фронтальном отделе верхней челюсти проводилась методом визуального осмотра, зондированием зубодесневого кармана [17–18]. При визуальном осмотре оценивали общий вид десны вокруг зуба. Тонким считался биотип, если десна была нежной, рыхлой и почти полупрозрачной, и толстым, если десна была фиброзной и толстой, с широкой полоской кератинизированной десны. Средний биотип характеризовался десной средней рыхлости с узкой полоской кератинизированной десны. Данный метод является наименее инвазивным, однако имеет низкую точность и очень высокую вариабельность между исследуемыми [19]. Методом зондирования исследовали десну с срединно-вестибулярной части. В зубодесневой желобок вводили пародонтальный зонд, биотип классифицировали в зависимости от просвечивания пародонтального зонда, лежащего в зубодесневом желобке. При просвечивании зонда и его визуализации, биотип считался тонким, если зонд не просвечивался и не определялся под десной, биотип считался толстым. Средним биотипом считалась десна, при незначительном просвечивании зонда и его умеренной визуализацией. Данный вид исследования имеет минимальную инвазивность и достаточно хорошую точность.

Оценка типов костной ткани проводилась рентгенологически с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) в сагиттальной и фронтальных плоскостях. Так как для исследования были отобраны пациенты с дефектом зубов во фронтальном отделе верхней челюсти, мы могли наблюдать второй и третий тип плотности костной ткани по Lekholm U., Zarb G., 1985. Второй тип характеризуется соотношением компактного и губчатого слоев составляет 1:1. Толщина компактного слоя 3–5 мм и более. Третий тип характеризовался соотношением компактного и губчатого слоев составляет 1:3. Толщина компактного слоя 2–3 мм. Губчатый слой представлен равномерной, хорошо развитой сетью трабекул, однако они тонкие и не формируют четко ориентированные устои. Оценка прикуса производилась клинически в полости рта пациентов.

Прикус считался ортогнатическим, если верхние резцы перекрывали нижние не более, чем на половину коронки, а также между зубами был плотный режуще-бугорковый контакт и фиссурно-бугорковый контакт: щечные бугры верхних премоляров и моляров расположены кнаружи от одноименных бугров нижних зубов, небные бугорки верхних зубов лежат в продольной фиссуре нижних, щечные бугорки нижних зубов расположены в продольной фиссуре верхних зубов. Прямым считался прикус, при котором режущие края резцов контактируют встык, верхние резцы не перекрывают нижние, а смыкание в боковой области по ортогнатическому

типу. Глубоким считали прикус, при котором верхние резцы перекрывали нижние более чем на треть высоты их коронок, а также отмечалось нарушение режуще-бугоркового контакта.

Удаление зубов проводилось без отслойки лоскутов с использованием периотомов и щипцов. Для сохранения архитектуры мягких тканей и формы альвеолярного гребня после удаления зуба в лунке ограничивали сгусток или в комбинации с костно-замещающими материалами, при проведении аугментации костной ткани и стабилизировали с помощью мембраны.

Таблица 3.

Планирование объема вмешательств в зависимости от клинической ситуации

Вид прикуса	Биотип десны	Тип костной ткани	Применялась аугментация костной ткани	Применялась аугментация мягких тканей
Прямой	Толстый	2	-	-
Глубокий	Тонкий	3	+	+
Ортогнатический	Средний	2	-	-
	Средний	3	-	+

После аграмматичной экстракции зубов лунки с вторым типом костной ткани заживали под сгустком и не заполнялись биоматериалом. У пациентов с тонким типом десны при проведении имплантации производилось заполнение тромбоцитарным сгустком от дистальной до мезиальной поверхностей с вестибулярной стороны, что обеспечивает однородную плотность всего объема мембраны APRF. Оценку результатов лечения проводили по критериям: достаточный размер альвеолярного гребня, который обеспечивал оптимальное позиционирование имплантата; количеству оперативных вмешательств на одного пациента; наличию адекватной анатомии десны в момент имплантации; срокам лечения, включающим период от удаления зуба, до постоянной фиксации ортопедической конструкции; эстетическому результату лечения. Размеры альвеолярного гребня определялись на основании КЛКТ, а также с помощью костного измерителя. Для оценки эстетического результата лечения учитывали: наличие прикрепленных кератинизированных тканей адекватной толщины и ширины вокруг реставрации; расположение свободного десневого края соответственно его нормальному анатомическому положению; наличие межзубных сосочков как следствие, отсутствие «черных треугольников». В случае несоответствия одному или нескольким из перечисленных критериев результат считался неудовлетворительным. Удовлетворительным признавался результат, соответствующий всем вышеперечисленным критериям [20].

Результаты

У всех пациентов после удаления наблюдалась атрофия костной ткани лунки различной степени выраженности, однако клинически значимые изменения были выявлены только во второй и четвертой группах. В первой и третьей группах были получены параметры костного гребня позволяющие провести дентальную имплантацию без применения методики аугментации костной ткани. Во второй группе всем пациентам потребовалось применения методик аугментации мягких тканей с использованием мембран APRF на этапе установки формирователей десны. В третьей группе в трех случаях пациентам потребовалось проведение пластики мягких тканей с помощью мембраны APRF.

Таблица 4.

Сравнение результатов лечения в группах

Группа	1	2	3	4
Количество пациентов в группе	6	19	12	14
Количество пациентов, которым применялась аугментация костной ткани	0	19	0	14
Количество пациентов, которым применялась аугментация мягких тканей	0	19	3	0
Сроки лечения (мес.)	6	10	6–9	9
Количество оперативных вмешательств	3	4	3–4	3

Таблица 5.

Эстетическая оценка результатов интеграции реставрации на имплантате в зубном ряду по выбранным критериям

Критерии оценки	1	2	3	4
Наличие прикрепленных кератинизированных тканей адекватной толщины и ширины вокруг реставрации;	6	19	12	14
Расположение свободного десневого края соответственно его нормальному анатомическому положению	5	19	11	14
Наличие межзубных сосочков как следствие, отсутствие «черных треугольников»	5	19	12	14

Заключение

Сравнение результатов лечения в исследуемых группах позволяет сделать следующие выводы:

Применение методик аугментации костного гребня и мягких тканей при проведении дентальной имплантации позволяет значительно повысить качество лечения и эстетический результат, однако оценку необходимости проведения данных процедур нужно проводить при планировании

удаления зуба и дентальной имплантации, основываясь на клинических данных и анатомических особенностях пациентов, а именно на окклюзионных соотношениях челюстей, структуре костной ткани и биотипе мягких тканей полости рта.

Практические рекомендации:

1. При оценке костной ткани на этапе планирования восстановления дефектов зубных рядов необходимо определять плотностные характеристики с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии и классификации костной ткани по С.Е. Misch.

2. При прямом прикусе, толстом биотипе десны и 2 типе костной ткани, целесообразно применять методику классического атравматичного удаления.

3. При Глубоком прикусе, тонком биотипе десны и 3 типе костной ткани, целесообразно применять методики аугментации костной и мягких тканей.

4. При ортогнатическом прикусе, среднем биотипе десны и 2 типе костной ткани, возможно применение техники аугментации мягких тканей.

5. При ортогнатическом прикусе, среднем биотипе десны и 3 типе костной ткани, возможно применение техники аугментации костной ткани.

Список литературы

1. Сирак С.В., Перикова М.Г. Микроскопическое изучение поверхности винтовых дентальных имплантатов для прогнозирования остеоинтеграции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. №2-1. С. 162–168.
2. Сравнительный анализ структуры поверхности и ее химического состава у разных систем дентальных имплантатов и их влияние на уровень сенсбилизации организма / Камалов Р.Х., Лихота А.Н., Коваленко В.В., Горобец Е.В., Кинчур Н.И., Тиньков В.А., Розова Е.В. // Клиническая стоматология. 2011. №2(58). С. 48–52.
3. Опыт применения аквакинетического метода для лечения периимплантита // Буляков Р.Т., Гуляева О.А., Чемикосова Т.С., Тухватуллина Д.Н., Салыхова Г.А., Гумерова М.И., Сабитова Р.И. // Проблемы стоматологии. 2012. №4. С. 24–28.
4. Исследование распространенности инфекционных агентов у пациентов с периимплантатами // Николаева Е.Н., Царев В.Н., Панин А.М., Чувилкин В.И., Царева Т.В., Сайкова С.В., Хитаршвили М.В. // Стоматология для всех. 2012. №2. С. 16–19.

5. Хитаршвили М.В., Сайкова С.В., Царева Т.В. Изучение экспрессии пародонтопатогенных бактерий I и II порядка у пациентов с периимплантатами // Dental Forum. 2011. №3. С. 134.
6. Доклиническая диагностика дентального периимплантата // Глустенко В.П., Гильмиярова Ф.Н., Головина Е.С., Глустенко В.С., Кузнецова Е.А. // Российский стоматологический журнал. 2011. №2. С. 28–29.
7. Утюж А.С., Адмакин О.И., Лушков Р.М. Рекомендации по диагностике и лечению периимплантата // Успехи современной науки и образования. 2016. Т.5. №7. С. 22–25.
8. Калакуцкий Н.В., Калакуцкий И.Н., Садилина С.В. Результаты аугментации альвеолярной части нижней челюсти методом расщепления при подготовке больных к имплантации // Голова и шея. 2016. №3. С. 57.
9. Назарян Д.Н., Караян С.С., Захаров Г.К. Вертикальная 3D аугментация верхней и нижней челюстей при дентальной имплантации // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2016. №1. С. 89–90.
10. Яременко А.И., Королев В.О. Особенности имплантации и аугментации костной ткани при хронических верхнечелюстных синуситах // Российская стоматология. 2016. Т.9. №2. С. 74.
11. Рубникович С.П., Хомич И.С. Применение современных остеопластических материалов в хирургической стоматологии // Стоматолог. Минск. 2014. №4(15). С. 56–57.
12. Коркуд Д. Аугментация кости и мягких тканей в эстетической зоне. Клинический Случай // Пародонтология. 2013. Т. 18. № 3. С. 35–39.
13. Zawawi K.H., Al-Zahrani M.S. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position // Saudi medical Journal. 2014. № 35. С. 1378–1383.
14. Семенова И.В., Мухутдинова И.Э. Актуальность хирургии мягких тканей в области дентального имплантата // Современная стоматология. 2017. С. 473–477.
15. Юрьев Е.М. Обоснование выбора костнопластических материалов в зависимости от типа костной ткани челюстей при дентальной имплантации: Автореф. Диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Москва, 2017.
16. Ушаков А.И., Юрьев Е.М. Дентальная имплантация и выбор костнопластических материалов в зависимости от типа костной ткани человека // Российская стоматология. 2016. Т. 9. № 2. С. 12–17.
17. Wojciech B. The Thickness of Periodontal Soft Tissue Ultrasonic Examination – Current Possibilities and Perspectives // Dental and Medical Problems. 2011. №48. С. 303–310.

18. Tissue Biotype and Its Relation to the Underlying Bone Morphology / Fu J.H., Yeh C.Y., Chan H.L., Tatarakis N., Leong D.J., Wang H.L. // *Journal of Periodontology*. 2010. №81. С. 569–574.
19. Сравнительная характеристика эффективности методов трансформации тонкого биотипа десны в толстый // Хабадзе З.С., Коджакова Ф.Р., Минцаев М.М., Семенова Д.Д., Карнаева А.С., Гасанова З.М., Слонова В.М. // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2019. №6. С. 189–196.
20. Планирование лечения и сохранения анатомического строения альвеолярного гребня при замещении зуба, подлежащего экстракции, имплантатом / Жданов Е.В., Савич О.В., Хватов А.В., Корогодин И.В. // *Пародонтология*. 2005. №3. С. 40–47.

References

1. Sirak S.V., Perikova M.G. Mikroskopicheskoe izuchenie poverkhnosti vintovykh dental'nykh implantatov dlya prognozirovaniya osteointegratsii [Microscopic examination of the surface of screw dental implants for predicting osteointegration]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2014, issue 2-1, pp. 162–168.
2. Kamalov R.Kh., Likhota A.N., Kovalenko V.V., Gorobets E.V., Kinchur N.I., Tin'kov V.A., Rozova E.V. Sravnitel'nyi analiz struktury poverkhnosti i ee khimicheskogo sostava u raznykh sistem dental'nykh implantatov i ikh vliyanie na uroven' sensibilizatsii organizma. [Comparative analysis of the surface structure and its chemical composition in different systems of dental implants and their impact on the level of sensitization of the body]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2011, issue 2(58), pp. 48–52.
3. Bulyakov R.T., Gulyaeva O.A., Chemikosova T.S., Tukhvatullina D.N., Salyakhova G.A., Gumerova M.I., Sabitova R.I. Opyt primeneniya akvakineticheskogo metoda dlya lecheniya periimplantita. [Experience in using the aquakinetic method for the treatment of periimplantitis]. *Problemy stomatologii*, 2012, issue 4, pp. 24–28.
4. Nikolaeva E.N., Tsarev V.N., Panin A.M., Chuvilkin V.I., Tsareva T.V., Saikova S.V., Khitarishvili M.V. Issledovanie rasprostranennosti infektsionnykh agentov u patsintov s periimplantitami. [A study on the prevalence of infectious agents have patsientov with periimplantary]. *Stomatologiya dlya vsekh*, 2012, issue 2, pp. 16–19.
5. Khitarishvili M.V., Saikova S.V., Tsareva T.V. Izuchenie ekspressii parodontopatogennykh bakterii I i II poryadka u patsientov s periimplantitami. [Study of

- the expression of periodontal pathogenic bacteria of the first and second order in patients with perimplantitis]. *Dental Forum*, 2011, issue 3, pp. 134.
6. Tlustenko V.P., Gil'miyarova F.N., Golovina E.S., Tlustenko V.S., Kuznetsova E.A. Doklinicheskaya diagnostika dental'nogo periimplantita. [Preclinical diagnostics of dental periimplantitis]. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*, 2011, issue 2, pp. 28–29.
 7. Utyuzh A.S., Admakin O.I., Lushkov R.M. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu periimplantita. [Recommendations for the diagnosis and treatment of peri-implantitis]. *Uspekhi sovremennoi nauki i obrazovaniya*, 2016, Vol.5, issue 7, pp. 22–25.
 8. Kalakutskii N.V., Kalakutskii I.N., Sadilina S.V. Rezul'taty augmentatsii al'veolyarnoi chasti nizhnei chelyusti metodom rasshchepleniya pri podgotovke bol'nykh k implantatsii. [Results of augmentation of the alveolar part of the lower jaw by splitting in preparation of patients for implantation]. *Golova i sheya*, 2016, issue 3, pp. 57.
 9. Nazaryan D.N., Karayan S.S., Zakharov G.K. Vertikal'naya 3D augmentatsiya verkhnei i nizhnei chelyustei pri dental'noi implantatsii. [Vertical 3D augmentation of the upper and lower jaws during dental implantation]. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii*, 2016, issue 1, pp. 89–90.
 10. Yaremenko A.I., Korolev V.O. Osobennosti implantatsii i augmentatsii kostnoi tkani pri khronicheskikh verkhnechelyustnykh sinusitakh. [Features of bone tissue implantation and augmentation in chronic maxillary sinusitis]. *Rossiiskaya stomatologiya*, 2016, Vol.9, issue 2, pp. 74.
 11. Rubnikov S.P., Khomich I.S. Primenenie sovremennykh osteoplasticheskikh materialov v khirurgicheskoi stomatologii. [Application of modern osteoplastic materials in operative dentistry]. *Stomatolog. Minsk*, 2014, issue 4(15), pp. 56–57.
 12. Korkud D. Augmentatsiya kosti i myagkikh tkanei v esteticheskoi zone. Klinicheskii Sluchai. [Augmentation of bone and soft tissues in the aesthetic zone. Clinical Case]. *Parodontologiya*, 2013, Vol.18, issue 3, pp. 35–39.
 13. Zawawi K.H., Al-Zahrani M.S. Gingival biotype in relation to incisors' inclination and position. *Saudi medical Journal*, 2014, no. 35, pp. 1378–1383.
 14. Semenova I.V., Mukhutdinova I.E. Aktual'nost' khirurgii myagkikh tkanei v oblasti dental'nogo implantata. [Relevance of soft tissue surgery in the field of dental implants]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2017, pp. 473–477.
 15. Yur'ev E.M. Obosnovanie vybora kostnoplasticheskikh materialov v zavisimosti ot tipa kostnoi tkani chelyustei pri dental'noi implantatsii [Substantiation of the choice of bone-plastic materials depending on the type of jawbone tissue during dental implantation]. Moskva, 2017.

16. Ushakov A.I., Yur'ev E.M. Dental'naya implantatsiya i vybor kostno-plasticheskikh materialov v zavisimosti ot tipa kostnoi tkani cheloveka. [Dental implantation and choice of bone-plastic materials depending on the type of human bone tissue]. *Rossiiskaya stomatologiya*, 2016, Vol.9, issue 2, pp. 12–17.
17. Wojciech B. The Thickness of Periodontal Soft Tissue Ultrasonic Examination – Current Possibilities and Perspectives. *Dental and Medical Problems*, 2011, no. 48. pp. 303–310.
18. Fu J.H., Yeh C.Y., Chan H.L., Tatarakis N., Leong D.J., Wang H.L. Tissue Biotype and Its Relation to the Underlying Bone Morphology. *Journal of Periodontology*, 2010, no. 81, pp. 569–574.
19. Khabadze Z.S., Kodzhakova F.R., Mintshev M.M., Semenova D.D., Karnavaeva A.S., Gasanova Z.M., Slonova V.M. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti metodov transformatsii tonkogo biotipa desny v tolsty. [Comparative characteristics of the effectiveness of methods for transforming a thin gum biotype into a thick one]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2019, issue. 6, pp. 189–196.
20. Zhdanov E.V., Savich O.V., Khvatov A.V., Korogodin I.V. Planirovaniye lecheniya i sokhraneniye anatomicheskogo stroeniya al'veolyarnogo grebnya pri zameshchenii zuba, podlezhashchego ekstraksii, implantatom. [Modern science: actual problems of theory and practice]. *Parodontologiya*, 2005, issue 3, pp. 40–47.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Маругина Татьяна Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры-клиники хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
Tatyana.marugina@mail.ru

Левенец Анатолий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой-клиники хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
aalevenets@mail.ru

Киприн Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой-клиникой ортопедической стоматологии.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

d_kiprin@mail.ru

Череватенко Анна Игоревна, врач-стоматолог

Центр эстетической медицины «Реновацио»

ул. Весны, 7Д, г. Красноярск, 660077, Российская Федерация

AnnaCherevatenko@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Marugina Tatyana Leonidovna, PhD, associate Professor of the Department-clinic of surgical dentistry and maxillofacial surgery

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasnetsky

1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Tatyana.marugina@mail.ru

SPIN-code: 2676-9915

ORCID: 0000-0003-2320-6530

ResearcherID: AAG-8243-2020

Levenets Anatolij Aleksandrovich, MD, Professor, head of the Department-clinic of surgical dentistry and maxillofacial surgery

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasnetsky

1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

aalevenets@mail.ru

SPIN-code: 1276-9214

ORCID: 0000-0003-3507-6948

ResearcherID: M-5955-2014

Scopus Author ID: 6603966014

Kiprin Dmitry Vladimirovich, associate professor, PhD, head of the Department-clinic of orthopedic dentistry

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasnetsky

*1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
d_kiprin@mail.ru*

SPIN-code: 6608-9007

ORCID:0000-0002-6274-668X

ResearcherID: A-9467-2016

Scopus Author ID: 57214999952

Cherevatenko Anna Igorevna, Dentist

Center for aesthetic medicine 'Renovacio'

7D, Vesna st., Krasnoyarsk, 660077, Russian Federation

AnnaCherevatenko@mail.ru

SPIN-code: 2757-3219

ORCID: 0000-0002-4390-3651

ResearcherID: AAG-8200-2020

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-25-37

УДК 616-072.7

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОЭМБОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВНИЯМИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ТЯЖЕЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Скворцов А.Е., Яковлев А.А., Яковлева А.В., Щелкунова И.Г.

В статье приведен анализ результатов исследования частоты выявления микроэмболии в средних мозговых артериях у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: стенозирующим атеросклерозом церебральных артерий, фибрилляцией предсердий, проходящих лечение и реабилитацию после нарушения мозгового кровообращения, тяжёлых повреждений головного мозга вследствие сосудистых заболеваний (аневризма сосудов головного мозга, ишемический и геморрагический инсульт), черепно-мозговой травмы, опухолей головного мозга, в том числе, после нейрохирургических вмешательств в сравнении с практически здоровыми людьми.

Всем обследованным был выполнен транскраниальный доплерографический мониторинг интракраниальных артерий. Детекция микроэмболов осуществлялась в ходе двухстороннего транскраниального доплеровского мониторингования потоков в средних мозговых артериях. К патологическим относили высокоэнергетические сигналы с относительным повышением мощности более 20 dB/ms, во время которых доплеровская мощность возрастала как минимум на 5 dB и длилась не менее 4 ms. Для оценки ультразвуковых характеристик атеросклеротических бляшек с помощью дуплексного сканирования у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий использовали классификацию Gray-Weale А.С с соавт. Выявление и оценка атеросклеротических бляшек осуществлялась в ходе плановых исследований магистральных артерий головы линейным датчиком ультразвукового прибора DC-8, Mindray.

В ходе исследования признаки микроэмболии были зарегистрированы во всех отобранных группах. Реже всего они выявлялись в контрольной

группе у практически здоровых лиц, что объясняется отсутствием явных предпосылок к образованию микроэмболов. В группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий количество случаев выявления микроэмболии не превысила половины обследованных. В группах сравнения у пациентов со стенозирующим атеросклерозом отмечается наибольшая частота выявления микроэмболии у пациентов с гетерогенными атеросклеротическими бляшками. И это совпадает с распределением среднего количества микроэмболических сигналов.

Ключевые слова: *церебральная микроэмболия; микроэмболический сигнал; ультразвуковая доплерография; церебральные артерии; коморбидная патология.*

CEREBRAL MICROEMBOLISM IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM, WHO ARE IN REHABILITATION AFTER A VIOLATION OF CEREBRAL CIRCULATION, SEVERE BRAIN INJURIES

Skvorcov A.E., Yakovlev A.A., Yakovleva A.V., Shhelkunova I.G.

The article presents the analysis of the study results the detection rate of microemboli in middle cerebral arteries of patients with cardiovascular disease: stenosing atherosclerosis of cerebral arteries, atrial fibrillation, a condition after implantation of an artificial heart valve, treatment and rehabilitation after cerebrovascular accident, severe damage to the brain due to vascular diseases (aneurysm of cerebral vessels, ischemic and hemorrhagic stroke), traumatic brain injury, brain tumors, including, after neurosurgical interventions in comparison with practically healthy people.

Transcranial Doppler monitoring of intracranial arteries was performed for all the examined patients. Microembolism detection was performed during two-way transcranial Doppler monitoring of flows in the middle cerebral arteries. Pathological signals included high-energy signals with a relative power increase of more than 20 dB/ms, during which the Doppler power increased by at least 5 dB and lasted for at least 4 ms. To evaluate the ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques using duplex scanning in patients with stenotic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, the classification A. Gray-Weale et al. The detection and evaluation of atherosclerotic plaques was carried out

during routine studies of the main arteries of the head using a linear sensor of the DC-8 ultrasound device, Mindray.

During the study, signs of microembolism were registered in all the selected groups. They were less often detected in the control group in practically healthy individuals, which is explained by the lack of clear prerequisites for the formation of microemboluses. In the group of patients with a permanent form of atrial fibrillation, the number of cases of microembolism detection did not exceed half of the examined patients. In comparison groups, patients with stenotic atherosclerosis have the highest incidence of microembolism in patients with heterogeneous atherosclerotic plaques. And coincides with the distribution of the average number of microembolic signals.

Keywords: *cerebral microembolism; microembolic signal; ultrasound dopplerography; cerebral arteries; comorbid pathology.*

Введение

Важной составляющей комплексного исследования церебральной гемодинамики является детекция церебральной микроэмболии. Ультразвуковая доплерография позволяет осуществлять прямую детекцию эмболического материала, движущегося по сосудам головного мозга [1, 2, 3]. При прохождении микроэмбола через исследуемый участок сосуда регистрируется микроэмболический сигнал. Под микроэмболическим сигналом следует понимать доплеровский сигнал, обладающий следующими характеристиками: транзиторностью (его длительность не должна превышать 300 мс), высокой амплитудой (амплитуда микроэмболического сигнала как минимум на 3 дБ выше фонового сигнала), внутриспектральным положением, ограниченным изолинией. Микроэмболический сигнал следует отличать от мультиформных артефактных сигналов. С этой целью используются различные современные технологии, позволяющие значительно снизить ошибки при регистрации и фильтрации полученных сигналов [4–8].

Опыт проведенных исследований показывает неоднородность состава микроэмболических сигналов. Их можно разделить на газовые (воздушные), материальные (солидные). Состав солидных микроэмболов может включать микропузырьки газа, агрегаты тромбоцитов, фрагменты тромбов, вегетаций и опухоли, атероматозные массы, липидный компонент, кальцинаты, синтетические материалы. Различный состав микроэмболов определяется полиэтиологичностью состояний, сопровождающихся их образованием [9–11].

Спектр сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с риском церебральной и системной эмболии, разнообразен. Многие работы посвящены изучению микроэмболизации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а именно с искусственными клапанами сердца и нарушениями ритма сердца. Часть исследователей придерживаются теории о газовой природе микроэмболов [12–14]. Некоторые отрицают роль микроэмболов в развитии церебральных ишемических событий, и вместе с тем показывают связь длительной микроэмболизации с развитием когнитивных нарушений [15–16]. Есть работы, в которых наряду с признанием возможности образования микропузырьков, авторы указывают на очевидное присутствие материальных микроэмболов которые обладают клинической значимостью, предопределяя развитие клинической манифестации [9, 11].

Нарушения ритма сердца являются одним из самым частым источников микроэмболии, приводящим к формированию ишемического некроза в веществе мозга и частота эта увеличивается по мере старения населения. Фибрилляция предсердий является самой частой причиной кардиоэмболических инсультов и считается наиболее распространенным нарушением ритма сердца [17]. У людей старше 60 лет она встречается у 6%, а до 60 лет – у 1% [18]. У пациентов с фибрилляцией предсердий тромбы обычно формируются в ушке левого предсердия и стоком крови попадают в сосуды головного мозга. Кроме того, нарушения ритма сердца усугубляют церебральную гемодинамику, влияя на течение инсульта и прогноз заболевания.

Прогноз всегда хуже у пациентов с коморбидной патологией. Было установлено, что при наличии стенозирующего атеросклероза церебральных артерий частота детекции микроэмболов и их количество выше в бассейне сосуда со стенозом [19–21]. Кроме того, частота микроэмболии и количество микроэмболических сигналов прямо коррелирует со степенью стеноз и целостностью атеросклеротической бляшки [22].

Главным в доплеровской детекции церебральной эмболии было и остается клиническое значение обнаруженных микроэмболических сигналов у пациентов разных групп.

Цель настоящего исследования

В своей работе мы проводили анализ частоты возникновения микроэмболии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, проходящих лечение и реабилитацию после нарушения мозгового кровообращения, тяжёлых повреждений головного мозга вследствие сосуди-

стных заболеваний (аневризма сосудов головного мозга, ишемический и геморрагический инсульт), черепно-мозговой травмы, опухолей головного мозга, в том числе, после нейрохирургических вмешательств в сравнении с практически здоровыми людьми.

Характеристика клинического материала

В исследование были включены результаты обследования 100 человек, большая часть из которых – 80 человек проходили лечение в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), остальные 20 человек это практически здоровые по результатам ежегодного медицинского обследования добровольцы, которые были включены в качестве контрольной группы.

Средний возраст первой группы составил 49 лет, второй группы – 46 лет. Как видно из таблицы 1 в первую группы были включены пациенты с признаками стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий 40 человек, с постоянной формой фибрилляции предсердий – 40 человек. Двое пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий имели искусственные клапаны сердца. Всем обследованным был выполнен транскраниальный доплерографический мониторинг интракраниальных артерий. Детекция микроэмболов осуществлялась в ходе двухстороннего транскраниального доплеровского мониторирувания потоков в средних мозговых артериях.

Таблица 1.

Распределение исследуемых по группам

ГРУППЫ	НОЗОЛОГИИ	КОЛИЧЕСТВО ЧЕЛОВЕК
1	Стенозирующей атеросклероз	40
	Постоянная форма фибрилляции предсердий	40
2	Практически здоровые добровольцы	20

Для зарегистрированных микроэмболических сигналов определяли мощность (dB), частоту (Гц) и длительность (ms). К патологическим относились высокоэнергетические сигналы с относительным повышением мощности более 20 dB/ms, во время которых доплеровская мощность возрастала как минимум на 5 dB и длилась не менее 4 ms.

Для оценки ультразвуковых характеристик атеросклеротических бляшек с помощью дуплексного сканирования у пациентов со стенозирующим

атеросклерозом брахиоцефальных артерий использовали классификацию A. Gray-Weale et al.: 1-й тип – однородные гипозоногенные; 2-й тип – однородные гиперзоногенные; 3-й тип – неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента; 4-й тип – неоднородные с преобладанием гиперзоногенного компонента. Выявление и оценка атеросклеротических бляшек осуществлялась в ходе плановых исследований магистральных артерий головы линейным датчиком ультразвукового прибора DC-8, Mindray.

Результаты

В группе практически здоровых добровольцев церебральная микроэмболия была выявлена у 3 пациентов из 20 (15%). Число зарегистрированных микроэмболических сигналов в среднем составило 1: от 1 до 2 сигналов за 60 мин.

В группе пациентов с постоянной формой фибрилляцией предсердий церебральную микроэмболию выявляли у 19 пациентов из 40 (47,5%). Число зарегистрированных микроэмболических сигналов в среднем составило 9: от 1 до 22 сигналов за 60 мин. У обоих пациентов с имплантированным искусственным клапаном сердца были выявлены признаки церебральной микроэмболии. Число зарегистрированных микроэмболических сигналов в среднем составило 4: от 2 до 6 сигналов за 60 мин.

В группе со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий пациенты были распределены на четыре группы с учетом преобладающего типа атеросклеротических бляшек (АСБ). Однородные гипозоногенные АСБ (1-й тип) были обнаружены у 5 пациентов, однородные гиперзоногенные (2-й тип) у 2 пациентов, неоднородные с преобладанием гипозоногенного компонента (3-й тип) – у 11 пациентов; неоднородные с преобладанием гиперзоногенного компонента (4-й тип) – у 22 пациентов.

В группе больных с неоднородными гипозоногенными АСБ (3-й тип) церебральную микроэмболию выявляли у 10 пациентов из 11 (91%). Число зарегистрированных микроэмболических сигналов в среднем составило 18: от 1 до 33 сигналов за 60 мин. У пациентов с неоднородными гиперзоногенными АСБ (4-й тип) церебральную микроэмболию выявляли у 9 из 22 больных (41%), среднее количество микроэмболических сигналов составило 5: от 1 до 10 сигналов за 60 мин. У больных с однородными гипозоногенными бляшками (1-й тип) микроэмболические сигналы регистрировали у 4 из 5 пациентов (80%), среднее количество микроэмболических сигналов составило 3: от 1 до 6 сигналов за 60 мин, а в группе больных с однородными гиперзоногенными бляшками (2-й тип) к которой

были отнесены два пациента, три микроэмболических сигнала за 60 минут были выявлены у одного пациента.

Таким образом, в ходе исследования признаки микроэмболии были зарегистрированы во всех сформированных группах. Реже всего они выявлялись в контрольной группе у практически здоровых лиц, что объясняется отсутствием явных предпосылок к образованию микроэмболов, что не позволяет исключить наличие не выявленных заболеваний у 3 человек из этой группы. В группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий количество случаев выявления микроэмболии не превысила половины обследованных. Выявление микроэмболии у обоих пациентов с искусственным клапаном сердца указывает на существенно возрастающую вероятность микроэмболии в случае сочетанной патологии сердца. В группах сравнения у пациентов со стенозирующим атеросклерозом отмечается высокая частота выявления микроэмболии у пациентов с гетерогенными атеросклеротическими бляшками: 3-й тип составляет 91%, 4-ый тип 41% соответственно. И это совпадает с распределением среднего количества микроэмболических сигналов.

Обсуждение

Разнообразный спектр сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с риском церебральной и системной эмболии у различных категорий пациентов требует внимательного изучения. Широкая распространенность атеросклеротического поражения сосудов, нарушений ритма сердца у пациентов, проходящих лечение и реабилитацию после нарушения мозгового кровообращения, тяжёлых повреждений головного мозга вследствие сосудистых заболеваний (аневризма сосудов головного мозга, ишемический и геморрагический инсульт), черепно-мозговой травмы, опухолей головного мозга, в том числе, после нейрохирургических вмешательств требует проведения анализа частоты возникновения микроэмболии.

Полученные данные подтвердили факт частого возникновения микроэмболии как у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий. Результаты сопоставимы с данными, приведёнными в работе Przemyslaw Puz и соавт. данными, где было продемонстрировано, что микроэмболические сигналы регистрируются достоверно чаще у пациентов с гипозогенной структурой атеросклеротических бляшек [23]. Также как и в работе D Georgiadisi соавт. [24] частота выявления микроэмболии у пациентов с трепетанием предсердия не превышала 50%, в то время как у пациентов

с сочетанной патологией сердца вероятность микроэмболии была существенно выше. Проведенное исследование 80 пациентов и анализ случаев эмболодетекции подтвердило широкую распространенность микроэмболии среди контингента, проходящего лечение и реабилитацию в центре, не выявило строгой специфичности для выбранной патологии.

Выводы

Полученные данные подтверждают полиэтиологичность природы возникновения микроэмболов, указывают на повышение риска развития микроэмболии сосудов головного мозга в группах пациентов с такими заболеваниями сердечно-сосудистой системы как стенозирующий атеросклероз магистральных артерий, нарушения ритма сердца.

Список литературы

1. Kumral E., Balkir K., Yagdi T., Kara E., Evyapan D., Bilkay O. Microembolic signals in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Tex. Heart Inst. J.* 2001. V.28. P. 16-20.
2. Spencer M.P., Thomas G., Hicholls S.C., Sauvage L.R. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography // *Neurology.* 1990. V. 21. P. 415-423.
3. Tong D.C., Albers G.W. Microembolic signals in patients undergoing coronary bypass grafting // *Stroke.* 1995. V. 26. P. 1588-1592.
4. Molloy J., Markus H.S. Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients//*Stroke.* 1996. V. 27. P. 1548-1552.
5. Smith J.L., Evans D.H., Fan L., Bell P.R., Naylor A.R. Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.*1996. V.22. P. 1031-1036.
6. Moehring M.A. Microembolus tracking with power M-mode transcranial Doppler ultrasound and simultaneous single gate spectrogram II // *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1.P.2.
7. Fan L., Evans D.H., Naylor A.R. Automated emboli identification Detection using a combination of time and frequency domain information // *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1. P. 1.
8. Uhlmann F., Schulte-Mattler W.J., Georgiadis D. Postembolic spectral patterns of microembolic signals // *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1. P. 3.
9. Georgiadis D. Intracranial microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in numbers. / D. Georgiadis, A. Lindner, S. Zeirz // *Eur.J.Med. Res.* 1998. Vol. 3. P. 99-102.

10. Климов И.А. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита: особенности течения и диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2001. 25 с.
11. Warlow C.P. Stroke: A Practical Guide to Management / C.P. Warlow, M.S. Dennis, J. van Gijn, A. Hankey. Oxford, 1996. Vol. 6. P. 183-190.
12. Ggeorgiadis D., Baumgart R.W., Karatschai F. Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves // J. Thorac. Cerebrovasc. Surg. 1998. V. 115 P. 808-810.
13. Georgiadis D., Lindner A., Zierz S. Intracranial microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in numbers // Europ. J. Med. 1998. V. 3. P. 99-102.
14. Georgiadis D. Microembolism in prosthetic valve patients // Stroke. 1998. V. 29. P. 2237.
15. Deklunder G., Prat A., Lecroart J.L., Roussel M., Dauzat M. Can cerebrovascular microemboli induce cognitive impairment in patients with prosthetic heart valves? //Europ. J Ultrasound. 1998.V.7. P. 47-51.
16. Deklunder G., Roussel M., Lecroart J.L., Prat A., Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves // Stroke. 1998. V. 29. P. 1821-1826.
17. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. М.: «Байер». 2012. 65 с.
18. Пономарёва Е.Н. Кардиогенные инфаркты мозга // Журнал «Медицинские новости». 2005. №10. С.4-8.
19. Babikian V.L., Hyde C., Pochay V., Winter M.R. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease// Stroke. 1994. V. 25. P. 1570-1573.
20. Markus H.S., Thomson N.D., Brown M.M. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease // Brain. 1995. V. 118. P. 1005-1011.
21. Orlandi G., Parenti G., Bertolucci A., Murri L. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenosis of low and high degree // Eur. Neurol. 1997;38(1):39-43.
22. Droste D.W., Dittrich R., Kemeny V. et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease // J Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. V. 67. P. 525-528.
23. Puz P., Lasek-Bal A., Urbanek T., Kazibutowska Z. Assessment of cerebral embolism and vascular reserve parameters in patients with carotid artery stenosis // Neurol. Neurochir. Pol., 50 (2016). P. 356-362.

24. Georgiadis D., Lindner A., Manz M., Sonntag M., Zunker P., Zerkowski H.R., Borggrefe M. Intracranial Microembolic Signals in 500 Patients With Potential Cardiac or Carotid Embolic Source and in Normal Controls // *Stroke*. 1997. Jun;28(6):1203-7.

References

1. Kumral E., Balkir K., Yagdi T., Kara E., Evyapan D., Bilkay O. Microembolic signals in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex. Heart Inst. J.* 2001. V.28. P.16-20.
2. Spencer M.P., Thomas G., Hicholls S.C., Sauvage L.R. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Neurology*. 1990. V. 21. P. 415-423.
3. Tong D.C., Albers G.W. Microembolic signals in patients undergoing coronary bypass grafting. *Stroke*. 1995. V. 26. P. 1588-1592.
4. Molloy J., Markus H.S. Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients. *Stroke*. 1996. V. 27. P. 1548-1552.
5. Smith J.L., Evans D.H., Fan L., Bell P.R., Naylor A.R. Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 1996. V.22. P. 1031-1036.
6. Moehring M.A. Microembolus tracking with power M-mode transcranial Doppler ultrasound and simultaneous single gate spectrogram II. *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1. P.2.
7. Fan L., Evans D.H., Naylor A.R. Automated emboli identification Detection using a combination of time and frequency domain information. *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1. P. 1.
8. Uhlmann F., Schulte-Mattler W.J., Georgladis D. Postembolic spectral patterns of microembolic signals. *Cerebrovasc. Dis.* 2000. V. 10. Suppl. 1. P. 3.
9. Georgiadis D., Lindner A., Zeirz S. Intracranial microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in numbers. *Eur.J.Med.Res.* 1998. Vol. 3. P. 99-102.
10. Klimov I.A. *Nevrologicheskie oslozhneniya infekcionnogo jendokardita: osobennosti techenija i diagnostiki* [Neurological complications of infectious endocarditis: features of the course and diagnosis]. Cand. philos. sci. diss. Abstr. St. Petersburg, 2001, 25 p.
11. Warlow C.P. *Stroke: A Practical Guide to Management* / C.P. Warlow, M.S. Dennis, J. van Gijn, A. Hankey. Oxford, 1996. Vol. 6. P. 183-190.
12. Ggeorgiadis D., Baumgart R.W., Karatschai F. Further evidence of gaseous embolic material in patients with artificial heart valves. *J. Thorac. Cerebrovasc. Surg.* 1998. V. 115 P. 808-810.

13. Georgiadis D., Lindner A., Zierz S. Intracranial microembolic signals in patients with artificial heart valves: Drowning in numbers. *Europ. J. Med.* 1998. V. 3. P. 99-102.
14. Georgiadis D. Microembolism in prosthetic valve patients. *Stroke.* 1998. V. 29. P. 2237.
15. Deklunder G., Prat A., Lecroart J.L., Roussel M., Dauzat M. Can cerebrovascular microemboli induce cognitive impairment in patients with prosthetic heart valves? *Europ. J. Ultrasound.* 1998. V.7. P. 47-51.
16. Deklunder G., Roussel M., Lecroart J.L., Prat A., Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke.* 1998. V. 29. P. 1821-1826.
17. *Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij. Rekomendacii Rossijskogo Kardiologicheskogo obshhestva, Obshhestva specialistov po klinicheskoy jelektrofiziologii, Aritmologii i jelektrokardiostimuljacji i Associacii serdechno-sosudistykh hirurgov Rossii* [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the Russian Cardiological Society, the Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrocardiostimulation, and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia]. Moscow: Bayer, 2012. 65 p.
18. Ponomarjova E.N. Kardiogennye infarkty mozga [Cardiogenic cerebral infarction]. *Medicinskie novosti* [Medical News Magazine] 2005. №10. pp. 4-8.
19. Babikian V.L., Hyde C., Pochay V., Winter M.R. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke.* 1994. V. 25. P. 1570-1573.
20. Markus H.S., Thomson N.D., Brown M.M. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain.* 1995. V. 118. P. 1005-1011.
21. Orlandi G., Parenti G., Bertolucci A., Murri L. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenosis of low and high degree. *Eur. Neurol.* 1997;38(1):39-43.
22. Droste D.W., Dittrich R., Kemeny V. et al. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999. V. 67. P. 525-528.
23. Puz P., Lasek-Bal A., Urbanek T., Kazibutowska Z. Assessment of cerebral embolism and vascular reserve parameters in patients with carotid artery stenosis. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 50 (2016), pp. 356-362.
24. Georgiadis D., Lindner A., Manz M., Sonntag M., Zunker P., Zerkowski H.R., Borggrefe M. Intracranial Microembolic Signals in 500 Patients With Potential Cardiac or Carotid Embolic Source and in Normal Controls. *Stroke.* 1997 Jun;28(6):1203-7.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Скворцов Артем Евгеньевич, заведующий отделением функциональной диагностики

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»*

ул. Петровка, 25, стр. 2, 107031, г. Москва, Российская Федерация

Яковлев Алексей Александрович, заместитель руководителя НИИ реабилитологии

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»*

ул. Петровка, 25, стр. 2, 107031, г. Москва, Российская Федерация

Яковлева Александра Витальевна, младший научный сотрудник лаборатории клинического питания и метаболизма

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»*

*ул. Петровка, 25, стр. 2, 107031, г. Москва, Российская Федерация
ayakovleva@fnkcrr.ru*

Щелкунова Инесса Геннадиевна, заместитель директора по организации медицинской деятельности

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»*

ул. Петровка, 25, стр. 2, 107031, г. Москва, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Skvortsov Artem Evgenevich, Head of the Department of Functional Diagnostics

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

25, build. 2, Petrovka Str., 107031, Moscow, Russian Federation

Yakovlev Aleksey Aleksandrovich, Deputy Head of the Research Institute of Rehabilitation

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

25, build. 2, Petrovka Str., 107031, Moscow, Russian Federation

Yakovleva Aleksandra Vitalevna, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Nutrition and Metabolism

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

25, build. 2, Petrovka Str., 107031, Moscow, Russian Federation

ayakovleva@fnkcrr.ru

Shhelkunova Inessa Gennadievna, Deputy Director for Organization of Medical Activities

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

25, build. 2, Petrovka Str., 107031, Moscow, Russian Federation

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-38-83

УДК 616.891

ПИРИБЕДИЛ: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Цель исследования. Представить читателю данные о рецепторном профиле и спектре фармакологической активности пирибедила (исторически первого не эрголинового агониста D_2 и D_3 подтипов дофаминовых рецепторов), о механизмах его терапевтического эффекта, о показаниях к его применению в психиатрии и наркологии (т.е., за пределами изначального его показания в неврологии при лечении болезни Паркинсона), и о доказательной базе для его применения при различных психических и наркологических расстройствах.

Методология проведения работы. Мы провели поиск и изучение литературных данных о пирибедиле в поисковых системах и базах данных PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, с использованием соответствующих ключевых слов.

Результаты. Найденные нами в ходе составления настоящего обзора литературные данные свидетельствуют о том, что пирибедил может обладать, помимо антипаркинсонических свойств, также антидементным, прокогнитивным (ноотропным), антиамнестическим, антидепрессивным, анксиолитическим, анальгетическим, сосудорасширяющим (особенно в отношении церебральных сосудов) эффектами. Он также способен снижать секрецию пролактина и ряда других стрессовых гормонов. Эти свойства пирибедила могут обуславливать его эффективность в составе комплексной терапии различных форм деменций, лёгких и умеренных когнитивных нарушений, депрессивных и тревожных расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, соматоформных и других хронических болевых расстройств, синдрома деперсонализации-дереализации, а также в качестве корректора побочных эффектов антипсихотиков и средства, уменьшающего негативную симптоматику, при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Область применения результатов. Результаты этого обзора заслуживают самого широкого применения в психиатрии, наркологии и неврологии.

Ключевые слова: пирибедил; депрессивные расстройства; когнитивные нарушения; синдром дефицита внимания и гиперактивности; соматоформный болевой синдром; шизофрения; тревожные расстройства; синдром деперсонализации-дереализации; алкогольная зависимость.

PIRIBEDIL: INDICATIONS FOR ITS USE IN PSYCHIATRY AND ADDICTION MEDICINE

Bykov Yu. V., Bekker R. A.

Purpose. Our goal in compiling this review was to provide the reader with the comprehensive data on the receptor profile and the spectrum of pharmacological activity of piribedil (which was historically the first non-ergoline agonist D_2 and D_3 subtypes of dopamine receptors). Then we will discuss the putative mechanisms of its therapeutic effect, the indications for its use in psychiatry and addiction medicine (i.e., beyond its original indication in neurology, which was the treatment of Parkinson's disease), and present to the reader the existing evidence base for its use in various mental and substance use disorders.

Methodology. We have searched and reviewed the available scientific data on piribedil in search engines and databases PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, with the use of corresponding keywords.

Results. The data we have found in the process of compilation of this review indicate that, in addition to its well-known antiparkinsonian properties, piribedil may also have antidementic, pro-cognitive (nootropic), anti-amnestic, antidepressant, anxiolytic, analgesic, and vasodilating properties. The vasodilating effect of piribedil is most evident in small cerebral vessels. Piribedil also can reduce the secretion of prolactin and several other stress hormones. These properties of piribedil can determine its effectiveness as a part of the combination therapy in various forms of dementia, in mild to moderate cognitive impairment, in depressive and anxiety disorders, in attention deficit hyperactivity disorder, in somatoform and other chronic pain disorders, in depersonalization-derealization syndrome, and also as a corrector for side effects the effects of antipsychotics and as a measure to reduce negative symptoms in the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders.

Practical implications. The results we have presented in this review deserve the widest application in psychiatry, addiction medicine and neurology.

Keywords: piribedil; depressive disorders; cognitive impairments; attention deficit hyperactivity disorder; somatoform pain disorder; schizophrenia; anxiety disorders; depersonalization-derealization syndrome; alcohol use disorder.

Введение

Уже достаточно давно было известно, что болезнь Паркинсона (БП) связана с нарушением дофаминергической нейромедиации и с гибелью дофаминергических нейронов головного мозга (ГМ), прежде всего – нейронов чёрной субстанции. Также давно было известно и о лечебном эффекте леводопы при БП. Затем было показано, что леводопа малоэффективна в поздних стадиях БП, когда в ГМ уже остаётся мало функционирующих дофаминергических нейронов, способных синтезировать дофамин из леводопы. С этого времени усилия учёных всего мира были направлены на то, чтобы создать синтетические агонисты дофаминовых D_2/D_3 рецепторов (АДР). Они могли бы имитировать лечебный эффект леводопы при БП, но в отличие от неё не требовали бы метаболической активации в ЦНС (превращения из прекурсора в активное соединение), а напрямую активировали бы нужный подтип рецепторов. Таким образом, прямые D_2/D_3 агонисты, в отличие от леводопы, могли бы сохранять эффективность даже в поздних стадиях БП [1].

Позже было также показано, что с нарушениями дофаминергической нейромедиации связана не только БП, но и ряд психических расстройств, в частности, некоторые формы депрессивных и тревожных расстройств, в том числе резистентные к стандартной терапии антидепрессантами (АД), из-за чего даже появились термины «дофамин-зависимая депрессия» и «дофамин-зависимая тревога», а также когнитивные нарушения (КН) различного генеза, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой (СДВ/СДВГ), шизофрения и расстройства шизофренического спектра (РШС) и др. Кроме того, прямые D_2/D_3 агонисты также стали рассматриваться в качестве перспективных средств для коррекции некоторых вызванных антипсихотиками (АП) побочных эффектов (ПЭ), таких, как экстрапирамидный синдром (ЭПС), акагизия, гиперпролактинемия (ГП), нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром (НИДС) и др. В связи с этим как леводопа, так и прямые D_2/D_3 агонисты стали рассматриваться как терапевтически ценные препараты не только в неврологии, но и в психиатрии [1].

Исторически первыми синтезированными прямыми D_2/D_3 агонистами являлись так называемые эрголиновые производные, или производные алкалоидов спорыньи – бромокриптин, перголид, лизурид и другие. Однако с их клиническим применением связан ряд проблем. Дело в том, что эрголиновые производные имеют тенденцию связываться не только с D_2 и D_3 подтипами дофаминовых рецепторов, но и с рядом подтипов серотониновых и адренергических рецепторов, а также оказывать пря-

мое вазоконстрикторное (сосудосуживающее) действие на гладкую мускулатуру сосудов, подобно эрготамину, эргокорнину и другим алкалоидам спорыньи, от которых они происходят. Это приводит к развитию множества нежелательных ПЭ, таких, как ортостатическая гипотензия (ОГ) из-за сильного α_1 -адреноблолирующего действия, анорексия, галлюцинации и психозы из-за агонизма к 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} рецепторам, жалобы на похолодание конечностей и даже развитие эрготизма с гангреной пальцев из-за сильной периферической вазоконстрикции и др. Кроме того, некоторые эрголиновые производные способны при длительном приёме вызывать фиброзные изменения во внутренних органах (сердце, лёгких, органах брюшной полости) [2].

Поэтому учёные искали способы создания более селективных D₂/D₃ агонистов, не из числа эрголиновых производных. Одним из первых таких препаратов стал пирибедил [2]. Пирибедил впервые поступил в продажу в 1969 году и сегодня широко используется в неврологической и психиатрической практике в европейских, азиатских и латиноамериканских странах, а также в России [3]. Однако в США он до сих пор не одобрен для клинического применения из-за жёсткой позиции FDA [4].

Данная наша статья посвящена рассмотрению доказательной базы для применения пирибедила исключительно в психиатрии, так как о его применении в неврологии (в частности, для лечения БП) до нас уже написано достаточно много.

Фармакокинетика

Пирибедил быстро и почти полностью (95-98%) абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется во всех органах и тканях организма [5].

Период полувыведения (T_{1/2}) пирибедила составляет 6-10 часов. Это почти в 4 раза превышает T_{1/2} стандартных (непродолгованных) препаратов леводопы, и в 2 раза превышает T_{1/2} бромокриптина. При длительном приёме T_{1/2} пирибедила удлиняется до 21-24 часов. Таким образом, при постоянном приёме пирибедила его концентрация в крови остаётся относительно стабильной на протяжении суток. Большой T_{1/2} пирибедила обеспечивает более стабильную его концентрацию в плазме и более стабильный и предсказуемый в течение суток антипаркинсонический эффект, отсутствие феномена «включения-выключения» и дискинезий при его применении [5].

Пирибедил подвергается интенсивному окислительному метаболизму в печени. Выводится как сам пирибедил, так и его метаболиты в основном

с мочой: 75% всосавшегося в ЖКТ пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов [5].

Фармакодинамика

Пирибедил является высокоаффинным агонистом постсинаптических D_2 , D_3 и D_4 рецепторов ($K_i = 131,8$ нМ, 234,4 нМ и 301,9 нМ, соответственно) [6, 7]. Эти дофаминергические свойства обуславливают его антипаркинсоническую и, во многом, также антидепрессивную и анксиолитическую активность. В механизмах антидепрессивного и анксиолитического действия пирибедила большее значение придаётся агонизму по отношению к пре- и постсинаптическим D_3 рецепторам, чем к D_2 или D_4 рецепторам [7, 8, 9, 10].

По аналогии можно вспомнить, что антидепрессивное и анксиолитическое действие арипипразола тоже связывают во многом с его парциальным агонизмом именно к D_3 рецепторам (в противоположность полному антагонизму у большинства других АП), в то время как с его парциальным агонизмом к D_2 рецепторам связывают его антипсихотическое действие [1, 11].

Кроме того, пирибедил также является высокоаффинным антагонистом пресинаптических α_2 -адренергических рецепторов всех трёх подтипов (α_{2A} , α_{2C} и, в меньшей степени, также α_{2B} ; $K_i = 89,1$ нМ, 69,1 нМ и 288,4 нМ, соответственно) [6, 10, 12]. Это свойство пирибедила также может объяснять его антидепрессивную и анксиолитическую активность, и может вносить свой вклад в его антипаркинсонический эффект, так как блокада пресинаптических тормозных α_2 -адренорецепторов приводит к усилению выделения серотонина, дофамина и норадреналина в синапс [6]. Этот механизм, в частности, признаётся одним из основных механизмов антидепрессивного и анксиолитического действия миртазапина и миансерина [1], а также таких препаратов, как пирроксан, хлорпротиксен, алимемазин [13, 14].

Пирибедил также является умеренным парциальным агонистом 5-НТ_{1A} рецепторов с $K_i = 446,6$ нМ [9]. Тем не менее, при такой величине аффинитета это его свойство может являться клинически значимым и вносить вклад как в его антидепрессивную, так и в антипаркинсоническую, анксиолитическую и седативную активность, по аналогии с парциальным 5-НТ_{1A} агонистом буспироном или с уже упоминавшимся арипипразолом, также обладающим аффинностью к этому рецептору [1, 9, 11].

Пирибедил, в отличие от эрголиновых производных, таких, как бромокриптин, перголид, лизурид, практически не обладает агонизмом к 5-НТ_{2A}

или 5-HT_{2C} рецепторам (K_1 к ним превышает 10 000 nM). Это снижает вероятность проявления анорексии, галлюциногенных эффектов или психоза при терапии им [9, 15]. Пирибедил также является слабым антагонистом постсинаптических α_1 -адренорецепторов (K_1 к α_{1A} = 812,3 nM). Благодаря этому своему свойству, пирибедил не только не вызывает характерной для производных алкалоидов спорыньи вазоконстрикции, но, напротив, оказывает сосудорасширяющее (вазодилатирующее) и умеренное гипотензивное действие [9].

Агонизм пирибедила к постсинаптическим D₂ и D₃ рецепторам чёрной субстанции и полосатого тела (стриатума) лежит в основе его антипаркинсонического действия, в то время как агонизм его к постсинаптическим D₂ и D₃ рецепторам структур лимбической системы и в частности «центров удовольствия» в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и вентральной области покрышки (*ventral tegmental area, VTA*), как предполагается, лежит в основе механизма его антидепрессивного и антиангедонического действия [8]. С агонизмом пирибедила к D₃ рецепторам префронтальной коры связывают улучшение когнитивного функционирования при его применении [8].

Известно, что одной из важных проблем, возникающих при длительном лечении БП леводопой, является появление лекарственных дискинезий. Этот феномен связывают с неизбирательной стимуляцией разных подтипов дофаминовых рецепторов, в том числе D₁ рецепторов стриятума и чёрной субстанции, при метаболизме леводопы в дофамин. Между тем, пирибедил не обладает клинически значимым агонизмом к D₁ рецепторам (K_1 к ним превышает 10 000 nM) [7, 9]. С этим его свойством связывают редкость возникновения лекарственных дискинезий при терапии им [7, 16].

Важно также и то, что ряд продуктов метаболизма дофамина, например, 6-гидроксидофамин, обладают нейротоксичностью и даже применяются для создания экспериментальных моделей БП на животных. Поэтому длительное применение препаратов леводопы или таких дофаминергических психостимуляторов (ПС), как амфетамин, метилфенидат, блокирующих обратный захват дофамина в синапсах, приводит к усилению гибели дофаминергических нейронов при БП. Это тоже ограничивает длительное применение леводопы и ПС при БП и других нейродегенеративных заболеваниях [1]. Напротив, прямые D₂/D₃ агонисты реципрокно снижают биосинтез эндогенного дофамина и тем самым образование его токсичных метаболитов. Благодаря этому прямые D₂/D₃ агонисты оказывают нейропротективное действие при БП и других подобных заболеваниях, тормозят прогрессирование этих заболеваний [1]. Относится это и к пирибедилу.

На фоне его применения отмечается значительное уменьшение образования продуктов распада дофамина в лимбической системе, лобной коре и стриатуме (на 42%, на 31% и на 32%, соответственно). Это способствует нейропротекции и проявлению антиоксидантного эффекта, уменьшению образования свободных радикалов, уменьшению апоптоза дофаминергических нейронов [7, 17, 18].

На животных показано, что пирибедил оказывает нейропротективное действие не только в экспериментальных моделях БП, но и при экспериментальной ишемии ГМ. В этой модели он уменьшает ишемическое повреждение гиппокампа, продукцию свободных радикалов и оксидативный стресс, вызванные ишемией когнитивные и неврологические нарушения [7].

Агонистическое воздействие пирибедила на основные дофаминергические системы ГМ – нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную – обуславливает его положительное действие не только на моторные (двигательная заторможенность, ригидность и др.), но и на аффективные (депрессия, тревога, дисфория) и когнитивные (деменция, апато-абулия, уплощение эмоций и др.) проявления дофаминергической недостаточности, как при БП и других нейродегенеративных заболеваниях, так и при других «гиподофаминергических» или связанных с дисбалансом дофаминергических систем мозга состояниях, таких, как депрессивные и тревожные расстройства, негативная симптоматика шизофрении [7, 17].

Существуют предположения, что антидепрессивное и анксиолитическое действие пирибедила связано не только с его прямой рецепторной активностью, но и с его тормозящим дофаминергическим влиянием на выделение гипоталамусом и гипофизом таких стрессовых гормонов, как аргинин-вазопрессин, кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) и адreno-кортикотропный гормон (АКТГ), пролактин и др., а также с его стимулирующим влиянием через α_2 адренергические рецепторы на секрецию таких антидепрессивных гормонов, как соматотропин (гормон роста), тиротропин-рилизинг-фактор (ТРФ) и тиреотропный гормон (ТТГ) и гормоны щитовидной железы [19, 20].

Важно, что с возрастом уменьшается количество и плотность D_2 и D_3 рецепторов в префронтальной коре, базальных ганглиях, гиппокампе, лимбике и других структурах ГМ, а также количество дофаминергических нейронов в них и их активность. Это негативно влияет как на когнитивные функции, так и на остроту и яркость эмоционального восприятия окружающей действительности, и на уровень активности [1].

Положительное влияние пирибедила на когнитивные функции обусловлено следующими механизмами [21]:

- стимуляция дофаминергической нейротрансмиссии за счёт непосредственной активации D_2 и D_3 дофаминовых рецепторов в структурах лимбической системы, гиппокампальной формации и в префронтальной коре;
- косвенное усиление норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии в этих же структурах ГМ за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим 5-HT_{1A} рецепторам;
- косвенное усиление выделения ацетилхолина и холинергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и дорсальном гиппокампе за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим 5-HT_{1A} рецепторам.

Поэтому среди показаний к применению пирибедила находятся не только БП и депрессивные расстройства как таковые, но и возрастные КН, и нейросенсорный дефицит, развивающиеся в процессе старения, а среди всех форм депрессивных расстройств особенно показан пирибедил при депрессиях позднего возраста [8, 22].

Побочные эффекты

Пирибедил обычно хорошо переносится. Серьёзных или тяжёлых ПЭ, а также биохимических и гематологических нарушений при применении пирибедила в терапевтических дозах обычно не наблюдается. Все наблюдаемые ПЭ пирибедила являются результатом избыточной стимуляции либо центральных (спутанность сознания, делирий, иллюзорные и галлюцинаторные обманы восприятия, психозы, тревожность, нарушения ночного сна, чрезмерная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания днём, извращение суточного ритма сон/бодрствование, компульсивное поведение, например, патологический гэмблинг, компульсивный шопинг, усиление или появление обсессивно-компульсивной симптоматики, а также эйфория, повышение либидо, сексуальная расторможенность, развитие маниакального, гипоманиакального или смешанного состояния, парадоксальная депрессия), либо периферических (тошнота, рвота, анорексия, запоры, развитие ОГ, спазм периферических сосудов – «холодные руки и ноги») дофаминергических D_2 и D_3 рецепторов [7].

Важно отметить, что все вышеописанные ПЭ носят дозозависимый характер, являются общими для всего класса прямых D_2/D_3 агонистов, но при применении пирибедила возникают реже, чем при применении большинства других АДР [7]. Многие из этих ПЭ, такие, как тошнота, рвота, анорексия, развитие ОГ, обострение тревоги или бессонницы, обычно отмечаются только в начале терапии, носят временный и преходящий характер, и затем проходят или уменьшаются по мере адаптации к препарату [7].

Центральные ПЭ пирибедила встречаются редко и преодолеваются снижением его дозы, более медленным наращиванием его дозы в дальнейшем и, при необходимости, добавлением других средств сообразно симптоматике (бензодиазепиновые транквилизаторы или снотворные при тревожности и бессоннице, мягкие АП из числа разрешённых при БП – при психозах, галлюцинациях, обсессивно-компульсивной симптоматике, сексуальной расторможенности, мягкие АП или нормотимики при маниакальных, гипоманиакальных или смешанных проявлениях, или АД при проявлениях парадоксальной депрессии) [7]. В целом, грубые психические ПЭ при применении пирибедила встречаются нечасто, и возникают реже, чем при применении ряда других D_2/D_3 агонистов. Однако наличие у пациента тех или иных психических расстройств в анамнезе повышает риск проявления таких ПЭ, либо риск повторного проявления (рецидива) или обострения исходного психического расстройства, такого, как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) [7].

Наиболее часто при применении пирибедила, особенно в начале терапии или при резком, быстром повышении дозы, отмечаются периферические ПЭ, особенно желудочно-кишечные, такие, как тошнота, рвота, анорексия, запоры или поносы, метеоризм, повышенное слюноотделение. По данным статистики, при больших дозах пирибедила (выше 120 мг/сут) желудочно-кишечные ПЭ отмечаются у 13% пациентов, поэтому рекомендуется начинать лечение с малых доз и наращивать дозу медленно [24].

Российские авторы также сообщают о том, что желудочно-кишечных ПЭ можно уменьшить или избежать при начале терапии пирибедилом с малых доз, медленном наращивании дозы пирибедила, приёме пирибедила строго после еды, а также с помощью назначения прокинетики и противорвотных средств, таких, как периферический D_2 антагонист домперидон или 5-НТ₃ антагонист ондансетрон. Избыточное слюноотделение может быть устранено М-холиноблокаторами (например, атропином в каплях внутрь, или бипериденом, тригексифенидилом). Центральные D_2 антагонисты (АП или метоклопрамид) для снятия тошноты и рвоты, вызванных

пирибедилом, не рекомендуются, так как они могут существенно снизить или уничтожить антипаркинсонический эффект и даже могут вызвать акинетический криз при БП [7].

Реже, и обычно только при наличии индивидуальной предрасположенности, при применении пирибедила возникает ОГ, особенно в начале терапии, или при старте лечения пирибедилом сразу с большой дозы, при быстром наращивании доз пирибедила, а также при одновременном назначении пирибедила с пропранололом (что нередко делается для лучшего подавления тремора) или с другими препаратами, обладающими гипотензивным эффектом (что часто встречается у пожилых людей, а также у пациентов с психическими расстройствами, принимающих некоторые АД и АП). Для профилактики возникновения этого ПЭ рекомендуется начинать лечение пирибедилом с малых доз, наращивать его дозу медленно, проинструктировать пациента спать на кровати с приподнятым головным концом, носить эластичные чулки или гольфы подходящей степени компрессии, избегать резких перемен положения тела (вставать, садиться и ложиться, наклоняться не резко, а медленно и плавно), увеличить физическую активность, увеличить потребление жидкости, поваренной соли и калия, если к тому нет других противопоказаний. Также профилактике или устранению этого ПЭ способствует применение домперидона, или таких средств, как флудрокортизон, фенилэфрин, кофеин [7].

Изредка лечение пирибедилом, особенно в начале терапии, сопровождается появлением или усилением тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства, возбуждением или нарушением сна. Этот ПЭ купируется назначением бензодиазепиновых транквилизаторов или снотворных препаратов, например, феназепам, нитразепам или лоразепам [7].

Избыточная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания при применении пирибедила отмечаются реже, чем при применении ряда других АДР, но, тем не менее, достаточно часто. Этот ПЭ может отмечаться даже при низких дозах пирибедила. Интересно, что он отмечается почти исключительно у пациентов с БП, но не при применении пирибедила по другим показаниям [23]. На Западе для борьбы с этим неприятным ПЭ широко применяют ПС – пролонгированные формы метилфенидата, амфетамина, модафинила и др. [23].

При высоких дозах пирибедила (240 мг/сут и выше) иногда отмечались нарушения функции печени. Поэтому рекомендуется время от времени проводить анализы печёночных ферментов, билирубина и метаболических параметров [24]. После внутривенного капельного введения пирибедила,

практикуемого обычно для лечения акинетических кризов при БП, в дозе 1,5-3 мг в час в течение 6 часов, наблюдались ОГ, тошнота, рвота, сонливость, похолодание конечностей (периферическая вазоконстрикция и централизация кровообращения) [24].

Режим дозирования

Эффективная доза пирибедила при БП значительно варьирует в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания, от индивидуальной чувствительности конкретного пациента к препарату, от генетических особенностей печёночного метаболизма у этого пациента и от ряда других факторов, но в среднем составляет около 200 мг/сут [25]. Максимальная рекомендованная по инструкции доза пирибедила составляет 500 мг/сут [25]. При лечении КН обычно рекомендуются более низкие дозы – 50-100 мг/сут [25].

Терапевтическая эффективность пирибедила в значительной степени дозозависима. Пирибедил более эффективен у пациентов с более медленным печёночным метаболизмом и более высоким уровнем его содержания в плазме крови [26]. В частности, продолжительность и интенсивность паркинсонического тремора у пациентов с БП обратно пропорциональна концентрации пирибедила в плазме крови после внутривенного введения [27]. Однако при достаточно высоких суточных дозах (350 мг/сут и более) зависимость эффекта пирибедила от дозы становится менее заметной [28].

Для уменьшения вероятности ПЭ и улучшения переносимости пирибедила рекомендуется начинать лечение им с малых доз и повышать дозу медленно, тщательно отслеживая как терапевтический эффект, так и наблюдаемые ПЭ. Это особенно важно у пожилых пациентов, у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, со склонностью к развитию ОГ, к нарушениям со стороны ЖКТ (тошноте, рвоте, поносам, запорам), у пациентов с наличием в анамнезе маниакальных, гипоманиакальных или психотических состояний или обсессивно-компульсивных проявлений, у пациентов с тревогой, бессонницей [5]. При БП обычно требуется от 3 до 7 недель для достижения диапазона средних эффективных доз пирибедила в монотерапии (150-250 мг/сут) [5].

Режим дозирования пирибедила для использования в психиатрической практике (при депрессивных и тревожных расстройствах, при негативной симптоматике шизофрении и др.), а также для использования в неврологии при других, отличных от БП, заболеваниях, таких, как синдром беспокойных ног (СБН), эссенциальный тремор, фибромиалгия, менее изучен.

Такая же ситуация наблюдается и с режимом дозирования при этих заболеваниях других D_2/D_3 агонистов. До получения более точных данных исследований рекомендуется при определении режима дозирования пирибедила для этих заболеваний исходить из режима дозирования, предлагаемого для БП, а также из здравого смысла и наблюдений за терапевтическим эффектом и ПЭ у конкретного пациента [5].

Доказательная база для применения пирибедила в психиатрии

Депрессивные расстройства

Ещё в самом начале клинического применения пирибедила, в 1978 году, было отмечено, что он оказывает быстрый, и в некоторых случаях ярко выраженный антидепрессивный эффект, наступающий быстрее, чем у классических АД [29]. Это подтверждается многими позднейшими исследованиями. В последних рекомендациях АРА по лечению биполярных и униполярных депрессивных расстройств даже указывается, что при необходимости получения быстрого антидепрессивного эффекта D_2/D_3 агонисты, наряду с такими препаратами, как кетамин, могут рассматриваться как альтернатива электросудорожной терапии (ЭСТ) [30].

В том же 1978 году опубликовано первое пилотное открытое исследование пирибедила при депрессивных расстройствах. В этом исследовании участвовали 11 пациентов с депрессивными расстройствами, как биполярными, так и униполярными. У всех пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение в процессе лечения пирибеделом. Кроме того, было также показано, что пирибедил снижает повышенную при депрессивных расстройствах концентрацию как нейротоксичных, так и нейтральных метаболитов дофамина, таких, как 6-гидроксидофамин, гомованилиновая кислота, в спинномозговой жидкости. Пирибедил также улучшал качество сна у пациентов с депрессивными расстройствами [31].

В более поздней статье от 1988 года описана терапевтическая эффективность пирибедила у двух пациентов с униполярным депрессивным расстройством (у мужчины и у женщины), резистентных к нескольким АД. Обоим пациентам пирибедил вводился внутривенно в дозе 0,5 мг в течение 10 минут, после чего наблюдался быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [32].

В 2004 году в экспериментах на животных было показано, что пирибедил оказывает антидепрессивный эффект, по силе сходный с такими

стандартными АД, как имипрамин и флувоксамин, но наступающий быстрее [33].

Большой интерес для клинической практики представляет изучение вопроса о том, при каких подтипах депрессивных расстройств прямые D_2/D_3 агонисты, и в частности пирибедил, могут быть наиболее эффективны. Из общетеоретических соображений можно предполагать, что прямые D_2/D_3 агонисты могут быть особенно эффективны при депрессивных расстройствах, сопровождающихся выраженным нарушением норадренергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, выраженной психомоторной заторможенностью, апатией, абулией, адинамией, ангедонией, снижением уровня энергии, мотивации, то есть при меланхолических и апато-адинамических депрессиях. Клинические наблюдения подтверждают это [34, 35].

Кроме того, выраженным нарушением дофаминергической нейротрансмиссии сопровождаются также психотические депрессии (депрессии, протекающие с психозом), в частности, депрессии с синдромом Котара. Этот подвид депрессивных расстройств обычно плохо поддается монотерапии АД. Поэтому традиционным подходом к лечению таких депрессий является либо сочетание АД, прямо или косвенно влияющего в том числе на дофаминергическую нейротрансмиссию (такого, как трициклические антидепрессанты – ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН, или флувоксамин и др.) с атипичными антипсихотиками – ААП, либо применение ЭСТ [34, 35]. Однако даже при сочетании такого АД с ААП, эффективность лечения психотических депрессий остаётся неудовлетворительной, а терапевтические неудачи – частыми. В нескольких недавних сериях случаев продемонстрирована эффективность при лечении психотических депрессий и, в частности, депрессий, протекающих с синдромом Котара, прямо противоположного подхода – сочетания АД с прямым D_2/D_3 агонистом [36, 37, 38].

На ранних этапах клинического применения прямых D_2/D_3 агонистов для лечения депрессивных расстройств, особенно биполярных депрессий (то есть депрессивных эпизодов, возникающих в рамках биполярного аффективного расстройства – БААР) существовали опасения, что применение прямых D_2/D_3 агонистов может приводить к повышенной частоте инверсий знака эпизода из депрессивного в маниакальный, гипоманиакальный или смешанный, по сравнению с применением АД, или же может приводить к развитию фармакогенных маний, гипоманий или смешанных состояний у пациентов, прежде считавшихся униполярными. Однако последние иссле-

дования показывают, что эти опасения *не обоснованы*, и что применение прямых D₂/D₃ агонистов на самом деле *безопаснее* применения АД в отношении риска инверсии знака эпизода при БАР или в отношении риска провокации фармакогенных маний/гипоманий: на фоне их применения это осложнение отмечается в 1,8% случаев, тогда как на фоне применения АД, в зависимости от типа АД, частота инверсий знака эпизода при БАР колеблется от 5% (у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС) до 25% (у ТЦА) [30].

Изучали пирибедил в контексте лечения депрессивных расстройств и российские исследователи. Так, в 2014 году одна из групп российских учёных изучала эффективность пирибедила в отношении как собственно двигательных симптомов БП, так и так называемых «немоторных» симптомов БП, к которым относятся КН, депрессивные и тревожные расстройства, расстройства сна при БП. В этом исследовании участвовали 60 пациентов обоего пола с разными формами и разным стажем заболевания БП. Средняя тяжесть БП по шкале Хен и Яра в этой когорте пациентов составляла 2,3±0,08 балла. Выраженность двигательных, когнитивных, аффективных и тревожных расстройств и расстройств сна оценивали по соответствующим шкалам и психологическим тестам [39]. При этом было показано, что пирибедил эффективен в отношении всех доменов симптоматики БП, не только в отношении расстройств двигательной сферы, но и в отношении сопутствующей депрессии, тревоги, расстройств сна, КН [39].

Кроме того, авторами этого исследования отмечен умеренный антидепрессивный и анксиолитический эффект пирибедила и улучшение ночного сна при его применении. Этот эффект был более выражен у пациентов с тяжёлыми формами и поздними стадиями БП. Авторы также отметили, что на депрессивные и тревожные расстройства в их исследовании пирибедил лучше действовал в комбинации с препаратами леводопы с ингибиторами периферической декарбоксилазы плюс-минус ингибитор катехол-ортомелитилтрансферазы (Мадопар или Сталево), а на КН – в монотерапии [39].

*Когнитивные нарушения,
не связанные с неврологическими расстройствами*

Известно, что в механизмах развития КН различного генеза (например, возникающих при депрессивных и тревожных расстройствах, при шизофрении и РШС, при СДВ/СДВГ, при различного рода деменциях – при физиологическом возрастном когнитивном снижении, при сосудистой или мультиинфарктной деменции, при деменции в рамках болезни Альцгей-

мера (БА), БП, болезни телец Леви, при фронтотемпоральной деменции, а также в механизмах развития КН на фоне ЭСТ), вне зависимости от сложности этиологии и патогенеза конкретных перечисленных расстройств, большую роль играет недостаточность дофаминергической, норадренергической и холинергической нейромедиации в префронтальной коре, гиппокампе и в некоторых других структурах ГМ, имеющих отношение к регуляции когнитивных функций, памяти и концентрации внимания. Нарушениям серотонинергической нейромедиации в патогенезе КН придается относительно малое значение [1, 40].

В соответствии с этим, для терапии КН различного генеза пытаются с определённым успехом применять либо препараты, повышающие холинергическую нейропередачу (прекурсоры ацетилхолина, такие, как холина альфосцерат, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) типа донепезила, ривастигмина, галантамина), либо препараты, прямо или косвенно повышающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейропередачу в префронтальной коре (ПС типа метилфенидата, амфетамина, АД типа бупропиона, атомоксетина, СИОЗСиН, вортиоксетин, буспирон, некоторые ААП и др., а также являющиеся предметом рассмотрения в данной статье D_2/D_3 агонисты) [1, 40].

Между тем пирибедил, как препарат, обладающий одновременно и свойствами прямого D_2/D_3 агониста, и способностью косвенным образом, благодаря блокаде пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и парциальному агонизму к пре- и постсинаптическим 5-HT_{1A} серотониновым рецепторам, повышать содержание дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, может быть особенно эффективен, по сравнению с другими D_2/D_3 агонистами, в уменьшении или устранении КН [1, 40].

Эффективность пирибедила в лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени выраженности была убедительно показана в 14 клинических исследованиях, в которых участвовали более 7000 пациентов с КН различного генеза [41, 42]. Так, ещё в 1992 году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению кратковременной и долговременной памяти, концентрации внимания, качества мышления (осмысления, рассуждения, разработки стратегий и решения проблем [43]. В 2000-м году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению общего, интегрального показателя интеллекта по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [44].

Кроме того, было также показано, что пирибедил, в отличие от некоторых других препаратов, применяемых для улучшения когнитивных функций,

редко вызывает сонливость и обычно не снижает уровень бодрствования и концентрацию внимания. Это делает его достаточно безопасным как при применении у пожилых людей, так и при применении у пациентов, по роду деятельности нуждающихся в быстрой реакции и хорошей концентрации внимания, например, у лиц, работающих с опасными механизмами [45, 46].

В одном российском исследовании от 2008 года пирибедил был использован в малой дозе (50 мг/сут) для коррекции физиологической возрастной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов без признаков деменции. При этом авторами было обнаружено выраженное положительное прокогнитивное, ноотропное действие пирибедила, проявившееся как в улучшении объективных результатов нейропсихологического тестирования, так и в субъективном улучшении когнитивного функционирования по самоотчётам пациентов, и в улучшении по шкале общего клинического впечатления (CGI). Полученные авторами результаты практически значимы в том смысле, что возрастная физиологическая когнитивная дисфункция, как принято считать, поддаётся устранению хуже, чем КН при ранних стадиях явных неврологических расстройств, таких, как БА или БП [47].

В другом исследовании от 2002 года было показано, что прокогнитивное действие пирибедила может распространяться и на здоровых людей. На 12 здоровых добровольцах было показано, что внутривенное введение пирибедила в виде медленной капельной инфузии 3 мг в течение 2 часов приводит к статистически достоверному улучшению концентрации внимания и скорости обработки информации [48].

Благодаря своей хорошей переносимости и высокой эффективности пирибедил считается одним из препаратов первой линии при КН различного генеза лёгкой, умеренной и средней степени выраженности. Как уже упоминалось, его эффективность и безопасность при коррекции нетяжёлых КН различного генеза была подтверждена в 14 клинических исследованиях с участием более 7000 пациентов. В частности, было показано, что на фоне лечения пирибедилом отмечается улучшение когнитивного функционирования по соответствующей подшкале «Краткой шкалы оценки психического статуса» (MMSE) [44, 49]. При этом статистически достоверная разница с плацебо отмечалась в таких разных поддоменах когнитивного функционирования, как кратковременная и долговременная память, концентрация внимания, качество мышления (осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем) [43].

Одним из важных неблагоприятных явлений, сопровождающих КН самого различного генеза (например, вызванные депрессивными рас-

стройствами, дементирующими неврологическими заболеваниями, СДВ/СДВГ, черепно-мозговыми травмами, синдромом деперсонализации-дереализации (ДП/ДР), применением ЭСТ), является общее снижение уровня бодрствования, развитие патологической дневной сонливости, нарушение концентрации внимания, сопровождающееся диффузным замедлением или снижением биоэлектрической активности мозга, сдвигом картины электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в сторону преобладания более медленных ритмов [1]. Показано, что при применении пирибедила биоэлектрическая активность мозга у пациентов с КН нормализуется, что сопровождается повышением уровня бодрствования, уменьшением дневной сонливости и улучшением концентрации внимания [50].

Российскими учёными было выполнено несколько крупных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность пирибедила как сосудорасширяющего и ноотропного средства при КН лёгкой, умеренной и средней степени сосудистого генеза. Так, в исследовании ПРОМЕТЕЙ пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) и КН описанных степеней проводилась терапия пирибедилом 50 мг/сут. Через 12 недель лечения значительное или умеренное улучшение когнитивных функций наблюдалось у 67% пациентов [41]. Благодаря своим α_1 -адреноблокирующим и сосудорасширяющим свойствам пирибедил также с успехом используется также при лечении пациентов с одновременным наличием ишемических нарушений кровообращения нижних конечностей, сетчатки глаз и нейросенсорного или нейрокогнитивного дефицита любого генеза. Важно отметить, что для терапии КН сосудистого генеза лёгкой, умеренной или средней степени высокие дозы пирибедила обычно не требуются. Доза пирибедила 50 мг/сут, то есть одна таблетка, считается достаточной, эффективной и безопасной. В этой дозе пирибедил хорошо переносится пациентами с ДЭП и/или КН сосудистого генеза [41].

При применении пирибедила для устранения КН параллельно наблюдается регресс депрессивной и тревожной симптоматики. Это обусловлено наличием у препарата, наряду с прокогнитивной и ноотропной, также антидепрессивной и анксиолитической активности [16, 17].

В 2004 году группой российских авторов было проведено пилотное открытое исследование эффективности и безопасности пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени на фоне артериальной гипертензии (АГ) или церебрального атеросклероза. В этом исследовании приняли участие 21 пациент в возрасте от 61 до 85 лет. Пирибедил назначался в дозе 50-150 мг/сут в течение 3-х месяцев. Положительный эффект

лечения в отношении выраженности КН отмечался с начала 2-го месяца лечения (то есть через месяц от начала терапии) и продолжал разворачиваться до окончания 3-месячного исследования. Авторы отметили, что пирибедил эффективен во всех доменах когнитивного функционирования: он улучшает как способность к активной концентрации и поддержанию внимания, так и обучаемость, память, гибкость и организацию мышления, и исполнительные психические функции (способность к планированию и принятию решений). Кроме того, пирибедил в их исследовании также проявил мягкие антидепрессивные и противотревожные свойства, и оказался безопасен для пожилых пациентов, хорошо переносился [51].

В 2005 году С. И. Гаврилова с соавторами изучала эффективность и безопасность применения пирибедила при возрастных КН лёгкой, умеренной и средней выраженности различного генеза. В этом исследовании участвовали 22 пациента в возрасте от 56 до 83 лет с длительностью симптомов КН от 1 года до 9 лет (в среднем $3,0 \pm 2,0$ года) и средней оценкой по шкале MMSE $27,7 \pm 1,0$ балла. Эффективность пирибедила оценивалась как по общему клиническому впечатлению (по шкале CGI), так и по объективным психометрическим шкалам — CGI, MMSE, ADAS-cog и 4 субтестам шкалы Векслера для взрослых. Пирибедил назначался всем пациентам в суточной дозе 50-100 мг на протяжении 3-месячного курса лечения. Авторам удалось показать достоверное улучшение когнитивного функционирования у большинства пациентов по шкалам MMSE и ADAS-cog, а также улучшение их общего клинического состояния по шкале CGI при применении пирибедила. При этом наибольший терапевтический эффект пирибедил оказывал в отношении функции произвольного запоминания, а также в отношении скорости и безошибочности выполнения интеллектуальных операций и в отношении произвольного внимания по соответствующим субтестам шкалы Векслера. Препарат хорошо переносился и был безопасен в применённых дозах (50-100 мг/сут) [52].

В том же 2005 году А. С. Аведисова с соавторами изучала эффективность пирибедила в коррекции физиологического возрастного когнитивного снижения (снижения памяти) у 30 пациентов в возрасте от 45 до 62 лет. Средний возраст участников исследования составил $54,8 \pm 3,7$ года. Всем пациентам назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут, на протяжении 30 или 90 дней (две группы по 15 пациентов). Оценка эффективности лечения проводилась по психофизиологическим тестам, позволяющим оценить сенсомоторную активность (время зрительно-моторных реакций — простых и сложных), а также функциональную лабильность зрительного ана-

лизатора и состояние когнитивных процессов, в первую очередь памяти и внимания. Обследование проводилось как до, так и во время и после курса лечения, на сроках 1 и 3 месяца. При этом было показано положительное влияние пирибедила на все психофизиологические параметры у пациентов среднего и пожилого возраста с начинающимся возрастным когнитивным снижением. У пациентов улучшались память и концентрация внимания, повышалась скорость психомоторных реакций, гибкость и лабильность нервных процессов. Важно отметить, что терапевтический эффект нарастал по мере увеличения продолжительности терапии, и на сроке 3 месяца был более выраженным, чем на сроке 1 месяц. Кроме положительного влияния пирибедила на когнитивные функции и память (прокогнитивное и мнемотропное действие), авторы наблюдали также антидепрессивный и неспецифический активирующий эффект препарата [53].

В 2009 году Т.К. Чернявская изучала влияние пирибедила на обучаемость пожилых пациентов с КН на фоне АГ. При этом она показала, что применение пирибедила повышает их обучаемость и способствует повышению эффективности компьютерного обучения, как одного из методов когнитивной тренировки. Между тем, у пожилых пациентов наличие АГ ассоциируется с высокой распространённостью КН, которые могут являться не только признаками начинающейся сосудистой деменции или манифеста БА, но и начальными признаками постепенно развивающейся ДЭП. В то же время когнитивная тренировка в различных её формах (компьютерное обучение, решение кроссвордов и др.) рассматривается как важный метод профилактики или торможения развития КН у пожилых людей. Соответственно, методы лечения и препараты, способные повысить обучаемость и эффективность когнитивной тренировки и тем самым положительную мотивацию пациентов к продолжению обучения или тренировки, имеют очень важное значение в профилактике или торможении развития КН у пожилых [54].

В 2010 году группа российских авторов в открытом натуралистическом исследовании изучала эффективность применения пирибедила при лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени у 15 пожилых пациентов (5 мужчин и 10 женщин, средний возраст $67 \pm 7,5$ лет), наблюдавшихся в общей медицинской практике. Все эти пациенты полностью завершили исследование. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая, никаких ПЭ в ходе исследования зарегистрировано не было. В исследовании было показано, что использование пирибедила в дозе 50 мг/сут в условиях амбулаторной общемедицинской практики позволяет уменьшить

выраженность КН и улучшить умеренно нарушенные когнитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста [55].

В 2011 году в обзоре, посвящённом возможностям коррекции КН при сахарном диабете 2-го типа (СД2) и ожирении, авторы указали, что профилактика и коррекция КН при этих заболеваниях должна быть комплексной и состоять как в ранней коррекции метаболических параметров, нарушенных вследствие основного заболевания, так и в раннем, проактивном выявлении КН и их своевременной коррекции. В качестве одного из перспективных средств лечения КН при СД2 и ожирении эти авторы рассматривают, в частности, пирибедил, с учётом его нейропротективного, сосудорасширяющего действия и положительного влияния на толерантность к глюкозе и метаболический профиль [56].

В ещё одном крупном российском многоцентровом исследовании ФУ-ЭТЕ, проведённом в 2012 году, прокогнитивное и ноотропное действие пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени, возникшими на фоне АГ или атеросклероза сосудов мозга, сравнивали с эффективностью применения при этой же патологии ряда других известных препаратов вазотропного и нейрометаболического действия (пирацетама, экстракта гинкго билоба, винпоцетина) и плацебо. После 2 месяцев терапии уменьшение как субъективных жалоб на выраженность КН, так и объективно наблюдаемых при нейропсихологическом тестировании признаков КН отмечалось во всех сравниваемых терапевтических группах, по сравнению с плацебо. Однако в группе терапии пирибедилом улучшение было статистически достоверно более выраженным, по сравнению с альтернативными препаратами [42].

В 2017 году ещё одной группой российских авторов проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффективности пирибедила для коррекции КН, развившихся вследствие перенесённой операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. В исследовании участвовали 64 пациента с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе в дополнение к стандартной терапии после операции АКШ назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут однократно на протяжении 3 месяцев. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия плюс плацебо. Выраженность КН оценивалась по нейропсихологическим тестам до операции, на 10-е сутки, через 3 и 6 месяцев после АКШ. В группе пирибедила через 3 и 6 месяцев была отмечена значительная положительная динамика КН практически по всем

тестам. В то же время, в контрольной группе спустя 6 месяцев после АКШ показатели выраженности КН достигли дооперационного уровня лишь по трём тестам. Авторы сделали вывод, что пирибедил положительно влияет на показатели оперативной памяти, концентрации и удержания внимания, скорость протекания психомоторных процессов [57].

Шизофрения и расстройства шизофренического спектра

Достаточно давно известно, что в патогенезе шизофрении и других РШС играет большую роль дисбаланс в дофаминергических и серотонинергических системах ГМ. В частности, продуктивную (позитивную) и обсессивно-компульсивную симптоматику РШС, такую, как бред и галлюцинации, обсессии, компульсии, связывают с относительным избытком дофаминергической активности в мезолимбической системе и в кортико-таламо-стриатальных цепях, соответственно. В то же время негативную, когнитивную и аффективную симптоматику РШС, такую, как апато-абулия, уплощение аффекта, когнитивная заторможенность, ангедония, депрессия, связывают с относительным недостатком дофаминергической активности в мезокортикальной системе и в эмоциональных центрах лимбической системы, соответственно [1, 58].

Традиционным подходом к контролю продуктивных (позитивных) симптомов РШС было и сейчас остаётся назначение АП, блокирующих D_2 дофаминовые рецепторы и, часто, также другие подтипы дофаминовых рецепторов (D_1 , D_3 , D_4 , D_5 , в зависимости от конкретного АП). Однако это приводит к избирательной блокаде D_2 рецепторов во всём ГМ, в том числе в тех областях ГМ, где дофаминергическая активность и без того снижена. Это приводит к усугублению уже имеющейся негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС, или к возникновению новых, ятрогенных феноменов, таких, как НИДС, нейролептическая депрессия, нейролептик-индуцированные КН. Кроме того, блокада D_2 рецепторов в нигростриарной системе вызывает ЭПС и акатизию, а блокада D_2 рецепторов тубероинфундибулярной системы вызывает ГП и связанные с этим гипогонадизм, сексуальные нарушения, аменорею у женщин и др. [1].

С целью уменьшить эти негативные явления, характерные для АП первого поколения, или типичных АП (ТАП), были синтезированы АП второго поколения, или атипичные АП (ААП), более избирательно блокирующие D_2 рецепторы в определённых областях ГМ в зависимости от микроокружения и функционального состояния рецептора (возбуждённое или стабильное), а также обладающие выгодным соотношением D_2 и

5-НТ_{2А}/5-НТ_{2С} блокады либо 5-НТ_{1А} парциального агонизма, что приводит к косвенному повышению концентрации дофамина в мезокортикальной системе, префронтальной коре, нигростриарной системе, эмоциональных центрах лимбики. Благодаря этому, ААП вызывают меньше ЭПС и акатизии, вторичного НИДС, реже вызывают нейролептические депрессии и даже нередко проявляют антидепрессивное действие, реже вызывают КН и нередко даже улучшают когнитивное функционирование пациентов [1].

Однако и ААП не полностью лишены проблем, с которыми сталкивалось первое поколение АП. Кроме того, часть пациентов не реагирует либо в недостаточной степени реагирует на применение ААП, или плохо их переносит. В свете этого необходим поиск новых подходов к лечению РШС для таких – резистентных либо интолерантных к ААП – пациентов [1].

Известно, что ряд АП, как ТАП, так и ААП, в малых дозах проявляют избирательность по отношению к пресинаптическим D₂/D₃ ауторегуляторным рецепторам, и *увеличивают*, а не уменьшают, дофаминергическую нейротрансмиссию, оказывая, тем самым, антинегативное, прокогнитивное и антидепрессивное действие. В то же время в более высоких дозах эти же препараты начинают блокировать и постсинаптические D₂ рецепторы, и оказывают, тем самым, антипсихотическое, в частности, антигаллюциnationное и антибредовое действие. Таковы, например, сульпирид, амисульприд [1, 59, 60].

Аналогичным образом, большинство АДР в малых дозах оказывает преимущественное агонистическое действие на пресинаптические тормозящие D₂/D₃ рецепторы, *уменьшая* дофаминергическую нейротрансмиссию и способствуя устранению продуктивной психопатологической симптоматики. А в более высоких дозах они начинают оказывать агонистическое действие и на постсинаптические D₂/D₃ рецепторы, усиливают дофаминергическую нейротрансмиссию и могут быть полезны в устранении ЭПС и акатизии, коррекции ГП, сексуальных нарушений, НИДС, нейролептических депрессий и КН, вызванных применением АП, а также в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС как таковой [1, 59, 60]. Рассмотрим доказательную базу для этого подробнее.

Ещё в 1997 году было проведено первое пилотное открытое исследование по добавлению D₂/D₃ агонистов к галоперидолу у 15 пациентов с резидуальными продуктивными, когнитивными, негативными или депрессивными симптомами РШС на фоне терапии галоперидолом. При этом было показано, что наряду с уменьшением ЭПС и акатизии и снижением уровня пролактина в крови, добавление D₂/D₃ агонистов привело к более

чем 20%-ной редукции как продуктивной, так и негативной и когнитивной симптоматики РШС по соответствующим подшкалам PANSS у 9 из 15 пациентов (60%), а также к уменьшению депрессивных и тревожных проявлений по шкалам HAM-D и HAM-A у 9 из 15 пациентов (60%). У части положительно отреагировавших на лечение пациентов редукция симптоматики РШС, как продуктивной, так и негативной и когнитивной, была очень значительной (разброс от 22% до 62% по шкале PANSS). Переносимость адъювантной терапии D_2/D_3 агонистами была хорошей. Лишь у трёх из 15 пациентов (20%) наблюдалось усиление продуктивной симптоматики РШС, послужившее причиной прекращения участия в исследовании. У ещё четырёх (26%) в начале терапии наблюдалась бессонница, не приведшая к прекращению участия в исследовании. Другие ПЭ были редкими и не приводили к отказу от терапии [61].

В 2011 году описана серия клинических случаев, в которых добавление D_2/D_3 агонистов к ААП рисперидону с целью коррекции гиперпролактинемии и сексуальных нарушений или ЭПС приводило одновременно к улучшению продуктивной, когнитивной, негативной и депрессивной симптоматики РШС, без усиления психоза [62].

В 2012 году в небольшом пилотном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ было показано, что адъювантная терапия D_2/D_3 агонистами эффективна в отношении резидуальных продуктивных, негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении не только на фоне применения галоперидола, но и на фоне применения современных ААП. В этом исследовании участвовали 24 взрослых пациента с различными РШС (в основном с шизофренией и шизоаффективным расстройством – ШАР), получавшие различные АП и имевшие на фоне терапии АП те или иные резидуальные симптомы РШС. Терапия добавлением D_2/D_3 агониста оказалась хорошо переносимой и эффективной в отношении резидуальных продуктивных, негативных и когнитивных симптомов у всех закончивших исследование пациентов (82%). При этом среднее снижение балла по шкале PANSS к концу исследования было в 2,1 раза выше в группе активной терапии, чем в группе плацебо. Эффективность добавления D_2/D_3 агониста к терапии АП была сходной в отношении как продуктивной, так и негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики. В группе активной терапии также отмечалось в 6,7 раза более выраженное снижение уровня пролактина, чем в группе плацебо [63].

В обзоре от 2015 года, посвящённом возможностям клинического применения D_3 агонистов и D_3 антагонистов, указывается, что свойственное

D_3 агонистам противовоспалительное и нейротрофическое действие, повышение под их влиянием таких факторов роста нейронов, как BDNF и NGF, усиление синаптической пластичности и арборизации (ветвления) аксонов и дендритов, может способствовать замедлению прогрессирования шизофрении, ШАР и других РПС, в частности замедлению прогрессирования когнитивных и негативных симптомов, нарастания шизофренического дефекта личности. Умеренная стимуляция D_3 дофаминовых рецепторов D_2/D_3 агонистом также способна сгладить неблагоприятные последствия одновременной блокады D_2 рецепторов при помощи АП, не снижая антипсихотический эффект, связанный с D_2 блокадой, и, возможно, также может помочь снизить риск развития поздних дискинезий (ПД) при терапии АП [64].

Соматоформные и соматизированные болевые синдромы

Традиционно было принято считать, что в модуляции болевой чувствительности основную роль играет взаимодействие серотонинергических и норадренергических нисходящих антиноцицептивных систем, в то время как дофаминергическая система играет в этом относительно малую роль. Считалось, что дофаминергическая система имеет большее отношение к регуляции двигательных и когнитивных функций, эмоций, мотивации и системы вознаграждения, чем к регуляции системы восприятия боли. Это послужило теоретической основой для успешного применения при нейропатических, соматоформных, соматизированных и других болевых синдромах АД «двойного действия», таких, как ТЦА и СИОЗСиН, или для сочетания при этих расстройствах СИОЗС и СИОЗН [1].

Однако часть пациентов с хроническими болевыми синдромами (ХБС) разного генеза, в том числе с соматизированными или соматоформными болями, не реагирует или в недостаточной степени реагирует на эти препараты, либо плохо переносит или совсем не переносит их. Это вынуждает искать дополнительные методы воздействия на такие болевые синдромы [1]. В то же время недавно было показано, что и восходящая, и нисходящая дофаминергическая нейротрансмиссия из определённых ядер чёрной субстанции и вентральной области покрышки имеют значение не только для регуляции движений и для работы системы вознаграждения и эмоций соответственно, но и для модуляции восприятия боли и естественной анальгезии, через модуляцию активности таких структур мозга, как базальные ганглии, таламус, периаквадуктальное серое вещество [65].

Снижение уровня дофаминергической нейротрансмиссии в ЦНС способствует появлению болевых симптомов при БП, а также при таких забо-

леваниях, как фибромиалгия, СБН, эссенциальный тремор, депрессивные расстройства [65]. Во всех этих случаях применение D_2/D_3 агонистов приводит к улучшению симптоматики не только основного заболевания, но и сопутствующего болевого синдрома [65].

Как на животных, так и в клинических исследованиях было показано, что нарушения дофаминергической нейротрансмиссии играют роль также в развитии ХБС при так называемом «комплексном регионарном болевом синдроме» и при диабетической полинейропатии. При этих состояниях тоже эффективны D_2/D_3 агонисты [65].

Описан интересный клинический случай 65-летнего пациента с соматоформным ХБС (соматоформная боль в области плеч), с неэффективностью лечения АД и с развившейся зависимостью от кодеина и золпидема, у которого лечение D_2/D_3 агонистами привело к ремиссии ХБС, улучшению ночного сна, купированию депрессии и тревоги, и дало пациенту возможность отказаться от снотворных и опиоидов [66].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Известно, что патогенез СДВГ связывают с недостаточной активностью дофаминергических и норадренергических, в меньшей степени холинергических систем ГМ, прежде всего префронтальной коры, таламуса, гиппокампа и лимбических структур. В связи с этим, для лечения СДВГ традиционно используют такие дофаминергические и/или норадренергические агенты, как ПС (метилфенидат, амфетамин), некоторые АД со способностью блокировать обратный захват (ОЗ) дофамина и/или норадреналина – бупропион, атомоксетин, некоторые ТЦА (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин), а также СИОЗСиН (особенно венлафаксин). В дополнение, для воздействия на холинергические системы ГМ, нередко используют прекурсоры ацетилхолина (холина альфосцерат и др.) и/или ИАХЭ [1].

Однако значительная часть пациентов с СДВГ не реагирует на терапию средствами первой линии или даёт недостаточный терапевтический ответ на них, либо не переносит или плохо переносит их. Это вынуждает специалистов искать альтернативные способы воздействия на симптоматику СДВГ у таких пациентов, в том числе с помощью прямого агонистического воздействия на D_2 и/или D_3 рецепторы префронтальной коры, гиппокампа и лимбики [1].

С другой же стороны, известно, что СДВГ часто бывает коморбидным с СБН, при котором традиционно показаны D_2/D_3 агонисты. А пирибедил, кроме прямого D_2/D_3 агонистического воздействия, имеет ещё и не прямое

норадренергическое, дофаминергическое и холинергическое действие за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и парциального агонизма к пресинаптическим и постсинаптическим 5-НТ_{1А} рецепторам. Между тем, известно, что парциальные 5-НТ_{1А} агонисты буспирон и арипипразол могут быть эффективны при СДВГ именно за счёт этого непрямого воздействия [11].

Всё это послужило основанием для пилотного изучения эффективности пирибедила у пациентов с коморбидностью СДВГ и СБН. В этом исследовании участвовали 13 взрослых пациентов с симптомами одновременно СДВГ и СБН. Назначение пирибедила привело к улучшению симптоматики обоих заболеваний у большинства пациентов (74,6%). Авторы сделали вывод, что пирибедил является эффективным средством лечения СДВГ, по крайней мере, у взрослых и, по крайней мере, в тех случаях, когда СДВГ сопровождается коморбидным СБН, и призвали к дальнейшему изучению этого препарата при СДВГ [67].

Тревожные расстройства и тревожные состояния различного генеза

Ещё в 1997 году было отмечено, что D₂/D₃ агонисты, такие, как пирибедил, перголид, лизурид, оказывают, наряду с антипаркинсоническим и антидепрессивным, также анксиолитическое действие в экспериментах на животных [68].

В 1998 году было показано, что это анксиолитическое действие опосредуется агонистическим влиянием на пресинаптические ауторегуляторные D₂/D₃ рецепторы, уменьшением вызванного стрессом патологического избыточного выброса дофамина и одновременным увеличением базального дофаминергического тонуса в покое, сниженного у генетически предрасположенных к стрессу животных [69]. Затем с помощью экспериментов на мышцах, генетически лишённых функционального D₂ или D₃ рецептора (D₂ or D₃ knockout mice), было показано, что в патогенезе тревожных и депрессивных состояний играет роль именно D₃ рецептор. Мыши, лишённые D₃ рецептора, проявляли меньшую устойчивость к стрессу, меньше времени проводили в изучении новой, незнакомой обстановки, сильнее пугались яркого света или громкого звука, а также проявляли более выраженную склонность к развитию депрессивных и тревожных состояний, чем мыши с интактной дофаминовой системой или мыши, лишённые D₂ рецептора [70].

Кроме того, было также показано, что эффективное лечение тревожных расстройств с помощью СИОЗС приводит к выраженной десенситизации

D_3 рецепторов и стабилизации функционального состояния дофаминергических систем ГМ. В то же время у пациентов с тревожными расстройствами, резистентных к терапии СИОЗС, десенситизации D_3 рецепторов не происходит, а выброс дофамина на фоне стресса остаётся повышенным. Авторами этого исследования было также показано, что назначение D_2/D_3 агониста перед публичным выступлением пациентов с социальным тревожным расстройством (СТР), принимающим СИОЗС, приводит к дополнительному снижению уровня социальной тревоги, уменьшению её вегетативных проявлений и к более успешному выступлению. Систематическое курсовое добавление D_2/D_3 агониста к СИОЗС оказалось ещё эффективнее разового приёма [71]. Они сделали вывод, что D_2/D_3 дофаминергические агонисты могут быть полезными дополнительными средствами лечения тревожных расстройств, особенно СТР, в случаях, резистентных к стандартной терапии АД [71].

В ещё одном интересном исследовании было показано, что D_2/D_3 дофаминергические агонисты могут быть эффективны в потенцировании противотревожного действия СИОЗС у пациентов с резистентным к монотерапии СИОЗС паническим расстройством (ПР) с агорафобией или без таковой. В этом исследовании участвовали 13 пациентов с ПР, резистентным к монотерапии СИОЗС. У 10 из 13 пациентов добавление D_2/D_3 агониста к СИОЗС привело к выраженной редукции частоты и силы панических атак (ПА), межприступной тревоги ожидания, уменьшению агорафобии, снижению уровня сопутствующей депрессии [72].

Выраженное анксиолитическое действие D_2/D_3 агонистов, наряду с антидепрессивным, отмечалось также в таких клинических ситуациях, как фибромиалгия, при которой эти препараты применяются для уменьшения мышечной ригидности и болей [73], тревожность и/или депрессия при БП [74], тревожность и/или депрессия при эссенциальном треморе [75], тревожность и/или депрессия при синдроме беспокойных ног (СБН) [76].

Анксиолитический эффект D_2/D_3 агонистов отмечался и при их применении для лечения униполярных и биполярных депрессивных расстройств, вне контекста одновременного наличия СБН, БП или иного неврологического заболевания [77].

Синдром деперсонализации-дереализации

Синдром ДП/ДР часто встречается при самых разных психических расстройствах – при депрессивных и тревожных расстройствах, при ОКР, при шизофрении, ШАР, шизотипическом расстройстве (ШТР) и других РШС,

и др. Он также может выступать в качестве самостоятельного психического расстройства (F48.1 по МКБ-10, или «первичное деперсонализационно-дереализационное расстройство» в терминах DSM-5) [78]. Важно, что синдром ДП/ДР является маркером и предиктором тяжести и затяжного, хронического характера течения любого психического расстройства, в рамках которого он возникает, и часто обуславливает выраженную резистентность этого психического расстройства к лечению [35, 78, 79].

Показано, что синдром ДП/ДР, независимо от своего генеза, проявляет преференциальный ответ на серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСиН либо кломипрамин). В то же время терапевтическая эффективность преимущественно или исключительно норадренергических АД, таких, как мапротилин, нортриптилин, ребоксетин, при синдроме ДП/ДР статистически достоверно не отличается от плацебо [35, 78, 80, 81].

Однако значительная часть пациентов с синдромом ДП/ДР не реагирует или в недостаточной степени реагирует на терапию первой линии (применение серотонинергических АД), либо не переносит или плохо переносит эти препараты. С другой же стороны, специалисты давно обратили внимание на то, что ряд симптомов синдрома ДП/ДР, таких, как притупление эмоций, «плоскость восприятия», ангедония, психическая анестезия и другие, поразительно напоминают симптомы, наблюдающиеся при НИДС вследствие передозировки АП, или в рамках негативной симптоматики РШС. В основе этих симптомов, как уже известно, лежит снижение дофаминергической нейромедиации в префронтальной коре и структурах лимбической системы [35, 78].

Это наблюдение дало основание попытаться эмпирически применять при синдроме ДП/ДР, резистентном к препаратам первой линии (СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамину) различные препараты, оказывающие прямое или косвенное дофаминергическое действие, в частности, ламотриджин [82], мемантин [83, 84], буспирон [85], метилфенидат [86], амфетамин [87]. В том числе делались попытки применения при этом синдроме и прямых D_2/D_3 агонистов, и в частности пирибедила. При этом часто наблюдался положительный терапевтический эффект [35, 78].

Достаточно интересным является и наблюдение о том, что в тех случаях, когда синдром ДП/ДР возникает в рамках депрессивного эпизода или в рамках какого-либо РШС, это нередко предшествует развитию явного психоза. Например, при депрессивных расстройствах испытываемые пациентом деперсонализационные ощущения «роботоподобности», «автоматичности», наряду с дереализационными ощущениями «нереальности

окружающего мира», могут затем получить бредовую трактовку в рамках формирующегося синдрома Котара – «я умер, все мои внутренние органы мертвы, я не чувствую себя», «окружающий мир не существует». При этом на фоне развёрнутой картины депрессивного психоза сам синдром ДП/ДР может пройти, исчезнуть, как бы «растворяясь» в психозе. Такое развитие событий является настолько характерным, что даже получило особое название «психотической ре-персонализации» [78].

Это наблюдение послужило основанием для многих специалистов рассматривать сам синдром ДП/ДР, как таковой, вне зависимости от того, сопровождается ли он в дальнейшем развитием явного психоза или нет, как субпсихотический феномен, и, соответственно, рассматривать те депрессивные эпизоды, в рамках которых он возникает, как субпсихотические по определению, а тревогу, порождающую ДП/ДР при тревожных расстройствах – как субпсихотическую по определению [35, 78, 79].

Между тем, как мы уже описывали в разделе о депрессивных расстройствах, D_2/D_3 агонисты могут быть особенно эффективны при психотических депрессиях, и, в частности и в особенности, при депрессиях с синдромом Котара [36, 37, 38]. Это даёт основания применять D_2/D_3 агонисты, с надеждой на положительный терапевтический эффект, и при субпсихотических («не дотягивающих до явного депрессивного психоза») депрессивных эпизодах, в том числе при депрессивных эпизодах, протекающих с синдромом ДП/ДР [35, 78].

Алкогольная зависимость

Эйфоризирующий эффект алкоголя и любых других психоактивных веществ (ПАВ), способных приводить к злоупотреблению, в конечном счёте реализуется через активацию мезолимбического дофаминергического «пути удовольствия», связывающего вентральную область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) и прилежащее ядро (*nucleus accumbens*). В экспериментальной модели алкогольной зависимости на животных показано, что при развитии алкоголизма наблюдается снижение уровня дофамина и количества D_2 дофаминовых рецепторов, а также снижение экспрессии мРНК гена D_2 рецептора (DRD2). Агонисты D_2 рецепторов уменьшают потребление этанола экспериментальными животными, в то время как антагонисты этих рецепторов, как правило, проявляют противоположное действие [88].

Известно, что D_3 дофаминовые рецепторы играют большую роль в патогенезе различных форм химических зависимостей — ещё большую, чем

D₂ рецепторы. В свете этого делались и делаются попытки использования как D₃ агонистов, так и D₃ антагонистов для лечения различных форм зависимостей от ПАВ. Не является исключением и пирибедил. Так, в экспериментах на животных показано, что пирибедил способствует снижению потребления алкоголя, уменьшению тяги к нему у алкоголь-зависимых животных. Кроме того, он уменьшает выраженность проявлений синдрома отмены алкоголя, оказывает при этом синдроме седативное, противотревожное и антидепрессивное действие [89].

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, пирибедил имеет большой потенциал для использования в психиатрии. Доказательная база для его применения в разных областях психиатрии различна по качеству и количеству. Наиболее убедительна на данный момент доказательная база для его применения при лёгких, умеренных и средней тяжести КН различного генеза, а также при депрессивных расстройствах, особенно при депрессиях позднего возраста, при депрессиях на фоне БП, СБН и других «дофамин-зависимых» формах депрессивных расстройств, где, так или иначе, показано применение D₂/D₃ агонистов по основному неврологическому заболеванию, при депрессивных расстройствах, резистентных к стандартной терапии АД или при необходимости достижения быстрого антидепрессивного эффекта, при меланхолических и апато-адинамических формах депрессий, протекающих с выраженной ангедонией, психомоторной заторможенностью, выраженными КН, при психотической форме депрессии, в частности при синдроме Котара. Может быть обоснованным применение пирибедила в качестве антидепрессивного агента первой линии (в комбинации с нормотимиками) также у пациентов с БАР с высоким риском инверсии фазы, так как D₂/D₃ агонисты имеют более низкий риск инверсии, чем АД.

Менее убедительна доказательная база для применения пирибедила при РШС, резистентных к стандартной АП терапии, для коррекции продуктивной, негативной, аффективной и когнитивной симптоматики РШС, а также для коррекции вызываемых АП различных ПЭ, таких, как ЭПС, НИДС, ГП, нейролептические депрессии, сексуальные нарушения.

Имеются также предварительные данные, позволяющие предполагать возможную эффективность пирибедила при тревожных расстройствах, резистентных к стандартной терапии (в частности, при СТР, ПР, ГТР), при резистентных к АД соматоформных и соматизированных болевых синдро-

мах, при депрессиях на фоне различных ХБС, таких, как мигрень, фибромиалгия и др., при синдроме ДП/ДР, резистентном к стандартной терапии, а также для уменьшения тяги при алкоголизме.

Список литературы

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Иллариошкин С.Н., Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. Агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в лечении болезни Паркинсона //Неврология и ревматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2013. № 1. С. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp.17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroix D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.
7. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Применение пронорана в неврологической практике //Лечение заболеваний нервной системы. 2009. № 1. С. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiofiss L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the do-

- paminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Арипризол – уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 4. С. 30-47.
 12. Пизова Н.В. Проноран в лечении когнитивных расстройств //Consilium Medicum. 2008. № 12. С. 65-70.
 13. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 2. С. 44-51.
 14. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Хлорпротиксен: обзор применения в психиатрии (1 часть) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 2. С. 26-32.
 15. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Информационное письмо. М., 2003.
 16. Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 2. С. 68-75.
 17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
 18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/s0014-2999(97)81947-4
 19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
 20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
 21. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты //Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 106-112.
 22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
 23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.

24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp.1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770290091008
32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. 2012. 448 с. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с. ISBN 978-5-369-01096-9

36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Пилипович А.А. Эффективность пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона // *Consilium Medicum*. 2014. № 9. С. 5-10.
40. Пилипович А.А. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 9. С. 8-17.
41. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал*. 2006. № 2. С. 27-32.
42. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ.) // *Неврологический журнал*. 2012. № 4. С. 49-55.
43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Захаров В.В. Использование пронорана в лечении недементных когнитивных нарушений // *Неврологический журнал*. 2008. № 2. С. 38-42.
48. Schüek S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine

- agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Пилипович А.А. Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона //Врач. 2012. № 4. С. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. Проноран (пирибедил) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения //Психиатрия. 2005. № 3. С. 66-72.
53. Аведисова А.С., Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З. Эффективность пронорана при возрастном ухудшении памяти //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. №2. С. 46-50.
54. Чернявская Т.К. Опыт использования Пронорана для повышения эффективности интерактивного обучения пациентов пожилого возраста с артериальной гипертонией и когнитивными расстройствами //Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 3. С. 52-55.
55. Попова А.А., Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общемедицинской практике //Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 2. С. 49-52.
56. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 //Врач. 2011. № 2. С. 31-34.
57. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. Особенности применения пирибедила в лечении когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца //Клиническая медицина. 2017. № 5. С. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 5. С. 25-33.
60. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность амисульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 3. С. 19-26.

61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfolz H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002
64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144

72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf
76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp. 1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. 207 с.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Анафранил (кломипрамин): новый взгляд на известный препарат. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp. 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 4. С. 42-51.
84. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин в жидкой форме при нейродегенеративных заболеваниях: факты и перспективы. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 30-37.

85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10. no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491
89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

References

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Illarionovskiy S.N., Karpova E.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Chernikova L.A. Agonist dofaminovykh retseptorov piribedil v lechenii bolezni Parkinsona [An agonist of dopamine receptors piribedil in the treatment of Parkinson disease]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*, 2013, no. 1, pp. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp.17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroi D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.

7. Pilipovich A.A., Golubev V.L. Primenenie pronorana v nevrologicheskoj praktike [The use of pronoran in the neurological practice]. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy*, 2009, no. 1, pp. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiorini L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Aripriazol – unikal'nyj antipsihotik s schirokim spektrom primeneniya v psikiatrii: fakty i perspektivy [Aripriazol: an unique antipsychotic with a wide spectrum of usability in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 4, pp. 30-47.
12. Pizova N.V. Pronoran v lechenii kognitivnyh rasstrojstv [Pronoran in the treatment of cognitive disorders]. *Consilium Medicum*, 2008, no. 12, pp. 65-70.
13. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroksan v narkologii i psikiatrii (chast' 1) [Proxan in addiction medicine and psychiatry (Part 1)]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 2, pp. 44-51.
14. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Khlorprotiksen: obzor primeneniya v psikiatrii (I chast') [Chlorprothixene: a review of its use in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 2, pp. 26-32.
15. Fedorova N.V., Artemjeva E.G. Primenenie pronorana – sovremennogo agonista dofaminovyh retseptorov v lechenii bolezni Parkinsona [The use of pronoran – a modern agonist of dopamine receptors in the treatment of Parkinson disease]. *Informatsionnoe pis'mo*, Moscow, 2003.
16. Fedorova N.V., Kim I.P. Lechenie bolezni Parkinsona [The treatment of Parkinson disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2002, no. 2, pp. 68-75.
17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/S0014-2999(97)81947-4

19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
21. Levin O.S., Golubeva L.V. Geterogennost' umerennogo kognitivnogo rasstrojstva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty [Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects]. *Consilium Medicum*, 2006, no. 2, pp. 106-112.
22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.
24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp. 1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.017702900091008

32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii [*Treatment resistant depressions*]. St. Petersburg, 2012, 448 p. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depressii i rezistentnost'. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej [*Depressions and resistance. A practical guide for doctors*]. Moscow, RIOR: INFRA-M, 2013, 374 p. ISBN 978-5-369-01096-9
36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Pilipovich A.A. Effektivnost' pronorana u patsientov s boleznju Parkinsona [Efficacy of pronoran in the treatment of Parkinson disease]. *Consilium Medicum*, 2014, no. 9, pp. 5-10.
40. Pilipovich A.A. Narushenija pamjati i rol' pronorana v ih korektsii [Memory impairments and the role of pronoran in their correction]. *Effektivnaja farmakoterapija*, 2016, no. 9, pp. 8-17.
41. Zakharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij epidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej») [A Russian national programme on the research of the epidemiology and therapy of cognitive disorders in an advanced age]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 27-32.
42. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Strachunskaja E.Ya. Lechenie nedementnyh kognitivnyh narushenij u patsientov s arterial'noj gipertenziej i tserebral'nym aterosklerozom. (Po rezul'tatam rossijskogo multisentrovogo issledovanija FUETE.) [The treatment of non-dementing mild cognitive impairment in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2012, no. 4, pp. 49-55.

43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Zakharov V.V. Ispol'zovanie pronorana v lechenii nedementnykh kognitivnykh narushenij [The use of pronoran in the treatment of non-dementing mild cognitive impairment]. *Neurologicheskij zhurnal*, 2008, no. 2, pp. 38-42.
48. Schück S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Pilipovich A.A. Bioelektricheskaja aktivnost' golovnogogo mozga u patsientov s boleznju Parkinsona [Bioelectrical activity of the brain in patients with Parkinson disease]. *Vrach*, 2012, no. 4, pp. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Gavrilova S.I., Selezneva N.D., Zharikov G.A. Pronoran (piribedil) v lechenii sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija [Pronoran (piribedil) in the treatment of mild cognitive impairment syndrome]. *Psikhiatrija*, 2005, no. 3, pp. 66-72.
53. Avedisova A.S., Bochkarev V.K., Faizulloev A.Z. Effektivnost' pronorana pri vozrastnom uhudshenii pamjati [Efficacy of pronoran in age-related memory decline]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2005, no. 2, pp. 46-50.
54. Chernjavskaja T.K. Opyt ispol'zovanija Pronorana dlja povyshenija effektivnosti interaktivnogo obuchenija patsientov pozhilogo vozrasta s arterial'noi gipertoniej i kognitivnymi rasstroistvami [Our experience with the use of Pronoran in patients of advanced age with arterial hypertension and cognitive impairments for improving the effectiveness of their interactive training]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2009, no. 3, pp. 52-55.

55. Popova A.A., Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Vozможности korrektsii umerennykh kognitivnykh rasstrojstv u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v obshemeditsinskoj praktike [On the possibilities of treatment of moderate cognitive impairments in patients of advanced and old age in general medical practice]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2010, no. 2, pp. 49-52.
56. Shishkova V., Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narushenij pri ozhireнии i saharном diabete tipa 2 [Prophylaxis of metabolic and cognitive impairments in obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Vrach*, 2011, no. 2, pp. 31-34.
57. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V. Osobennosti primenenija piribedila v lechenii kognitivnykh narushenij u patsientov s ishemičeskoj bolezn'ю serdca [On the peculiarities of the use of piribedil in the treatment of cognitive impairments in patients with an ischemic heart disease]. *Kliničeskaja meditsina*, 2017, no. 5, pp. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Sul'pirid v terapii trevozhnykh rasstrojstv i trevozhnoj simptomatiki v ramkah inyh rasstrojstv (obzor literatury) [Sulpiride in the treatment of anxiety disorders and anxiety symptoms in other disorders (a literature review)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 5, pp. 25-33.
60. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' amisulprida v terapii depressivnykh narushenij pri shizofrenii i drugih endogennykh psichozah [Effectiveness of amisulpride in the treatment of depressive symptoms in schizophrenia and other endogenous psychoses]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 3, pp. 19-26.
61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfohl H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002

64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*; 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144
72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf

76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp. 1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Nuller Yu.L. Depressija i depersonalizatsija [*Depression and depersonalization*]. Leningrad, Meditsina, 1981, 207 p.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Anafranil (klomipramin): novyj vzgljad na izvestnyj preparat [Anafranil (clomipramine): a new look on an old drug]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp. 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v psikiatrii (obzor sovremennyh dannyh) [Memantine: possibilities and perspectives for its use in psychiatry (a review of modern scientific data)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 4, pp. 42-51.
84. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin v zhidkoj forme pri nejrodegenerativnyh zabolevanijah: fakty i perspektivy [Memantine oral drops in neurodegenerative disorders: facts and perspectives]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 30-37.
85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10, no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491

89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, *педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»*
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве*
б. Бен-Гурион, г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Yuriy Vitalievich, anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823

Bekker Roman Alexandrovich, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering
Ben-Gurion University of the Negev
bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-84-103

УДК 616.12.127: 616-056.52

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ТИПЫ ГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ

Яскевич Р.А., Повишедная О.Н., Москаленко О.Л.

Цель. Изучение структурно-функционального состояния миокарда и типов гемодинамики у мужчин с АГ различных конституциональных типов.

Материалы и методы. Обследовано 89 мужчин в возрасте от 20 до 60 лет. Использовалась стандартная методика антропометрического исследования с последующим определением конституциональных типов, а также определение типов гемодинамики по данным ультразвукового исследования сердца.

Результаты. В ходе проведённого исследования установлено, что как среди больных АГ, так и среди лиц без АГ, эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики встречаются чаще по сравнению с гипокинетическим типом. При изучении частоты встречаемости типов гемодинамики у больных АГ с различными соматотипами не получено статистически значимой разницы между группами соматотипов, в то время как в группе контроля количество лиц с мускульным соматотипом была статистически значимо выше при эукинетическом типе, и ниже при гиперкинетическом типе в сравнении с грудным и брюшным соматотипами. При сравнении структурно-функциональных показателей миокарда у больных АГ разных соматотипов можно отметить, что величина фракции выброса и фракции сокращения у больных АГ неопределённого соматотипа были наименьшими и статистически значимо более низкими по сравнению с грудным типом телосложения ($p < 0,01$), а у лиц с АГ грудного соматотипа статистически значимо более высокими по сравнению с брюшным конституциональным типом ($p < 0,05$).

Заключение. Для лиц с АГ грудного соматотипа характерны более благоприятные значения некоторых структурно-функциональных пока-

зателей состояния миокарда, в сравнении с брюшным и неопределенным типами конституции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; соматотип; структурно-функциональное состояние миокарда; тип гемодинамики.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIAL AND TYPES OF HEMODYNAMICS IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT CONSTITUTIONAL TYPES

Yaskevich R.A., Povshednaya O.N., Moskalenko O.L.

The purpose of the study. Study of the structural and functional state of the myocardium and types of hemodynamics in men with hypertension of various constitutional types.

Materials and methods. 89 men aged from 20 to 60 years were examined. The standard technique of anthropometric research used, followed by determination of constitutional types, as well as determination of the types of hemodynamics according to the data of ultrasound examination of the heart.

Results. In the course of the study, it found that both among patients with arterial hypertension and among those without arterial hypertension, eukinetic and hyperkinetic types of hemodynamics are more common in comparison with the hypokinetic type. When studying the frequency of occurrence of types of hemodynamics in hypertensive patients with different somatotypes, no statistically significant differences obtained between groups of somatotypes. In the control group, the number of persons with a muscular somatotype was statistically significantly higher in the eukinetic type and lower in the hyperkinetic type in comparison with the thoracic and abdominal somatotypes. When comparing the structural and functional parameters of the myocardium in patients with arterial hypertension of different somatotypes, it can be noted that the value of the ejection fraction and reduction fraction in patients with arterial hypertension of an undefined somatotype were the smallest. Also statistically significantly lower in comparison with the pectoral body type ($p < 0,01$). In persons with arterial hypertension of the thoracic somatotype, they were statistically significantly higher than in the abdominal constitutional type ($p < 0,05$).

Conclusion. Individuals with hypertension of the thoracic somatotype characterized by more favorable values of some structural and functional indicators

of the state of the myocardium, in comparison with the abdominal and indefinite types of constitution.

Keywords: *arterial hypertension; somatotype; structural and functional state of the myocardium; type of hemodynamics.*

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина инвалидизации и летальности среди других нозологических форм занимают одно из первых мест не только во всем мире [Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M. et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62, N.10. P. 921-925., Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update // Eur. Heart J. 2013. Vol.34. P. 3028-3034., Selvaraj S., Martinez E.E., Aguilar F.G. et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the HyperGEN Study // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016. Vol. 9, N 6. P. e004396., Williams B., Mancia G., Spiering W. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European Heart Journal. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021-104.], но и в России [Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с., Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Readaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // International Journal of Circumpolar Health. 2012. Vol. 72, S 1. P. 337-339.]. Между различными формами сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертония (АГ) привлекает всеобщее внимание, которое обусловлено её высокой популяционной частотой, негативным влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения [Давыдов Е.Л., Ульянова И.О. Медико-социальные аспекты больных артериальной гипертонией в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2016. Т. 22, № 9-10. С. 24-25., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Возрастные особенности приверженности к лечению артериальной гипертонии у мужчин г. Красноярска // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-1. С. 48-52., Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная ги-

пертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с., Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Readaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // International Journal of Circumpolar Health. 2012. Vol. 72, S 1. P. 337-339.]. В тоже время своевременный контроль факторов риска ССЗ, на ранней стадии может предотвратить развитие данной патологии [Кедринская А.Г., Куприенко Н.Б., Образцова Г.И., Леонова И.А. Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24, № 5. С.570–580, Клеменков А.С., Фурсова Я.Е., Клеменков С.В. и др. Влияние общих пресных ванн и физических тренировок при разной длительности назначения на физическую работоспособность больных стабильной стенокардией с нарушением ритма // Фундаментальные исследования. 2006. № 3. С. 13., Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с.]. Основной характеристикой АГ является постоянно повышенное артериальное давление (АД). Помимо этого, АГ сопровождается изменением и других гемодинамических параметров, характеризующих кровоток, сосудистое сопротивление, волемический статус, сократительную способность миокарда, эластичность сосудистой стенки и доставку кислорода [Антонов А.А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Поликлиника. 2013. № 4-2. С. 36-41., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9-10. С. 23-25., Kim N. Y., Hong Y.M., Jung J.W. et al. The relationships of body mass index, waist-to-height ratio, and body fat percentage with blood pressure and its hemodynamic determinants in Korean adolescents: a school-based study // Korean J. Pediatr. 2013. Vol. 56, N 12. P. 526-533.]. Многочисленные исследования показали, что среди пациентов с АГ существует несколько различных групп, отличающихся друг от друга состоянием гемодинамики [Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9-10. С. 23-25., Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А.,

Деревянных Е.В. Артериальная гипертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с., Терегулов Ю.Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики // Практическая медицина. 2012. № 8-2 (64). С. 164-168., Халявкина И.О. Индивидуально-типологические особенности гемодинамики в юношеском возрасте // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №1. С. 38-44.]. Сведения о частоте разных гемодинамических типов существенно различаются [Антонов А.А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Поликлиника. 2013. № 4-2. С. 36-41., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9-10. С. 23-25.]. Имеющиеся данные о распространенности типов гемодинамики в разных возрастных группах людей, свидетельствуют о преобладании у детей и подростков гиперкинетического, реже – эукинетического типа, часто сменяющегося с повышением возраста, на гипокинетический тип гемодинамики [Халявкина И.О. Индивидуально-типологические особенности гемодинамики в юношеском возрасте // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №1. С. 38-44.].

Индивидуально-типологические особенности человека могут быть маркерами, которые характеризуют особенности клинических проявлений и помогают в прогнозировании развития и тяжести течения тех или иных заболеваний [Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин медицинских работников с артериальной гипертонией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-2. С. 252-256., Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11. № 4. С. 56-73., Москаленко О.Л. Характеристика свойств темперамента у юношей-студентов разных соматотипов г. Железногорска // В мире научных открытий. 2015. № 8.1 (68). С. 442-449., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. Использование показателей соматотипирования у мужчин в построении математических моделей прогноза развития артериальной гипертонии // Международный журнал прикладных и фундаментальных

исследований. 2015. № 1-1. С. 64-69., Яскевич Р.А., Повshedная О.Н., Деревянных Е.В. Нарушения ритма сердца у мужчин, жителей Сибири, с артериальной гипертонией различных конституциональных типов // Успехи современного естествознания. 2015. № 3. С. 127-132.]. Установлено, что определённое внешнее строение тела человека может соответствовать не только определённому внутреннему его строению, но и анатомио-физиологическим особенностям сердца и сосудов [Василькова Т.Н., Баклаева Т.Б., Магаев С.И. Рыбина Ю.А. Влияние различных типов жировоголожения на состояние сердечно-сосудистой системы // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014. Т.75, №1. С. 45–49., Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 2. С. 10-14., Шалауров А.В., Кочетова Н.В., Додонова Л.П., Щедрин А.С. Соматотип и основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в покое и при физической нагрузке // Новости спортивной и медицинской антропологии. М., 1990. Вып. 1. С.163., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией // В мире научных открытий. 2016. № 10 (82). С. 10-34.]. Показано, что разные типы гемодинамики обладают разными адаптационными возможностями и связаны с конституциональными особенностями организма [Никитюк Д. Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 2. С. 10-14.]. Шалауров А.В. с соавт. (1990) выявили связь соматотипа с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у мужчин, наиболее эффективное функционирование сердечно-сосудистой системы как в покое, так и при нагрузке было отмечено у представителей грудного соматотипа [Шалауров А.В., Кочетова Н.В., Додонова Л.П., Щедрин А.С. Соматотип и основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в покое и при физической нагрузке // Новости спортивной и медицинской антропологии. М., 1990. Вып. 1. С.163.]. В связи с этим большой интерес представляет изучение взаимосвязи конституциональных особенностей и структурно-функционального состояния миокарда и типов гемодинамики у лиц с АГ.

Цель исследования

Изучение структурно-функционального состояния миокарда и типов гемодинамики у мужчин с АГ различных конституциональных типов.

Материалы и методы

С целью изучения структурно-функционального состояния миокарда и типов гемодинамики у мужчин с АГ различных типов конституции обследованы мужчины проходившие стационарное лечение в кардиологическом отделении клиники Института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Обследовано 89 человек мужского пола в возрасте 20-60 лет (средний возраст $44,9 \pm 0,71$ лет), из которых обследованных лиц с АГ было 50 человек (средний возраст $45,26 \pm 0,92$ лет). Контрольную группу составили 39 пациентов с нормальными уровнями АД (средний возраст $44,4 \pm 1,13$ лет). Все участвующие в проводимом исследовании пациенты давали письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом.

Использовалась стандартная методика антропометрического исследования с последующим определением конституциональных типов, а также определение вариантов ремоделирования левого желудочка по данным ультразвукового исследования сердца. Эхокардиография проводилась на аппарате «Аloka 1100» с датчиком 2,5 МГц, в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Тип центральной гемодинамики определялся с учетом сердечного и ударного индексов, среднего гемодинамического давления и общего периферического сосудистого сопротивления, рассчитанных по стандартным формулам.

Статистический анализ полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 Статистическую значимость различий между группами при проверке нулевой гипотезы оценивали согласно критерию Манна-Уитни-Вилкоксона. Оценка сравнения качественных показателей проводилась с использованием критерия χ^2 (chi-square) Пирсона. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при 95% уровне значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенное антропометрическое исследование позволило распределить мужчин с АГ и без АГ по конституциональным типам. У мужчин с АГ чаще определялся брюшной конституциональный тип – 62,0% ($p=0,001$), реже наблюдались лица с неопределенным – 18,0%, грудным – 10,0% и мускульным – 10,0% типами конституции, в то время как у мужчин без АГ чаще, на уровне тенденции, выявлялись лица грудного конституцио-

нального типа – 33%, реже мускульного – 25,6%, брюшного – 23,1% и неопределенного – 17,9%.

При изучении структурно-функциональных показателей миокарда у больных АГ разных соматотипов установлено, что значения фракции выброса (ФВ) и фракции сокращения (ФС) у больных неопределенного соматотипа были наименьшими и статистически более низкими по сравнению с грудным конституциональным типом ($p < 0,01$).

Таблица 1.

Структурно-функциональное состояние миокарда у лиц с артериальной гипертензией различных конституциональных типов

Показатель	Конституциональный тип			
	1. Брюшной	2. Грудной	3. Мускульный	4. Неопределенный
ДЛП, см	3,85±0,08 * ^{1,2}	3,47±0,12 * ^{1,2}	3,68±0,13	3,68±0,23
ТЭСЛЖ, см	1,14±0,03	1,09±0,04	1,18±0,06	1,05±0,06
ТМЖП, см	1,3±0,05	1,15±0,08	1,2±0,07	1,18±0,06
Индекс ас.	1,15±0,04	1,07±0,08	1,03±0,05	1,13±0,06
ОТС, см	0,47±0,02	0,43±0,02	0,45±0,03	0,40±0,02
КДРЛЖ, см	5,3±0,09	5,2±0,08	5,3±0,12	5,6±0,29
ИКДРЛЖ, см/м ²	2,59±0,05 ** ^{1,2} ; * ^{1,4}	2,85±0,04 ** ^{1,2}	2,68±0,08 * ^{3,4}	3,04±0,14 * ^{3,4} ; ** ^{1,4}
КДО, мл	145±6,6	129,3±4,8	137,2±6,7	157,4±19,5
ММЛЖ, г	183,1±6,2	163,9±8,1	171,4±11,9	180,5±19,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	89,3±3,1	90,3±4,5	85,9±5,5	96,8±8,5
ФВ, %	58,7±1,2 * ^{1,2}	64,6±1,7 * ^{1,2} ; ** ^{2,4}	60,3±1,3	54,8±3,7 ** ^{2,4}
ФС, %	31,7±0,9 * ^{1,2}	35,4±1,02 * ^{1,2} ; ** ^{2,4}	33,1±0,9	29,7±2,2 ** ^{2,4}
Vcf, см/сек	0,98±0,03 * ^{1,4}	1,11±0,04 * ^{2,4}	1,07±0,04 * ^{3,4}	0,90±0,08 * ^{1,4} ; * ^{2,4} ; * ^{3,4}
УО, мл	82,4±3,4	81,7±3,1	80,8±3,9	79,6±6,2
МО, л/мин	5,92±0,3	6,12±0,2	5,9±0,3	6,03±0,6
УИ, мл/ м ²	40,15±1,6	44,9±1,6	40,9±2,2	43,12±3,2
СИ, л/мин/м ²	2,88±0,13 * ^{1,2}	3,37±0,13 * ^{1,2}	2,99±0,18	3,26±0,29
ОПСС, дин*сек*м ⁻⁵	1805±82,4	1589±85,4	1755±122,5	1720±186,4

Примечание: Статистически значимые различия между группами – * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

При этом ФВ и ФС у больных АГ грудного соматотипа имели статистически значимо более высокие значения по сравнению с пациентами брюшного соматотипа ($p < 0,05$) (табл. 1). При сравнении показателей ско-

рости циркулярного сокращения волокон, у лиц неопределенного соматотипа изучаемый показатель также был статистически значимо меньше по сравнению с пациентами грудного, брюшного и мускульного соматотипов ($p < 0,05$). При сравнении структурных показателей миокарда статистически значимые различия были получены только по значениям диаметра левого предсердия у представителей брюшного и грудного типов конституции ($p < 0,05$) а по индексу конечно-диастолического размера левого желудочка (ИКДРЛЖ) между неопределенным и мускульным ($p < 0,05$), неопределенным и брюшным ($p < 0,01$) соматотипами и между грудным и брюшным ($p < 0,01$) соматотипами соответственно. Следует отметить, что у лиц неопределенного соматотипа показатели как ИКДРЛЖ, так и величина конечно-диастолического размера (КДРЛЖ) левого желудочка имели наибольшие значения (табл.1).

Таким образом, резюмируя вышеизложенное следует отметить, что при сравнении структурно-функциональных показателей миокарда у больных АГ разных соматотипов можно отметить, что величина ФВ и ФС у больных АГ неопределенного соматотипа являются наименьшими и достоверно более низкими по сравнению с грудным ($p < 0,01$), а показатели ФВ и ФС у лиц с АГ грудного соматотипа являются достоверно более высокими по сравнению с брюшным соматотипом ($p < 0,05$). Следовательно, для лиц с АГ грудного соматотипа характерны более благоприятные значения некоторых структурно-функциональных показателей состояния миокарда, в сравнении с брюшным и неопределенным типами конституции.

Далее были определены типы гемодинамики и изучена их частота у мужчин с АГ и пациентов контрольной группы (рис. 1). Установлено, что гиперкинетический тип гемодинамики встречался у 44,4% больных АГ (36 чел. из 81), эукинетический тип – у 42% (34 чел. из 81) и гипокинетический тип – у 13,6% (11 чел. из 81) (рис.1).

Гиперкинетический и эукинетический типы гемодинамики у больных АГ встречались чаще, по сравнению с лицами с гипокинетическим типом. Полученные данные несколько отличались от результатов исследования по изучению распределения типов центральной гемодинамики у мигрантов Крайнего Севера с АГ, прибывших на постоянное место жительства в центральную Сибирь. Так, среди мигрантов чаще выявлялся гипокинетический тип гемодинамики 66,7%, реже гиперкинетический – 16,7% и эукинетический типы – 16,7% соответственно [Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пожилых мигрантов Крайнего Севера

с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9-10. С. 23-25.]. По данным Терегулова Ю.Э. (2012) установлено, что гиперкинетический тип гемодинамики выявлялся у 3,2% пациентов, эукинетический – у 61,9%, гипокинетический – в 34,9% случаев [Терегулов Ю.Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики // Практическая медицина. 2012. № 8-2 (64). С. 164-168.]. Анализ новых случаев артериальной гипертензии за 4-летний период с учетом типов гемодинамического кровообращения у проживающих на Крайнем Севере показал, что трансформация нормального уровня АД в артериальную гипертензию отмечалась преимущественно у лиц с гиперкинетическим типом ($p < 0,001$) [Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с.].

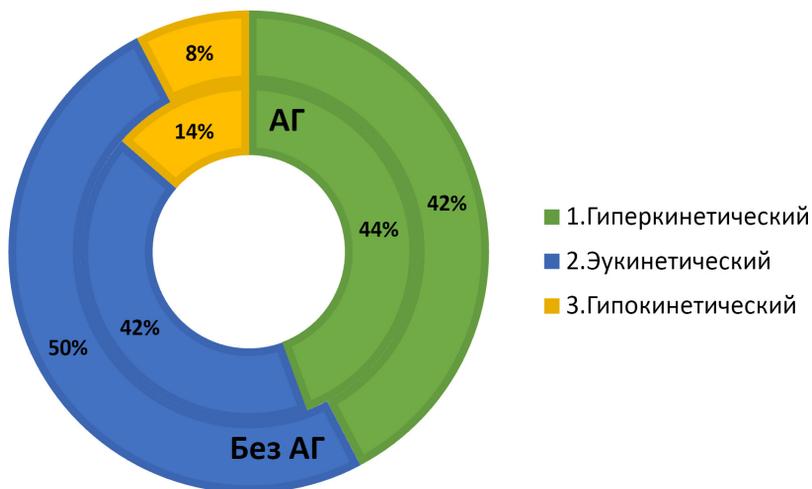


Рис. 1. Частота типов гемодинамики у мужчин с АГ и контрольной группы.

Примечание: Значимость различий между группами $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,2} > 0,05$.

Частота типов гемодинамики среди пациентов контрольной группы имела схожие значения с частотой в основной группе. Так гиперкинетический тип гемодинамики встречался у 42,3% (11 чел. из 26) обследованных, эукинетический тип – у 50% (13 чел. из 26) и наиболее редко

гипокинетический тип – у 7,7% (2 чел. из 26) соответственно (рис.1). Таким образом эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики встречались в контрольной группе чаще по сравнению с гипокинетическим типом. По данным Поликарпова Л.С. со соавт. (2010) у лиц с нормальным уровнем артериального давления, проживающих в условиях Крайнего Севера, доминирует гиперкинетический тип гемодинамики, частота распределения которого достоверно отличается от эукинетического и гипокинетического [Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с.].

Согласно результатов исследования Терегулова Ю.Э. (2012) в группе здоровых лиц выявлено 21,9% с гиперкинетическим типом кровообращения, 65,6% с эукинетическим и 12,5% с гипокинетическим [Терегулов Ю.Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики // Практическая медицина. 2012. № 8-2 (64). С. 164-168.].

При изучении частоты встречаемости типов гемодинамики у больных АГ различных конституциональных типов установлено, что гиперкинетический тип чаще отмечался среди лиц неопределенного – 75,0%, грудного – у 60,0%, и мускульного типов телосложения, в то время как у пациентов брюшного соматотипа чаще встречался гиперкинетический тип – 48,9% (рис.2). Однако полученные различия в частоте типов гемодинамики не имели статистической значимости.

При сравнении частоты типов гемодинамики в группе контроля при различных соматотипах можно отметить, что при мускульном соматотипе гиперкинетический тип встречается реже, а эукинетический чаще по сравнению с грудным и брюшным соматотипами (рис.3).

У пациентов брюшного и грудного типа конституции чаще определялся гиперкинетический тип гемодинамики

Резюмируя вышеизложенное следует отметить, что пациенты грудного соматотипа в сравниваемых группах, по частоте типов гемодинамики различий не имели, тогда как среди больных с АГ при брюшном соматотипе чаще определялся эукинетический тип, а при мускульном – гиперкинетический. У пациентов без АГ, частота изучаемых типов гемодинамики (эукинетического и гиперкинетического) при данных соматотипах (брюшном и мускульном) была обратной.

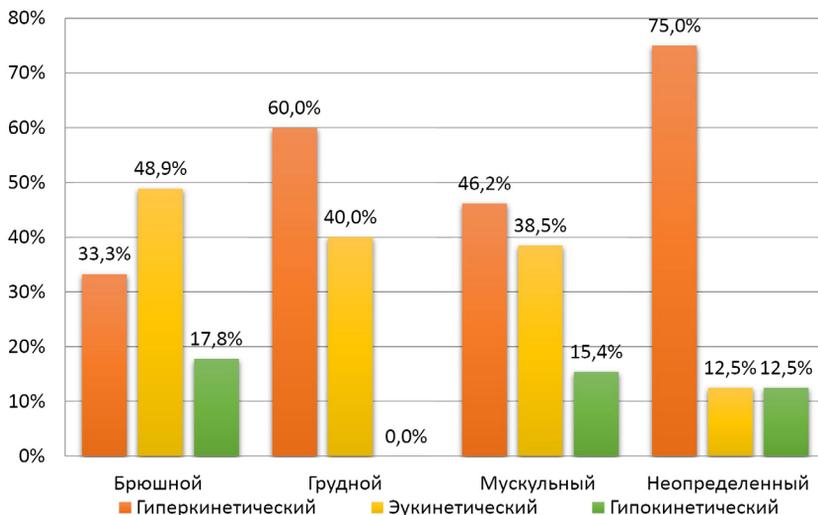


Рис. 2. Частота типов гемодинамики у больных с артериальной гипертензией различных конституциональных типов.

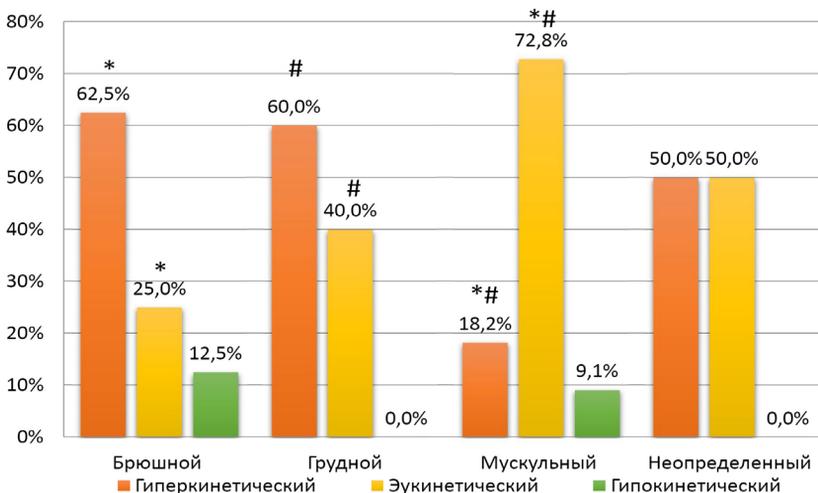


Рис. 3. Частота типов гемодинамики у пациентов контрольной группы различных конституциональных типов.

Примечание: Значимость различий между группами соматотипов $^*p_{1-3} < 0,05$; $\# p_{2-3} < 0,05$

Выводы

1. В ходе проведённого исследования установлено, что как среди больных АГ, так и среди лиц без АГ, эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики встречаются чаще по сравнению с гипокинетическим типом.

2. При изучении частоты встречаемости типов гемодинамики у больных АГ с различными соматотипами не получено статистически значимо различий между группами, в то время как в группе контроля количество лиц с мускульным соматотипом была статистически значимо выше при эукинетическом типе гемодинамики, и ниже при гиперкинетическом типе в сравнении с грудным и брюшным соматотипами.

3. При сравнении структурно-функциональных показателей миокарда у больных АГ разных соматотипов можно отметить, что величина фракции выброса и фракции сокращения у больных АГ неопределенного соматотипа были наименьшими и статистически значимо более низкими по сравнению с грудным типом телосложения ($p < 0,01$), а у лиц с АГ грудного соматотипа статистически значимо более высокими по сравнению с брюшным конституциональным типом ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Антонов А.А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Поликлиника. 2013. № 4-2. С. 36-41.
2. Василькова Т.Н., Баклаева Т.Б., Матаев С.И. Рыбина Ю.А. Влияние различных типов ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014. Т.75, №1. С. 45–49.
3. Давыдов Е.Л., Ульянова И.О. Медико-социальные аспекты больных артериальной гипертензией в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2016. Т. 22, № 9-10. С. 24-25.
4. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин медицинских работников с артериальной гипертензией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-2. С. 252-256.
5. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Возрастные особенности приверженности к лечению артериальной гипертензии у мужчин г. Красноярска // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-1. С. 48-52.
6. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Изучение и сравнительный анализ показателей центральной гемодинамики и артериального давления у пожилых

- мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9-10. С. 23-25.
7. Кандилова В.Н. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения // Клиницист. 2020. Т. 14, № 1-2. С. 62-72.
 8. Кедринская А.Г., Куприенко Н.Б., Образцова Г.И., Леонова И.А. Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24, № 5. С.570–580
 9. Клеменков А.С., Фурсова Я.Е., Клеменков С.В. и др. Влияние общих пресных ванн и физических тренировок при разной длительности назначения на физическую работоспособность больных стабильной стенокардией с нарушением ритма // Фундаментальные исследования. 2006. № 3. С. 13.
 10. Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11. № 4. С. 56-73.
 11. Москаленко О.Л. Характеристика свойств темперамента у юношей-студентов разных соматотипов г. Железногорска // В мире научных открытий. 2015. № 8.1 (68). С. 442-449.
 12. Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, № 2. С. 10-14.
 13. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям). Красноярск: КрасГМУ, 2010. 289 с.
 14. Терегулов Ю.Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики // Практическая медицина. 2012. № 8-2 (64). С. 164-168.
 15. Халявкина И.О. Индивидуально-типологические особенности гемодинамики в юношеском возрасте // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №1. С. 38-44.
 16. Шалауров А.В., Кочетова Н.В., Додонова Л.П., Щедрин А.С. Соматотип и основные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в покое и при физической нагрузке // Новости спортивной и медицинской антропологии. М., 1990. Вып. 1. С.163.

17. Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. Использование показателей соматотипирования у мужчин в построении математических моделей прогноза развития артериальной гипертензии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 1-1. С. 64-69.
18. Яскевич Р.А., Повshedная О.Н., Деревянных Е.В. Нарушения ритма сердца у мужчин, жителей Сибири, с артериальной гипертензией различных конституциональных типов // Успехи современного естествознания. 2015. № 3. С. 127-132.
19. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертензией // В мире научных открытий. 2016. № 10 (82). С. 10-34.
20. Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M. et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62, N.10. P.921-925.
21. Kim N.Y., Hong Y.M., Jung J.W. et al. The relationships of body mass index, waist-to-height ratio, and body fat percentage with blood pressure and its hemodynamic determinants in Korean adolescents: a school-based study // Korean J. Pediatr. 2013. Vol. 56, N 12. P. 526-533.
22. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update // Eur. Heart J. 2013. Vol.34. P. 3028-3034.
23. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Readaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions // International Journal of Circumpolar Health. 2012. Vol. 72, S 1. P. 337-339.
24. Selvaraj S., Martinez E.E., Aguilar F.G. et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the HyperGEN Study // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016. Vol. 9, N 6. P. e004396.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European Heart Journal. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021-104.

References

1. Antonov A.A. Gemodinamika pri gipertonicheskoj bolezni [Hemodynamics in hypertensive disease]. *Poliklinika* [Polyclinic]. 2013. № 4-2. P. 36-41.
2. Vasil'kova T.N., Baklaeva T.B., Mataev S.I. Rybina Ju. A. Vlijanie razlichnyh tipov zhirootlozhenija na sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy [Influence

- of different types of fat deposition on the state of the cardiovascular system]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhijh vrachej* [Heart: a journal for practicing doctors]. 2014. V.75. №1. P. 45-49.
3. Davydov E.L., Ul'janova I.O. Mediko-social'nye aspekty bol'nyh arterial'noj gipertoniej v pozhilom vozraste [Medical and social aspects of patients with arterial hypertension in old age]. *Klinicheskaja gerontologija* [Clinical gerontology]. 2016. V. 22. № 9-10. P. 24-25.
 4. Derevjannyh E.V., Jaskevich R.A., Balashova N.A. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u muzhchin medicinskih rabotnikov s arterial'noj gipertoniej [Anthropometric features and component composition of body weight in male medical workers with arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. № 6-2. P. 252-256.
 5. Derevjannyh E.V., Jaskevich R.A., Balashova N.A. Vozrastnye osobennosti priverzhennosti k lecheniju arterial'noj gipertonii u muzhchin g. Krasnojarska [Age characteristics of adherence to the treatment of arterial hypertension in men of Krasnojarsk]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. № 6-1. P. 48-52.
 6. Derevjannyh E.V., Jaskevich R.A. Izuchenie i sravnitel'nyj analiz pokazatelej central'noj gemodinamiki i arterial'nogo davlenija u pozhilyh migrantov Krajnego Severa s arterial'noj gipertenziej [Study and comparative analysis of indicators of central hemodynamics and blood pressure in elderly migrants of the Far North with arterial hypertension]. *Klinicheskaja gerontologija* [Clinical Gerontology]. 2017. V. 23. № 9-10. P. 23-25.
 7. Kandilova V.N. Remodelirovanie serdca i sosudov pri arterial'noj gipertenzii: rol' soputstvujushhego ozhirenija [Remodeling of the heart and blood vessels in arterial hypertension: the role of concomitant obesity]. *Klinicist* [Clinician]. 2020. V. 14. № 1-2. P. 62-72.
 8. Kedrinskaja A.G., Kuprienko N.B., Obrazcova G.I., Leonova I.A. Strukturnye izmenenija serdca i antropometricheskie markery remodelirovanija miokarda pri izbytochnoj masse tela i ozhirenii u detej [Structural changes in the heart and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obesity in children]. *Arterial'naja gipertenzija* [Arterial hypertension]. 2018. V. 24. № 5. P. 570-580.
 9. Klemenkov A.S., Fursova Ja.E., Klemenkov S.V. i dr. Vlijanie obshhijh presnyh vann i fizicheskijh trenirovok pri raznoj dlitel'nosti naznacheniya na fizicheskiju rabotosposobnost' bol'nyh stabil'noj stenokardiej s narusheniem ritma

- [Influence of general fresh baths and physical training with different duration of appointment on the physical performance of patients with stable angina pectoris with rhythm disturbances]. *Fundamental'nye issledovanija* [Fundamental research]. 2006. № 3. P. 13.
10. Kozlov E.V., Jaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u muzhchin s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih v uslovijah komorbidnosti [Anthropometric features and component composition of body weight in men with chronic obstructive pulmonary disease in conditions of comorbidity]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. V. 11. № 4. P. 56-73.
 11. Moskalenko O.L. Charakteristika svojstv temperamenta u junoshej-studentov raznyh somatotipov g. Zheleznogorska [Characteristics of the properties of temperament in young men-students of different somatotypes of Zheleznogorsk]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2015. № 8.1 (68). P. 442-449.
 12. Nikitjuk D.B., Nikolenko V.N., Hajrullin R.M. i dr. Antropometricheskij metod i klinicheskaja medicina [Anthropometric method and clinical medicine]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* [Journal of anatomy and histopathology]. 2013. V. 2. № 2. P. 10-14.
 13. Polikarpov L.S., Hamnagadaev I.I., Jaskevich R.A., Derevjannyh E. V. *Arterial'naja gipertonija (rasprostranennost', profilaktika, adaptacija i readaptacija k razlichnym jekologicheskim uslovijam)* [Arterial hypertension (prevalence, prevention, adaptation and readaptation to various environmental conditions)]. Krasnojarsk: KrasGMU. 2010. 289 p.
 14. Teregulov Ju.Je. Integral'nye pokazateli central'noj gemodinamiki u zdorovyh lic i pacientov s gipertonicheskoj bolezn'ju v zavisimosti ot tipa gemodinamiki [Integral indicators of central hemodynamics in healthy individuals and patients with essential hypertension depending on the type of hemodynamics]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine]. 2012. № 8-2(64). P. 164-168.
 15. Haljavkina I.O. Individual'no-tipologicheskie osobennosti gemodinamiki v junosheskom vozraste [Individual-typological characteristics of hemodynamics in adolescence]. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii* [Journal of fundamental medicine and biology]. 2017. №1. P. 38-44.
 16. Shalaurov A.V., Kochetova N.V., Dodonova L.P., Shhedrin A.S. Somatotip i osnovnye pokazateli dejatel'nosti serdechno-sosudistoj sistemy v pokoe i pri fizicheskoj nagruzke [Somatotype and the main indicators of the cardiovascular system at rest and during exercise]. *Novosti sportivnoj i medicinskoj antropologii* [News of sports and medical anthropology]. M., 1990. Issue 1. P.163.

17. Jaskevich R.A., Derevjannyh E.V., Balashova N.A. Ispol'zovanie pokazatelej somatotipirovanija u muzhchin v postroenii matematicheskikh modelej prognoza razvitiya arterial'noj gipertonii [The use of somatotyping indicators in men in the construction of mathematical models for predicting the development of arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015. № 1-1. P. 64-69.
18. Jaskevich R.A., Povshednaja O.N., Derevjannyh E.V. Narushenija ritma serdca u muzhchin, zhitelej Sibiri, s arterial'noj gipertoniej razlichnyh konstitucional'nyh tipov [Heart rhythm disturbances in men, inhabitants of Siberia, with arterial hypertension of various constitutional types]. *Uspehi sovremennogo estestvoznanija* [Successes of modern natural science]. 2015. № 3. P. 127-132.
19. Jaskevich R.A., Moskalenko O.L. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u muzhchin migrantov Krajnego Severa s arterial'noj gipertoniej [Anthropometric features and component composition of body weight in male migrants of the Far North with arterial hypertension]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2016. № 10(82). P. 10-34.
20. Britton K.A., Massaro J.M., Murabito J.M. et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. N.10. P.921-925.
21. Kim N.Y., Hong Y.M., Jung J.W. et al. The relationships of body mass index, waist-to-height ratio, and body fat percentage with blood pressure and its hemodynamic determinants in Korean adolescents: a school-based study. *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 56. N12. P. 526-533.
22. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2013. Vol.34. P. 3028-3034.
23. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V. et al. Readaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions. *International Journal of Circumpolar Health.* 2012. Vol. 72. S1. P. 337-339.
24. Selvaraj S., Martinez E.E., Aguilar F.G. et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the HyperGEN Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 9. N 6. P. e004396.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018. Vol. 39.N 33. P. 3021-104.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Яскевич Роман Анатольевич доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, ведущий научный сотрудник группы патологии сердечно-сосудистой системы, кандидат медицинских наук, доцент *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; АГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация*
cardio@impn.ru

Повshedная Оксана Николаевна врач-терапевт, кандидат медицинских наук
Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения “Красноярская межрайонная больница № 3” ул. Свердловская, 76, Красноярск, 660006, Российская Федерация
krasmb3@yandex.ru

Москаленко Ольга Леонидовна старший научный сотрудник, кандидат биологических наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Yaskevich Roman Anatolyevich, Associate Professor at Department of Propedeutics of Internal Diseases and Therapy, Leading Researcher of the Group Pathology of the Cardiovascular System, Candidate of Medical Science, Docent
Scientific Research Institute of medical problems of the North; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
cardio@impn.ru

Povshednaya Oksana Nikolaevna, Therapist, Candidate of Medical Science
Krasnoyarsk inter-district hospital № 3
76, Sverdlovskaja St., Krasnoyarsk, 660006, Russian Federation
krasmb3@yandex.ru

Moskalenko Olga Leonidovna, Senior Researcher, Candidate of Biological Sciences
Scientific Research Institute of medical problems of the North
3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gre-ll@mail.ru

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-104-118

УДК 616.314.163-089.27

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛЕРОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПОД ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЗУБОВ

Маругина Т.Л., Левенец А.А., Киприн Д.В., Череватенко А.И.

При планировании ортопедического восстановления зубов активно используется эндодонтическая подготовка корневых каналов и от качества и герметичности obturации зависит успех как ортопедического восстановления, так и нормального состояния периодонта в долгосрочной перспективе. Сравнительный анализ различных силеров показал степень их эффективности в отношении устранения клинических симптомов, а также сохранении функции зуба.

Цель. *Повышение эффективности лечения осложненного кариеса при подготовке корневых каналов под постэндодонтическое ортопедическое восстановление.*

Материалы и методы. *Обследовано 283 пациента, разделенные на 3 группы в зависимости от вида силера: 1-АН plus 2-ABT Sealer 3-Bioroot RCS. Оценка рентгенологических показателей и качества obturации проводилась на основе КЛКТ, оценка наличия симптомов воспаления местных тканей и состоятельность ортопедической конструкции оценивалась клинически в полости рта. Результаты оценивали через 6,12,24 месяца. Оценка эффективности лечения и качества obturации проводилась в соответствии с директивами Европейского общества эндодонтологии.*

Результаты. *При лечении пульпита все случаи соответствовали критерию «успех», при лечении хронических форм периодонтита лучший показатель выявлен во 2 группе при лечении как однокорневых, так и многокорневых зубов, с незначительным снижением результативности в третьей группе.*

Заключение. *Использование ABT Sealer обуславливает статистически достоверное высокое качество obturации, как в однокорневых, так и в многокорневых зубах, в то время как использование силера Bioroot RCS обуславливает высокое качество obturации при строгом соблюдении протокола биомеханической обработки канала. При использовании силера*

AH Plus отмечается недостаточное качество obturации в многокорневых зубах.

Ключевые слова: эндодонтический силер; ортопедическое восстановление; качество obturации.

DYNAMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF SEALERS IN THE PREPARATION OF ROOT CANALS FOR ORTHOPEDIC RESTORATION OF TEETH

Marugina T.L., Levenets A.A., Kiprin D.V., Cherevatenko A.I.

Endodontic root canal preparation is widely implemented to plan orthopaedic teeth restoration, and obturation quality and impermeability affects both the success of orthopaedic restoration and long-term proper condition of a periodontium. Comparative analysis of various sealers showed the efficiency rate thereof for elimination of clinic symptoms, and preservation of a tooth functioning as well.

Background: *To improve the treatment efficiency for complicated caries during root canal preparation for post-endodontic orthopaedic restoration.*

Material and methods. *Examination was comprised of 283 patients divided into 3 groups by sealer type: 1-AH plus, 2-ABT Sealer, 3-Bioroot RCS. Radiologic parameters and obturation quality were assessed on the basis of CBCT, occurrence of local tissue inflammation and orthopaedic structure integrity were assessed intraorally by clinical means. The outcome was assessed at 6-, 12-, 24-month points. Treatment efficiency and obturation quality were assessed using the European Society of Endodontology guidelines.*

Results. *Each pulpitis treatment case met the success criterion; in treatment of chronic forms of periodontitis the best score was obtained in group 2, where both single-rooted and multi-rooted teeth were treated, with minor decrease in effectiveness in group 3.*

Conclusion. *Use of ABT Sealer causes statistically accurate high quality of obturation both for single-rooted and multi-rooted teeth, while Bioroot RCS sealer causes high quality of obturation given a strict adherence to the canal biomechanical processing protocol. With AH Plus sealer usage, inappropriate obturation quality in multi-root teeth is noted.*

Keywords: *Endodontic Sealer; orthopedic restoration; the quality of obturation.*

Несмотря на значительные успехи клинической стоматологии в вопросах профилактики и лечения кариеса, осложненный кариес является весьма распространенной патологией твердых тканей зуба [1,2]. Исследования последних лет свидетельствуют об увеличении осложнений кариеса зубов и их высокой распространённости: у 45-50% лиц в возрасте от 39 до 44 лет и у 50% пациентов в возрастной группе старше 50 лет воспалительный процесс в верхушечном периодонте является основной причиной удаления зубов и возникновения острых одонтогенных процессов челюстно-лицевой области [3]. В практической стоматологии, на сегодняшний день, к наиболее сложному виду лечения относится эндодонтическое лечение, используемое при лечении осложненных форм кариеса (пульпит, периодонтит) [4]. Необходимое качество лечения и полноценная реабилитация больных с осложненным кариесом возможна только при соблюдении полного соответствия определенным требованиям на всех этапах эндодонтического лечения [5]. Полная obturation просвета канала и герметизация апикального отверстия и дополнительных каналов биологически инертным и стабильным материалом является одним из залогов успеха эндодонтического лечения, а от успеха эндодонтического лечения напрямую зависит качество и долговечность последующего ортопедического восстановления зуба [6-8]. Для правильной obturation корневых каналов необходимо создать среду, неприемлемую для размножения оставшихся в канале микроорганизмов, а также герметичное заполнение просвета канала [9]. Получение эффективного результата в каждом случае обязывает врача-стоматолога освоить несколько методов obturation системы каналов, не останавливаясь только на одной методике или пломбировочном материале, считая его универсальным, не быть ограниченным в условиях многообразия сложности строения эндодонта [10]. На современном этапе прослеживается тенденция отказа от твердеющих паст, цементов, кроме стекло-иономерного, в пользу полимерных материалов. Среди врачей, выполняющих манипуляции по лечению пульпита и периодонтита, недавно утвердилось мнение, что нетвердеющие и твердеющие пасты не могут являться корневой пломбой, в редких случаях используются в виде силеров, так как роль последних выполняют полимеры [11-13].

Цель

Предоставления клинических рекомендаций по выбору оптимального эндодонтического силера для повышения эффективности лечения при подготовке корневых каналов зубов под ортопедическое восстановление.

Материалы и методы

Для проведения сравнительного анализа пациентов в клинике было обследовано 283 пациента в возрасте 30-55 лет, в том числе 154 (54,41%) женщины и 129 (45,59) мужчин с различными формами осложненного кариеса.

Таблица 1.

Распределение пациентов по формам осложненного кариеса и количеству зубов

Форма осложненного кариеса	Количество больных						Всего
	Однокорневые зубы			Многочорневые зубы			
	Контр. гр. №1	Гр. исслед. №2	Гр. исслед. №3	Контр. гр. №1	Гр. исслед. №2	Гр. исслед. №3	
Пульпит	9	10	10	19	20	21	89
Хронический периодонтит без деструктивного процесса по КТ	10	11	11	21	24	23	100
Хронический периодонтит с деструктивным процессом по КТ	8	9	9	22	23	23	94
Всего	27	30	30	62	67	67	283

Все больные разделены на 3 группы – контрольную №1, где obturation корневых каналов проводилась методом латеральной компакции гуттаперчи с использованием силера на основе эпоксидной смолы AN plus; группу исследования №2, где obturation корневых каналов проводилась методом латеральной компакции гуттаперчи с использованием силера на основе эпоксидной смолы с добавлением макромолекул ABT Sealer; Макромолекула в составе силера препятствует образованию биопленки на стенках канала зуба; Группу исследования №3, где obturation корневых каналов проводилась методом латеральной компакции гуттаперчи с использованием биокерамического силера Bioroot RCS.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет; согласие на лечение; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, поливалентной аллергии; наличие зубов с осложненным кариесом и необходимостью их ортопедического восстановления.

Критерием не включения пациентов в исследование являлось несогласие с условиями исследования. Критериями исключения являлись: наличие соматической патологии, такой как: сахарный диабет декомпенсированный, онкологические заболевания, нарушение свертываемости крови.

При лечении пациентам всех групп проводилась стандартная биомеханическая подготовка корневых каналов, которая включала в себя:

- Механическую обработку инструментами ProFile (Dentsply, Швейцария) техникой Crown Down.
- Медикаментозную обработку 3% раствором гипохлорита натрия Гипохлоран-3 (Омега дент, Россия); 17% раствором ЭДТА MD-Cleanser (Meta Dental).

Все пациенты проходили лечение с изоляцией исследуемого зуба системой «OptiDam»

Оценка эффективности лечения и качества obturации корневых каналов проводилось во всех группах в соответствии с директивами Европейского общества эндодонтологии [14]:

- «полное выздоровление» или «успех» – отсутствие клинических симптомов (боль, отек, свищи), сохранение функции, рентгенологически определяемое нормальное состояние периодонтальной щели (рентгенологические признаки регенерации костной ткани);
- «неполное восстановление» – отсутствие клинических симптомов и рентгенологически выявляемое уменьшение поражение периодонтальных периодонтальных тканей;
- «неуспех» – отсутствие клинических симптомов при рентгенологически сохранившейся исходной патологии верхушечного периодонтита;
- «отсутствие выздоровления» или «неудачное лечение» – наличие симптомов хронического периодонтита, отсутствие рентгенологических признаков уменьшения периапикального поражения или образование нового в верхушечном периодонте.

Специфическая сложность эндодонтических процедур заключается в невозможности визуального контроля, неполной объективности клинического контроля (течение хронического воспаления при неудачном лечении может не вызывать у пациентов каких-либо жалоб и клинических проявлений) и практическом отсутствии лабораторной диагностики. Поэтому оценка результативности лечения должна проводиться обязательно [15-17]/

Оценка рентгенологических показателей костной структуры и качества obturации проводилась на основе данных КЛКТ. Конусно-лучевая компьютерная томограмма представляет собой современную трёхмерную диагностическую систему визуализации, разработанную специально для использования в области лицевого скелета [18,19]. На основании литературных данных установлено, что использование 3Д-изображения для эндодонтических целей в настоящее время является более перспективным по сравнению с 2Д-изображениями зубов [20].

Оценка наличия симптомов воспаления местных тканей и состоятельность ортопедической конструкции оценивалась клинически в полости рта пациента. Результаты проведенного лечения оценивали через 6,12,24 месяца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных пакетов Statistika 6.0 b SPSS-11.

Результаты

Результаты проведенного лечения в контрольной и исследуемых группах отражены в таблицах 1-3.

Таблица 2.

Результаты проведенного лечения в контрольной группе №1

Форма осложненного кариеса		Временной критерий оценки					
		Однокорневые зубы			Многочорневые зубы		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Пульпит	Успех	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	18 (100%)	19 (100%)	19 (100%)
	Неполное вызд.	-	-	-	-	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-
Хронический периодонтит без деструктивного процесса по КТ	Успех	7 (70%)	10 (100%)	10 (100%)	16 (76%)	21 (100%)	21 (100%)
	Неполное вызд.	3 (30%)	-	-	5 (24%)	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-

Окончание табл. 2.

Хронический периодонтит с деструктивным процессом по КТ	Успех	4 (50%)	7 (87,5%)	8 (100%)	15 (68%)	19 (86%)	22 (100%)
	Неполное вызд.	3 (37,5%)	1 (12,5%)	-	5 (23%)	3 (14%)	-
	Неуспех	1 (12,5%)	-	-	2 (9%)	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-

Таблица 3.

Результаты проведенного лечения в исследуемой группе №2

Форма осложненного кариеса		Временной критерий оценки					
		Однокорневые зубы			Многочорневые зубы		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Пульпит	Успех	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)
	Неполное вызд.	-	-	-	-	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-
Хронический периодонтит без деструктивного процесса по КТ	Успех	11 (100%)	11 (100%)	11 (100%)	23 (96%)	24 (100%)	24 (100%)
	Неполное вызд.	-	-	-	1 (4%)	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-
Хронический периодонтит с деструктивным процессом по КТ	Успех	7 (78%)	9 (100%)	9 (100%)	19 (83%)	23 (100%)	23 (100%)
	Неполное вызд.	2 (22%)	-	-	4 (17%)	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-

Таблица 4.

Результаты проведенного лечения в исследуемой группе №3

Форма осложненного кариеса		Временной критерий оценки					
		Однокорневые зубы			Многочорневые зубы		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Пульпит	Успех	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Неполное вызд.	-	-	-	-	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-

Окончание табл. 4.

Хронический периодонтит без деструктивного процесса по КТ	Успех	8 (89%)	9 (100%)	9 (100%)	21 (91%)	23 (100%)	23 (100%)
	Неполное вызд.	1 (11%)	-	-	2 (9%)	-	-
	Неуспех	-	-	-	-	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-
Хронический периодонтит с деструктивным процессом по КТ	Успех	6 (67%)	8 (89%)	9 (100%)	18 (78%)	22 (96%)	23 (100%)
	Неполное вызд.	3 (33%)	1 (11%)	-	4 (18%)	1 (4%)	-
	Неуспех	-	-	-	1 (4%)	-	-
	Отсутств. вызд.	-	-	-	-	-	-

Результаты клинических исследований проанализированы с учетом рентгенологической оценки качества obturации корневых каналов. Клинико-рентгенологическая характеристика периодонтального статуса в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения при использовании силера AN Plus представлены в таблице 2, при использовании силера с макромолекулами ABT Sealer приведены в таблице 3, при использовании биокерамического силера Biogoot RCS приведены в таблице 4.

Результаты лечения пульпита и хронических форм периодонтита через 6,12 и 24 месяца после проведенного лечения показали, что во всех группах пациентов жалобы отсутствовали, соответственно случаев, подпадающих под критерий «отсутствие выздоровления» не было выявлено.

При лечении пульпита во всех трех группах в 100% случаев выявлялось отсутствие симптомов, сохранение функции и рентгенологически нормальное состояние периодонтальной щели во всех трех временных промежутках, а именно через 6,12 и 24 месяца.

Через 6 месяцев при лечении хронических форм периодонтита без деструктивного процесса в однокорневых зубах критерий «успех» определялся в 70% в первой группе, в 100% во второй группе и в 89% в третьей группе, соответственно критерий «неполное восстановление» определялся в первой группе в 30% случаев, в третьей группе в 11% случаев. В многокорневых зубах критерию «успех» соответствовало 76% в первой группе, 96% во второй группе, 91% в третьей группе, соответственно критерию «неполное восстановление» соответствовало 24% в 1 группе, 4% во 2 группе и 9% в 3 группе. Через 12 и 24 месяца все случаи с данным диагнозом, как в однокорневых, так и во многокорневых зубах во всех трех группах соответствовали критерию «успех».

При лечении хронических форм периодонтита с деструктивным процессом через 6 месяцев в однокорневых зубах критерий «успех» выявлялся в первой группе в 50% случаев, во второй группе в 78% случаев, в третьей группе в 67% случаев, соответственно критерию «неполное восстановление» в первой группе соответствовало 37,5%, во 2 группе 22%, в 3 группе 33%. Критерию «неуспех», а соответственно отсутствие клинических симптомов при сохранившейся исходной патологии верхушечного периодонтита соответствовало 12,5% в первой группе, в двух исследуемых группах, случаев, подходящих под данный критерий не выявлено. Через 12 месяцев критерию «успех», а соответственно полному восстановлению соответствовало 87,5% в первой группе, 100% во второй группе, 89% в третьей группе, при этом критерию «неполное выздоровление» соответствовало 12,5% в первой группе и 11% в третьей группе. Через 24 месяца во всех трех группах отмечалось «полное восстановление» во всех случаях.

При лечении хронических форм периодонтита с деструктивным процессом через 6 месяцев в многокорневых зубах критерий «успех» выявлялся в первой группе 68% случаев, 83% случаев во второй группе, 78% в третьей группе, при этом критерию «неполное восстановление» соответствовало 23% в 1 группе, 17% во второй группе и 4% в 3 группе, а критерию «неуспех» 9% в 1 группе и 4% в 3 группе. Через 12 месяцев от начала лечения в первой группе отмечается соответствие критерию «успех» в 86% случаев, во второй группе в 100% случаев, в третьей в 96%, соответственно в первой группе критерию «неполное восстановление» соответствовало 14% случаев в третьей группе 4% случаев. Через 24 месяца во всех группах отмечалось 100% соответствие критерию «успех».

Заключение

Комплексный анализ качества obturации корневых каналов при использовании силеров на основе эпоксидных смол (на основе данных КЛКТ и прицельной рентгенографии) выявил статистически достоверный высокий уровень качества obturации в однокорневых зубах, недостаточное качество obturации в многокорневых зубах, что является прогностическим признаком.

Использование силера на основе эпоксидной смолы с добавлением макромолекул ABT Sealer (на основе данных КЛКТ и прицельной рентгенографии) обуславливает статистически достоверное высокое качества obturации, как в однокорневых, так и в многокорневых зубах.

Использование биокерамического силера Biogroot RCS (на основе данных КЛКТ и прицельной рентгенографии) обуславливает статистически

достоверное высокое качество obturации корневого канала при строгом соблюдении протокола биомеханической обработки канала. Если анатомическая форма подготовленного канала по каким-либо причинам не соответствует предъявляемым требованиям, достичь необходимых критериев качества obturации практически невозможно.

Практические рекомендации:

1. При лечении зубов с диагнозом пульпит и возможности применения метода латеральной компакции гуттаперчи для obturации корневых каналов при эндодонтическом лечении осложненных форм кариеса как в однокорневых, так и в многокорневых зубах у лечащего врача существует возможность выбора используемого силера. В данных условиях все рассматриваемые силеры обеспечивают качественную obturацию корневого канала.

2. При нестандартных клинических случаях и условиях, в которых применение метода латеральной компакции гуттаперчи невозможно, для obturации корневых каналов рекомендуется использование термопластичной гуттаперчи в сочетании с силером на основе эпоксидной смолы с добавлением макромолекул ABT Sealer.

3. При использовании в клинической практике всех вышеупомянутых силеров биомеханическую подготовку корневых каналов целесообразно проводить исходя из принципов биологической целесообразности – в объеме, обеспечивающим полноценную некротомию и смазку.

Список литературы

1. Чжоу М. Применение комбинированного силера на основе гидроксида кальция и эпоксидных смол при эндодонтическом лечении осложненного кариеса: Автореф. дис. Кандидата мед. Наук. Воронеж, 2012.
2. Глухова Е.А., Межевкина Г.С. Клинико-лабораторное обоснование эффективности эндодонтического лечения // Наука молодых. 2019. Т.7. №2. С.294-300.
3. Ball R.Z. Intraoperative Endodontic Applications of Cone-Beam Computed Tomography // Journal of endodontic, 2013, vol.39, no.4., pp. 548-557.
4. Байназарова Н.Т. Анализ качества эндодонтического лечения, профилактика осложнений (по данным литературы) // Вестник КазНМУ. 2017. №3. С.186-189.
5. Манак Т.Н., Савостикова О.С., Ермаркевич М.И. Современные возможности повторного эндодонтического лечения // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018. №3. С.36-40.
6. Сахарук Н.А., Веретенникова А.А., Зеков Н.И. Оценка ближайших и отдаленных результатов эндодонтического лечения // Вестник ВГМУ. 2015. Т. 14. №5. С.108-113.

7. Клинический опыт терапии хронического апикального периодонтита / Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Лубинская Е.В., Мишутина О.Л. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т.17. №1. С.160-166.
8. Ingle J.I., Bakland L.K. Endodontics. 4th ed. London, 1994. 944 p.
9. Thomas V.A., Penarrocha M., Jensen S. Prognostic factors in apical surgery with root-end filling: a meta-analysis // Journal of Endodontic, 2010, vol.36, no. 6, pp. 957-973.
10. Выбор obtурационного материала и техники его размещения – основа создания позитивного прогноза при повторном эндодонтическом лечении. Обзор. Клинические случаи / Силин А.В., Абрамова Н.Е., Леонова Е.В., Киброцашвили И.А. // Эндодонтия Today. 2012. Т.10. №2. С.45-53.
11. Biggs S. An in vitro assessment of the sealing ability of resilon/epiphany using fluid filtration // Journal of Endodontic, 2006. no.32, pp. 759-761.
12. Drukteinis S. In vitro study of microbial leakage in roots filled with EndoRez sealer/EndoRez Points and AH Plus sealer/ conventional gutta-percha points // Stomatologija, 2009, no. 11, pp. 21-25.
13. Pitout E. Coronal leakage of teeth root-filled with guttapercha or Resilon root canal filling material // Journal of Endodontic, 2006, no. 32, pp. 879-881.
14. Показатели качества эндодонтического лечения: Отчет о согласованном мнении Европейского эндодонтического общества // Эндодонтия today. 2008. № 1-2. С.3-12.
15. Манак Т.Н. Динамическая оценка эффективности различных протоколов эндодонтического лечения при помощи периапикального индекса // Современная стоматология. 2015. №4. С.35-39.
16. Лобко С.С. Рентенограмма как критерий эффективности лечения зубов // Современная стоматология. 2018. №1. С.85- 87.
17. Латышева С.В., Будзейская Т.В. Проблемные вопросы в эндодонтии. Современный взгляд // Современная стоматология. 2015. №2. С.4-7.
18. Манак Т.Н. Информированность врачей-стоматологов по вопросам современных технологий лечения заболеваний пульпы и апикального периодонта // Стоматологический журнал. 2015. №2, Т.16. С. 99-104.
19. Саврасова Н.А., Мельниченко Ю.М., Кабак С.Л. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии в эндодонтии // Стоматологический журнал. 2014. №3. С. 196-202.
20. Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: национальное руководство. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2015. 888 с.

References

1. Chzhou M. *Primeneniye kombinirovannogo silera na osnove gidrooksida kalt-siya i epoksidnykh smol pri endodonticheskom lechenii oslozhnennogo kariyesa* [Application of a combined Siler based on calcium hydroxide and epoxy resins in the endodontic treatment of complicated caries]. Voronezh, 2012.
2. Glukhova E.A., Mezhevnikina G.S. Kliniko-laboratornoye obosnovaniye effektivnosti endodonticheskogo lecheniya [Clinical and laboratory substantiation of efficiency endodontic treatment]. *Nauka molodykh*, 2019, vol.7, no.2, pp.294-300.
3. Ball R.Z. Intraoperative Endodontic Applications of Cone-Beam Computed Tomography. *Journal of endodontic*, 2013, vol.39, no.4., pp. 548-557.
4. Baynazarova N.T. Analiz kachestva endodonticheskogo lecheniya. profilaktika oslozhneniy (po dannym literatury). [Risk factors of periodontal disease in individuals with a bracket system (According to literature)]. *Vestnik KazNMU*, 2017, no.3, pp.186-189.
5. Manak T.N., Savostikova O.S., Ermarkevich M.I. Sovremennyye vozmozhnosti povtornogo endodonticheskogo lecheniya. [Modern possibilities of repeated endodontic treatment]. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorovyе*, 2018, no.3, pp.36-40.
6. Sakharuk N.A., Veretennikova A.A., Zekov N.I. Otsenka blizhayshikh i otdalennykh rezultatov endodonticheskogo lecheniya. [The evaluation of immediate and remote results of endodontic treatment]. *Vestnik VGMU*, 2015, vol.14, no.5, pp.108-113.
7. Shashmurina V.R., Kupreeva I.V., Devlikanova L.I., Lubinskaya E.V., Mishutina O.L. Klinicheskiy opyt terapii khronicheskogo apikalnogo periodontita. [Clinical experience of chronic apical periodontitis therapy]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademiii*, 2018, vol.17, no.1, pp.160-166.
8. Ingle J.I., Bakland L.K., *Endodontics*. 4th ed. London, 1994. 944 p.
9. Thomas V.A., Penarrocha M., Jensen S. Prognostic factors in apical surgery with root-end filling: a meta-analysis. *Journal of Endodontic*, 2010, vol.36, no. 6, pp. 957-973.
10. Silin A.V., Abramova N.E., Leonova E.V., Kibrotsashvili I.A. Vybhor obturatsionnogo materiala i tekhniki ego razmeshcheniya – osnova sozdaniya pozitivnogo prognoza pri povtornom endodonticheskom lechenii. Obzor. Klinicheskiye sluchai. [The choice of sealing material and techniques of its placement – the basis for making positive prediction in endodontic retreatment. Review. Clinical cases.]. *Endodontiya Today*, 2012, vol.10, no.2, pp.45-53.
11. Biggs S. An in vitro assessment of the sealing ability of resilon/epiphany using fluid filtration. *Journal of Endodontic*, 2006. no.32, pp. 759-761.

12. Drukteinis S. In vitro study of microbial leakage in roots filled with EndoRez sealer/EndoRez Points and AH Plus sealer/ conventional gutta-percha points. *Stomatologija*, 2009, no. 11, pp. 21-25.
13. Pitout E. Coronal leakage of teeth root-filled with guttapercha or Resilon root canal filling material. *Journal of Endodontic*, 2006, no. 32, pp. 879-881.
14. Pokazateli kachestva endodonticheskogo lechenija: otchet o soglasovanom mnenii Evropejskogo endodonticheskogo obshhestva. [Endodontic treatment quality indicators: report on the agreed opinion of the European endodontic society]. *Endodontiya today*, 2008, no.1-2, pp.3-12.
15. Manak T.N. Dinamicheskaya otsenka effektivnosti razlichnykh protokolov endodonticheskogo lecheniya pri pomoshchi periapikalnogo indeksa. [Dynamic evaluation of different endodontics treatment protocols with using a periapical index]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2015, no.4, pp.35-39.
16. Lobko S.S. Rentenogramma kak kriteriy effektivnosti lecheniya zubov. [A radiograph serve as criterion of effectiveness endodontically treated teeth]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2018, no.1, pp. 85-87.
17. Latysheva S. V., Budzeuskaya T. V. Problemnyye voprosy v endodontii. Sovremennyy vzglyad. [Problems in endodontics. Modern view]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2015, no.2, pp. 4-7.
18. Manak T.N. Informirovannost vrachey-stomatologov po voprosam sovremennykh tekhnologiy lecheniya zabolevaniy pulpy i apikalnogo periodonta. [Awareness of dentists on modern technologies for the treatment of pulp and apical periodontal diseases]. *Stomatologicheskii zhurnal*, 2015, vol.16, no.2, pp. 99-104.
19. Savrasova N.A., Mel'nichenko Yu.M., Kabak S.L., Primeneniye konusno-luchevoy kompyuternoy tomografii v endodontii. [Application of cone-beam computed tomography in endodontics]. *Stomatologicheskii zhurnal*, 2014, no.3. pp. 196-202.
20. Dmitrieva L.A., Maksimovskiy Y.M. *Terapevticheskaya stomatologiya: national'noe rukovodstvo* [Therapeutic dentistry: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2015. 888 p.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Маругина Татьяна Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры-клиники хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
Tatyana.marugina@mail.ru

Левенец Анатолий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой-клиникой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

aalevenets@mail.ru

Киприн Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой-клиникой ортопедической стоматологии

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

d_kiprin@mail.ru

Череватенко Анна Игоревна, врач-стоматолог

Центр эстетической медицины «Реновацио»

ул. Весны, 7Д, г. Красноярск, 660077, Российская Федерация

AnnaCherevatenko@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Marugina Tatyana Leonidovna, PhD, Associate Professor of the Department-Clinic of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Tatyana.marugina@mail.ru

SPIN-code: 2676-9915

ORCID: 0000-0003-2320-6530

ResearcherID: AAG-8243-2020

Levenets Anatolij Aleksandrovich, MD, Professor, Head of the Department-Clinic of surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

aalevenets@mail.ru

SPIN-code: 1276-9214

ORCID: 0000-0003-3507-6948

ResearcherID: M-5955-2014

Scopus Author ID: 6603966014

Kiprin Dmitry Vladimirovich, Associate Professor, PhD, Head of the Department-Clinic of Orthopedic Dentistry

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
d_kiprin@mail.ru

SPIN-code: 6608-9007

ORCID: 0000-0002-6274-668X

ResearcherID: A-9467-2016

Scopus Author ID: 57214999952

Cherevatenko Anna Igorevna, Dentist

Center for Aesthetic Medicine 'Renovacio'

7D, Vesna Str., Krasnoyarsk, 660077, Russia

AnnaCherevatenko@mail.ru

SPIN-code: 2757-3219

ORCID: 0000-0002-4390-3651

ResearcherID: AAG-8200-2020

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-119-130

УДК 61.616.329-002

ОБСЛЕДОВАНИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ ГАСТРОКАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Хоробрых Т.В., Воеводина А.А.

Цель. Проанализировать литературные данные об особенностях обследования кардиологических больных на наличие у них осложнённых форм рефлюкс-эзофагита, в том числе гастрокардиального синдрома.

Заключение. В статье рассмотрены современные методы инструментальной диагностики, используемые для диагностики у кардиологического больного рефлюкс-эзофагита, осложнённого гастрокардиальным синдромом. Отмечено, что реализация дифференциального подхода в обследовании кардиологического больного на предмет выявления у него рефлюкс-эзофагита, осложнённого гастрокардиальным синдромом, возможна путём комплексного одновременного применения нескольких методов исследования. Использование комплексного сочетания методов инструментальной диагностики будут способствовать получению более содержательных и достоверных результатов, направленных на исключение вероятности несвоевременного диагностирования у кардиологических больных рефлюкс-эзофагита, осложнённого гастрокардиальным синдромом, его проявлений различного характера, от своевременности которого, в свою очередь, зависит своевременная постановка правильного диагноза, а также выбор оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: диагностика; метод; гастрокардиальный синдром; рефлюкс-эзофагит, обзор.

EXAMINATION OF CARDIAC PATIENTS FOR THE DETECTION OF GASTROCARDIAC REFLUX-ESOPHAGITIS SYNDROME (LITERARY REVIEW)

Khorobrikh T.V., Voevodina A.A.

Background: To analyze the literature data on the features of examination of cardiac patients for the presence of complicated forms of reflux esophagitis, including gastrocardium syndrome.

Conclusion: *The article considers modern methods of instrumental diagnostics used for the diagnosis of reflux esophagitis complicated by gastrocardium syndrome in a cardiological patient. It is noted that the implementation of a differential approach in the examination of a cardiological patient for the detection of reflux esophagitis complicated by gastrocardial syndrome is possible through the complex simultaneous application of several research methods. The use of a complex combination of instrumental diagnostic methods will contribute to obtaining more meaningful and reliable results aimed at eliminating the likelihood of untimely diagnosis in cardiac patients with reflux esophagitis complicated by gastrocardial syndrome, its manifestations of various nature, on the timeliness of which, in turn, depends on the timely correct diagnosis, as well as the choice of optimal treatment tactics.*

Keywords: *diagnosis; method; gastrocardial syndrome; reflux-esophagitis, review.*

Введение

В настоящее время рефлюкс-эзофагит является наиболее распространённой патологией желудочно-кишечного тракта [1], которая может существовать в сочетании с иными заболеваниями пищеварительной системы, иных органов [2], а также существенно снижать качество жизни [3, 4]. К примеру, у 45-80% больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы выявляется рефлюкс-эзофагит [5]. Своевременность и правильность выявления распространённости рефлюкс-эзофагита среди населения определено медико-социальной значимостью ввиду наличия у заболевания как типичных, так и нетипичных (атипичных) симптомов, затрудняющих процесс его диагностики, одним из которых выступает гастрокардиальный синдром. Кардиалгии, возникающие у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, нередко вызывают большие затруднения для клиницистов, которые обусловлены как сложностью проведения дифференциальной диагностики, так и не достаточным исследованием функциональной взаимообусловленности сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В научной литературе высказано мнение о наличии сочетанного характера рефлюкс-эзофагита и патологий кардии [6], в том числе и о наличии взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца, выражающейся в особенностях клинического течения этих заболеваний и их инструментальной диагностики [7]. Совершенно справедливо отмечено и возрастание в последние годы интереса к исследованию функциональных взаимоотношений пищевода и сердечно-сосудистой системы [8].

Взаимовлияние патологии сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, значительно ограничивающее и затрудняющее лечебно-диагностическую тактику, а равно и широкое внедрение сердечных препаратов, достигающих положительных симптоматический эффект за счёт устранения спастической моторики пищевода и расслабления нижнего пищеводного сфинктера, фактически изменяют клиническую картину, течение и тяжесть основного заболевания. Разрешение проблемы диагностики осложнено и различными вариантами сочетания рефлюкс-эзофагита и кардиальной патологией, существующих как в виде самостоятельных заболеваний, что бывает зачастую, так и в виде патогенетически взаимосвязанных. В доктрине отмечены такие кардиальные проявления рефлюкс-эзофагита, как нарушения проводимости, транзиторные нарушения сердечного ритма, однако наиболее часто встречающимся нарушением указана экстрасистолия [9]. Указанные клинические проявления нередко вынуждают пациентов обращаться за медицинской помощью к врачам терапевтам, кардиологам для проведения симптоматической терапии в виде сердечных препаратов [10].

Вместе с тем, учитывая достаточно близкое анатомическое расположение и общность иннервации кардии и желудка, дифференциация действительных оснований возникновения загрудинной боли является нередко затруднительной.

Достижение медицинских технологий способствовали разработке новых способов диагностики данных нозологических форм. В то же время, значительная вариативность клинических проявлений рефлюкс-эзофагита и его коморбидности зачастую не учитывается при проведении диагностики. Однако не учёт возможной вариативности проявления симптоматики рефлюкс-эзофагита может привести к фактической недооценке рисков развития таких осложнений. Более того, использование медикаментозной терапии, сочетанной с рекомендациями по соблюдению диеты или определённого образа жизни, нередко способствует лишь купированию симптомов рефлюкс-эзофагита, не устраняя его действительные причины возникновения и развития [11,12]. Безусловно, необходимо учитывать, что определение перспектив применения конкретных лечебных технологий поставлено в зависимость от необходимости исследования многокомпонентных патологических состояний [13].

Цель исследования

Проанализировать литературные данные об особенностях обследования кардиологических больных на наличие у них осложнённых форм рефлюкс-эзофагита, в том числе гастрокардиального синдрома.

Основная часть

В повседневной врачебной практике обоснованно приобретает широкое распространение диагностика нарушений сердечного ритма, аритмий на этиологическом, клиническом диагностическом этапах [14]. Пациентам, обращающимся с кардиологической симптоматикой, в первую очередь, выполняется электрокардиограмма. Наличие у больных с кардиологической симптоматикой симптомов гастроэзофагеального рефлюкса отражается на результатах электрокардиограммы в виде депрессии сегмента ST, желудочковой экстрасистолии [15], фибрилляции предсердий [16].

Выполнение электрокардиограммы, безусловно, не отменяет возможность проведения диагностики с помощью холтеровского мониторирования, представляющего собой неинвазивную диагностическую процедуру, проводимую с целью анализа сердечных функций, таких, как автоматизм, проводимость, рефрактерность. Данный метод инструментальной диагностики предоставляет исследователю получить наиболее «объёмную» с точки зрения содержания и достоверную информацию о частоте аритмий, позволяя установить соответствующий контроль эффективности проведённого лечения. Результаты холтеровского мониторирования позволяют установить и оценить наличие причинной связи между возникновением аритмий сердца и иными клиническими симптомами, зафиксировать их возникновение, длительность, характер и динамику, выявить причины сердечного нарушения. Практическую значимость применения этого цифрового метода исследования усматривают в более информативном содержании его результатов в сравнении с иными методами исследования, не использующих прямых оперативных вмешательств в сердечно-сосудистую систему, в том числе путём диагностирования возможных различных нарушений сердечного ритма, безболевых приступов ишемии миокарда [17]. В доктрине отмечено, что из результатов показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, полученных в результате комплексного использования суточного холтеровского мониторирования и электрокардиограммы, усматривались существенные данные о максимальном смещении сегмента ST, продолжительности ишемии миокарда в течение суток и количестве их эпизодов, суммарной площади сегмента ST, общем количестве эпизодов [18]. В ином случае указано, что результаты холтеровского мониторирования и суточной рН-метрии позволили утверждать о возможности увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления при наличии у пациента гастроэзофагеального рефлюкса, симптоматика которого нередко вызывает боль за грудиной [19]. В другом исследовании, направленном на изучение функционального состо-

нения сердечно-сосудистой системы при наличии патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, обосновано улучшение показателей проводимости, вегетативных влияний при условии «нормализации» показателей суточного рН-мониторирования, электрокардиограммы, холтеровского мониторинга [20].

Не ставится под сомнение справедливость утверждения о возможности окончательного разрешения вопроса об определении надлежащей тактики лечения только после оценки результатов, полученных при комплексном использовании таких методов инструментальной диагностики, как суточное мониторирование внутрипищеводного рН и холтеровского мониторинга [21]. Возможность получения результатов исследований, исходя из применения различных методов инструментальной диагностики, фактически имеющих различное целевое назначение и задачи исследования, способствует диагностированию количественной информации, к примеру, о степени acidификации пищевода, сопоставлении эпизодов рефлюкса с изменениями на электрокардиограмме. Кроме того, повышается вероятность верифицировать типичные и атипичные симптомы ишемической болезни сердца, нетипичным проявлением которой выступает рефлюкс-эзофагит, нередко провоцирующий возникновение этого заболевания [22]. Результаты холтеровского мониторинга также позволяют оценить наличие причинной связи между возникновением аритмий сердца и иными клиническими симптомами, зафиксировать их возникновение, длительность и динамику, выявить причины нарушения сердечного ритма.

Мультidetекторная компьютерная томография – неизвазивный метод исследования, который обоснованно признаётся высокоинформативным методом, применяемым в диагностике грыж пищеводного отверстия диафрагмы. С помощью данного метода возможно установление перемещения большей части желудка в грудную полость, диагностирование инвагинации пищевода в желудок, определение наличия недостаточности кардии, выявление признаков воспаления зоны пищеводно-желудочного перехода. В положительной динамике практического применения МДКТ-исследования отмечено, что его результаты позволяют получать трёхмерные изображения при субмиллиметровом сканировании, что фактически более расширяет границы применения этого цифрового метода исследования, возможного к использованию для изучения анатомии сердца и коронарных сосудов [23]. Более того, ввиду наличия дополнительных технических возможностей мультidetекторной компьютерной томографии, выражающихся в возможности проектирования в виде 3D реконструкций, результаты

её применения фактически способствуют визуализации патологической зоны в объёмном формате [24].

Наибольшую информативную основу состояния слизистой оболочки пищевода предоставляют результаты эндоскопии, позволяющей визуально произвести оценку изменений слизистой оболочки, оценить состояние желудочно-пищеводного перехода и Z-образной линии. Это, в свою очередь, способствует визуализации кардии ретроградно, предоставляя возможность оценить замыкательную функцию кардии. Кроме того, эндоскопическое исследование позволяет оценить степень сужения пищевода, визуализировать грыжу пищеводного отверстия диафрагмы.

При обследовании кардиологического больного целесообразно применение дифференциальной диагностики, что обусловлено тем, что нередко внепищеводным проявлением рефлюкс-эзофагита выступает гастрокардиальный синдром, связанный с возникновением и развитием патологии в области кардии. В свою очередь, поскольку выбор надлежащей тактики лечения больного зависит от правильной верификации действительных оснований его основного и сопутствующего заболевания, то в исследуемом случае реализация применения дифференциальной диагностики между кардиопатологией и патологией органов желудочно-кишечного тракта объективно оправдана.

Заключение

Целенаправленность диагностики выявления истинных причин проявлений патологии со стороны сердечно-сосудистой системы изначально должна иметь парадигму выявления отклонений и патологий в области кардии. При установлении несоответствия клинических проявлений и получении данных различных инструментальных исследований диагностика причинности должна «расширяться» по мере нахождения изменений не только со стороны сердечно-сосудистой системы. Безусловно, первоначальное обследование пациента с кардиологическими болями в виде применения электрокардиограммы, холтеровского мониторингирования не ставится под сомнение. Однако коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологий пищевода не учитывать недопустимо. Именно поэтому для исключения или подтверждения наличия патологий пищевода изначально целесообразно также и использование фиброгастродуоденоскопии, а для содержательной «полноты» клинической картины оправданно и дополнение обследования путём применения мультidetекторной компьютерной томографии. Наличие информативности каждого из указанных методов обследования предполагается и не уменьшается, вместе с

тем, не исключается, что результаты, полученные при возможном «разрозненном» их применении, могут быть недостаточными для установления и определения патологических изменений, их причин и динамики развития. Применение же совокупности методов обследования способствует верификации оснований всех патологических изменений, что, безусловно, способствует своевременной постановке правильного диагноза с целью определения дальнейшей тактики лечения пациента, улучшающей качество его жизни. «Суммарная» оценка результатов, полученных при «комбинированном» сочетании и использовании приведённых методов обследования, фактически будет являться более «информативной», содержательной, с наибольшей степенью достоверности.

Список литературы

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014, №63, pp.871–80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269
2. Saritas Yuksel E., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain // Swiss Med Wkly. 2012, №142: w13544. doi: 10.4414/smw.2012.13544
3. Krenk L., Kehlen H., Hansen T. et al. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement // Anesthesia & Analgesia. 2014, No, 5, pp. 1034–1040. doi: 10.1213/ANE.0000000000000194
4. Jeremy R., Sheraz Z., Melody Z. et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study // Surgical Endoscopy. 2016, Vol, 12, pp. 5209–5221. doi: 10.1007/s00464-016-4900-3
5. Мусабаев Н.Х., Имантаева Г.М., Камзина З.К., Камбаров Ф.Т., Абдулхамитова Ж.Б., Абдиев Ш.Г., Абишева А.К., Ибрагимов А.Р., Кайыржанова С.А. Профилактика кишечных свищей // Вестник КазНМУ. 2018. № 1. С. 245.
6. Алексеева О.П., Пикулев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимногоотяжения? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. №29(4). С.66–73.
7. Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения // Медальманах. 2012. №1(20). С.43–9.
8. Антропова О.Н., Пырикова Н.В., Осипова И.В. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2019. №7. С.103-109.

9. Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В., Былова Н.А., Колесникова Е.А., Корсунская М.И., Симбирцева А.С. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. №7(II). С. 76–81.
10. Maradey-Romero C., Fass R. New therapies for non-cardiac chest pain // *Curr Gastroenterol Rep*. 2014, №16, pp. 390.
11. Бородин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив*. 2014. № 2. С.76-80.
12. Булгаков С.А. «Гевискон» при изжоге, обусловленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Новости медицины и фармации*. 2013. №451. С. 34-37.
13. Щепин В.О., Бравве А.И., Бабенко А.И., Томчук А.Л. Методические подходы к расчёту потенциальной востребованности клинико-диагностических технологий // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013. № 5. С. 39-42.
14. Магомедова Б.М., Глебов К.Г., Теплова Н.В., Котовский А.Е., Артамонова Н.Г. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. №16 (6). С. 65-69.
15. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л. С. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. №157(9). С. 10–17.
16. Алейникова Т.В., Мистюкевич И.И. Возможности холтеровского мониторинга в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Проблемы здоровья и экологии*. 2014. № 1 (39). С. 14-20.
17. Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study // *PLoS One*. 2012, №7 (10), e47575. doi: 10.1371/journal.pone.0047575
18. Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Кузьменкова Л.В. Сравнительная характеристика качественных и количественных показателей преходящей ишемии миокарда, данных суточной РН-метрии у больных с ишемической болезнью сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Российский кардиологический журнал*. 2011. №1. С.45-48.
19. Маев И.В., Выучнова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века // *Лечащий врач*. 2004. №4. С.10-14.
20. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы // *Лечащий врач*. 2004. №4. С.5-8.
21. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной бо-

- лезни с ишемической болезнью сердца // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 4. № 6. С. 3-4.
22. Сторонова О.А., Трухманов А.С. 24-часовая рН-импедансометрия. Дифференциальный диагноз функциональных заболеваний пищевода. Пособие для врачей / Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2018. 32 с.
23. Мин Д.К, Кох Р., Аппельбаум Д., Уанн С. Мультидетекторная компьютерная томография в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2005. № 8. С. 39-47.
24. Бурякина С.А., Ручкин Д.В., Цинь Я., Кармазановский Г.Г., Бочарникова А.В. МДКТ-семиотика послеожоговых рубцовых сужений пищевода // *Медицинская визуализация*. 2013. № 5. С. 62-75.

References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014, №63, pp.871–80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269
2. Saritas Yuksel E., Vaezi M.F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly*. 2012, №142: w13544. doi: 10.4414/smw.2012.13544
3. Krenk L., Kehlen H., Hansen T. et al. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesthesia & Analgesia*. 2014, No, 5, pp. 1034–1040. doi: 10.1213/ANE.0000000000000194
4. Jeremy R., Sheraz Z., Melody Z. et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. *Surgical Endoscopy*. 2016, Vol, 12, pp. 5209–5221. doi: 10.1007/s00464-016-4900-3
5. Musabaev N. H., Imantaeva G. M., kamzina Z. K., Kambarov F. T., Abdulhamitova Zh. b., Abdiev sh. G., Abisheva A. K., Ibragimov A. R., Kayyrzhanova S. A. Profilaktika kishhechnykh svishchey [Prevention of intestinal fistulas]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2018, № 1, pp. 245.
6. Alekseeva O. P., Pikulev D. V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' i ishemičeskaya bolezn' serdtsa – sushchestvuet li sindrom vzaimnogo otyagoshcheniya? [Gastroesophageal Reflux disease and coronary heart disease – is there a mutual burden syndrome?]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian journal of gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2019, № 29 (4), pp. 66–73.

7. Pikulev D. V., Alekseeva O. P., Dolbin I. V. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa i gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn': osobennosti sochetannogo techeniya [Ischemic heart disease and gastroesophageal reflux disease: features of the combined course]. *Medical Almanac*. 2012, № 1(20), pp. 43–49.
8. Antropova O. N., Pyrikova N. V., Osipova I. V. Fibrillyatsiya predserdiy i gastroezofageal'naya bolezn': mekhanizmy vzaimosvyazi, podkhody k lecheniyu [Atrial Fibrillation and gastroesophageal disease: mechanisms of interrelation, approaches to treatment]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2019, № 7, pp. 103-109.
9. Kostyukevich O. I., Rylova A. K., Rylova N. V., Bylova N. A., Kolesnikova E. A., Korsunskaya M. I., Simbirtseva A. S. Vnepishchevodnye maski gastroezofageal'noy refluksnoy boleznii [Extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* [Medical review]. 2018, № 7 (II), pp. 76-81.
10. Maradey-Romero C., Fass R. New therapies for non-cardiac chest pain. *Curr Gasstroenterol Rep*. 2014, № 16, pp. 390.
11. Borodin D. S. «Kislotnyy karman» kak patogeneticheskaya osnova i terapevticheskaya mishen' pri gastroezofageal'noy refluksnoy boleznii [“Acid pocket” as a pathogenetic basis and therapeutic target in gastroesophageal reflux disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2014, № 2, pp. 76-80.
12. Bulgakov S. A. «Geviskon» pri izzhoge, obuslovlennoy gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu [“Gaviscon” for heartburn caused by gastroesophageal reflux disease]. *Novosti meditsiny i farmatsii* [News of medicine and pharmacy]. 2013, № 451, pp. 34-37.
13. Shchepin V. O., Bravve A. I., Babenko A. I., Tomchuk A. L. Metodicheskie podkhody k raschetu potentsial'noy vostrebovanosti kliniko-diagnosticheskikh tekhnologiy [Methodological approaches to calculating the potential demand for clinical and diagnostic technologies]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]. 2013, № 5, pp. 39-42.
14. Magomedova B. M., Glebov K. G., Teplova N. V., Kotovsky A. E., Artamonova N. G. Izmeneniya slizistoy obolochki verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta pri ishemicheskoy boleznii serdtsa [Changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract in ischemic heart disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2017, № 16 (6), pp. 65-69.
15. Eremina E. Yu., Zvereva S. I., Kozlova L. S. Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma u patsientov s gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu [Indicators of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease]. *Eks-*

- perimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2018, №157 (9), pp. 10-17.
16. Aleynikova T. V., Mistyukevich I. I. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniya v diagnostike zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Possibilities of Holter monitoring in diagnostics of diseases of the cardiovascular system]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2014, № 1 (39), pp. 14-20.
 17. Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2012, №7 (10), e47575. doi: 10.1371/journal.pone.0047575
 18. Fedulaev Yu. N., Korochkin I. M., kuzmenkova L. V. Sravnitel'naya kharakteristika kachestvennykh i kolichestvennykh pokazateley prekhodyashchey ishemii miokarda, dannykh sutochnoy PH-metrii u bol'nykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu [Comparative characteristics of qualitative and quantitative indicators of transient myocardial ischemia, daily PH-metry data in patients with coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2011, № 1, pp. 45-48.
 19. Mayev I. V., Vyuchnova E. S., Shchekina M. I. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' – bolezn' XXI veka [Gastroesophageal Reflux disease – a disease of the XXI century]. *Lechashchiy vrach* [Attending physician]. 2004, № 4, pp. 10-14.
 20. Kuzmina A. Yu. Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy [State of the cardiovascular system]. *Lechashchiy vrach* [Attending physician]. 2004, № 4, pp. 5-8.
 21. Taranchenko Yu. V., Zvenigorodskaya L. A. Differentsial'naya diagnostika zagrudinnykh boley pri sochetanii gastroezofageal'noy reflyuksnoy boleznii s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Differential diagnostics of chest pains in combination of gastroesophageal reflux disease with ischemic heart disease]. *Consilium Medicum*. 2002, Vol, 4, № 6. pp. 3-4.
 22. Storonova O. A., Trukhmanov A. S. 24-chasovaya rN-impedansometriya. Differentsial'nyy diagnoz funktsional'nykh zabolevaniy pishchevoda. Posobie dlya vrachey [24-hour pH-impedance measurement. Differential diagnosis of functional diseases of the esophagus. Manual for doctors] / ed. Acad. Russian Academy of Sciences, Professor V. T. Ivashkin. M.: publishing house "MED-PRAKTIKA-M". 2018, 32 p.
 23. Min D. K, Koch R., Appelbaum D., Uann S. Mul'tidetektornaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Obzor literatury [Multidetector computed tomography in the diagnosis of cardiovascular diseases. Literature review]. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervensionnoy kardioangiologii* [International journal of interventional Cardioangiology]. 2005, № 8, pp. 39-47.

24. Buryakina S. A., Ruchkin D. V., Qin Ya., Karmazanovsky G. G., Bocharnikova A.V. MDKT semiotika posleozhogovykh rubtsovykh suzheniy pishchevoda [MDKT semiotics of post-burn cicatricial narrowing of the esophagus]. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical imaging]. 2013, №5, pp. 62-75.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Хоробрых Татьяна Витальевна, д.м.н., профессор кафедры Факультетской хирургии №1

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Медицинский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

*ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация
horobryh68@list.ru*

Воеводина Анна Александровна, аспирант кафедры Факультетской хирургии №1

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Медицинский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

*ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация
anny1608@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Khorobrykh Tatyana Vitalievna, MD, Professor of the Department of Faculty Surgery №1

Sechenov University

*8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
horobryh68@list.ru*

Voevodina Anna Aleksadrovna, Post-Graduate Student of the Department of Faculty Surgery №1

Sechenov University

*8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
anny1608@mail.ru*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(<http://discover-journal.ru/guidelines.html>)

Научно-практический рецензируемый журнал **Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture** издается с целью пропаганды фундаментальных и фундаментально-прикладных региональных достижений в области медицины, химии, биологии, сельского хозяйства и смежных дисциплин на территории Российской Федерации и за рубежом.

Требования к оформлению статей

Объем рукописи	7-24 страницы формата А4, включая таблицы, иллюстрации, список литературы; для аспирантов и соискателей ученой степени кандидата наук – 7-10.
Поля	все поля – по 20 мм
Шрифт основного текста	Times New Roman
Размер шрифта основного текста	14 пт
Межстрочный интервал	полуторный
Отступ первой строки абзаца	1,25 см
Выравнивание текста	по ширине
Автоматическая расстановка переносов	включена
Нумерация страниц	не ведется
Формулы	в редакторе формул MS Equation 3.0
Рисунки	по тексту
Ссылки на формулу	(1)
Ссылки на литературу	[2, с.5], цитируемая литература приводится общим списком в конце статьи в порядке упоминания

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ССЫЛКИ-СНОСКИ ДЛЯ УКАЗАНИЯ
ИСТОЧНИКОВ**

Обязательная структура статьи

УДК

ЗАГЛАВИЕ (на русском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на русском языке)

Аннотация (на русском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на русском языке)

ЗАГЛАВИЕ (на английском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на английском языке)

Аннотация (на английском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на английском языке)

Текст статьи (на русском языке)

1. Введение.
2. Цель работы.
3. Материалы и методы исследования.
4. Результаты исследования и их обсуждение.
5. Заключение.
6. Информация о конфликте интересов.
7. Информация о спонсорстве.
8. Благодарности.

Список литературы

Библиографический список по ГОСТ Р 7.05-2008

References

Библиографическое описание согласно требованиям журнала

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: улица, дом, город, индекс, страна (на русском языке)

Электронный адрес

SPIN-код в SCIENCE INDEX:

DATA ABOUT THE AUTHORS

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: дом, улица, город, индекс, страна (на английском языке)

Электронный адрес

AUTHOR GUIDELINES

(<http://discover-journal.ru/en/guidelines.html>)

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture is a multi-field dedicated peer reviewed scientific journal designed to promote both fundamental and applied regional achievements in the field of medicine, chemistry, biology, agriculture and related sciences on the territory of the Russian Federation and abroad.

Requirements for the articles to be published

Volume of the manuscript	7-24 pages A4 format, including tables, figures, references; for post-graduates pursuing degrees of candidate and doctor of sciences – 7–10.
Margins	all margins –20 mm each
Main text font	Times New Roman
Main text size	14 pt
Line spacing	1.5 interval
First line indent	1,25 cm
Text align	justify
Automatic hyphenation	turned on
Page numbering	turned off
Formulas	in formula processor MS Equation 3.0
Figures	in the text
References to a formula	(1)
References to the sources	[2, p.5], references are given in a single list at the end of the manuscript in the order in which they appear in the text

DO NOT USE FOOTNOTES
AS REFERENCES

Article structure requirements

TITLE (in English)

Author(s): surname and initials (in English)

Abstract (in English)

Keywords: separated with semicolon (in English)

Text of the article (in English)

1. Introduction.

2. Objective.

3. Materials and methods.

4. Results of the research and Discussion.

5. Conclusion.

6. Conflict of interest information.

7. Sponsorship information.

8. Acknowledgments.

References

References text type should be Chicago Manual of Style

DATA ABOUT THE AUTHORS

Surname, first name (and patronymic) in full, job title, academic degree, academic title

Full name of the organization – place of employment (or study) without compound parts of the organizations' names, full registered address of the organization in the following sequence: street, building, city, postcode, country

E-mail address

SPIN-code in SCIENCE INDEX:

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ПЛАНИРОВАНИЕ И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНИХ ЧЕЛЮСТЯХ Маругина Т.Л., Левенец А.А., Киприн Д.В., Череватенко А.И.	11
ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОЭМБОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ТЯЖЕЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА Скворцов А.Е., Яковлев А.А., Яковлева А.В., Щелкунова И.Г.	25
ПИРИБЕДИЛ: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ Быков Ю.В., Беккер Р.А.	38
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ТИПЫ ГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ Яскевич Р.А., Повshedная О.Н., Москаленко О.Л.	84
ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛЕРОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПОД ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЗУБОВ Маругина Т.Л., Левенец А.А., Киприн Д.В., Череватенко А.И.	104
ОБСЛЕДОВАНИЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ ГАСТРОКАРДИАЛЬНОГО СИНДРОМА РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) Хоробрых Т.В., Воеводина А.А.	119
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	131

CONTENTS

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

PLANNING AND PREOPERATIVE PREPARATION FOR SURGICAL INTERVENTIONS ON THE MAXILLA Marugina T.L., Levenets A.A., Kiprin D.V., Cherevatenko A.I.	11
CEREBRAL MICROEMBOLISM IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM, WHO ARE IN REHABILITATION AFTER A VIOLATION OF CEREBRAL CIRCULATION, SEVERE BRAIN INJURIES Skvorcov A.E., Yakovlev A.A., Yakovleva A.V., Shhelkunova I.G.	25
PIRIBEDIL: INDICATIONS FOR ITS USE IN PSYCHIATRY AND ADDICTION MEDICINE Bykov Yu.V., Bekker R.A.	38
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIAL AND TYPES OF HEMODYNAMICS IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT CONSTITUTIONAL TYPES Yaskevich R.A., Povshednaya O.N., Moskalenko O.L.	84
DYNAMIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF SEALERS IN THE PREPARATION OF ROOT CANALS FOR ORTHOPEDIC RESTORATION OF TEETH Marugina T.L., Levenets A.A., Kiprin D.V., Cherevatenko A.I.	104
EXAMINATION OF CARDIAC PATIENTS FOR THE DETECTION OF GASTROCARDIAC REFLUX-ESOPHAGITIS SYNDROME (LITERARY REVIEW) Khorobrikh T.V., Voevodina A.A.	119
RULES FOR AUTHORS	131

Подписано в печать 30.11.2020. Дата выхода в свет 30.11.2020. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 10. Тираж 5000 экз. Свободная цена. Заказ SJLSA124/020. Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Издательство «Авторская Мастерская». Адрес типографии: ул. Пресненский Вал, д. 27 стр. 24, г. Москва, 123557 Россия.